UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
„VICTOR BABEŞ" DIN TIMIŞOARA

Coordonator:

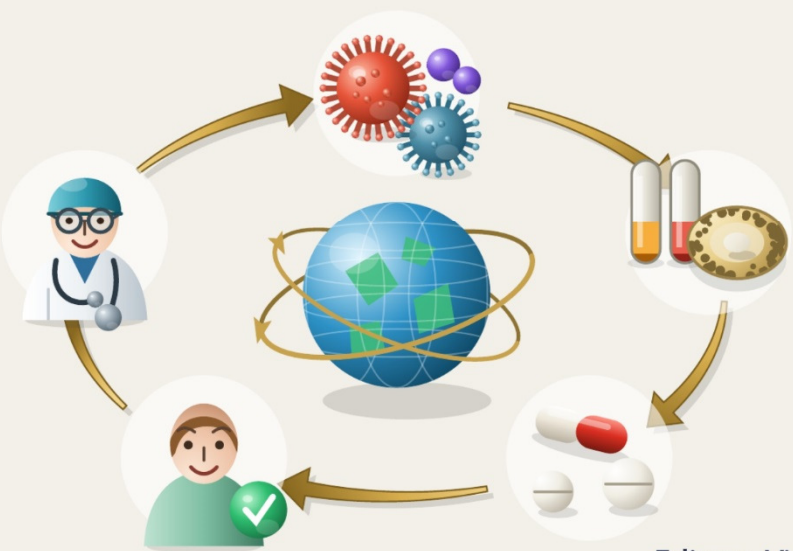
Elena-Voichița Lăzureanu

BOLI INFECȚIOASE

ÎNDREPTAR DE LUCRĂRI PRACTICE

pentru studenţii anului VI, Medicină Generală

Boli emergente şi reemergente · Antibioticoterapie · Varia



GHIDURI ŞI ÎNDRUMĂTOARE
DE LABORATOR

Editura „Victor Babeş"
Timişoara, 2026

Editura „Victor Babeş”

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

Tel./Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

https://www.umft.ro/ro/organizare-evb/

Director: Prof. univ. dr. Sorin Ursoniu

Colecția: GHIDURI ŞI ÎNDRUMĂTOARE DE LABORATOR

Coordonator colecție: Prof. univ. dr. Adrian Vlad

Referent științific: Prof. univ. dr. Cătălin Marian

Indicativ CNCSIS: 324

© 2026

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 978-606-786-662-9

COORDONATOR:
PROF.UNIV.DR. ELENA-VOICHIȚA LĂZUREANU

Autori

Conf. univ. dr. Ruxandra Laza

Ș.L. dr. Adelina Raluca Marinescu

Ș.L. dr. Talida-Georgiana Novăcescu

Asist. univ. dr. Ioana-Melinda Grădiștean

Asist. univ. dr. Alexandra Herlo

CUPRINS

CAPITOLUL 1 ANTIBIOTICE ȘI ANTIBIOTICOTERAPIE 9

Prof. univ. dr. Elena Voichița Lăzureanu 9

1.1. CLASELE MAJORE DE ANTIBIOTICE 10

1.2. ANTIBIOTICE DE REZERVĂ 13

1.3. PRINCIPIILE ANTIBIOTICOTERAPIEI ÎN SARCINĂ 15

1.4. PRINCIPIILE ANTIBIOTICOTERAPIEI LA COPII 17

1.5. STEWARDSHIP-UL ANTIMICROBIAN 18

1.6. REZISTENȚA ANTIMICROBIANĂ (AMR) 19

1.6.1. CLASIFICAREA MOLECULARĂ AMBLER 20

1.6.2. CLASIFICAREA ÎN FUNCȚIE DE SEVERITATE 25

1.6.3. SINERGISMUL ANTIBIOTICELOR 29

1.6.4. ANTIBIOPROFILAXIA 30

1.7. CAZURI CLINICE 37

Caz 1: Viroza respiratorie- capcană 37

Caz 2: Evaluarea riscurilor și contraindicațiilor de vârstă 37

Caz 3: Adult cu colită cu C. difficile 38

Caz 4: Infecția urinară la o pacientă însărcinată 39

Caz 5: Pneumonia comunitară și riscul de alungire a intervalului QT 39

BIBLIOGRAFIE: 40

CAPITOLUL 2 SINDROMUL DE IRITAȚIE MENINGEANĂ 41

Conf. univ. dr. Ruxandra Laza 41

2.1. ELEMENTE DE ORIENTARE CLINICĂ 41

2.2. PUNCȚIA LOMBARĂ: VALOARE DE ÎNCADRARE DIAGNOSTICĂ 48

2.3. PARAMETRII BIOCITOCHIMICI AI LICHIDULUI CEFALORAHIDIAN: VALORI NORMALE ȘI MODIFICĂRI PATOLOGICE 50

2.4. MENINGITA: URGENȚĂ MEDICALĂ 55

2.5. ÎNTREBĂRI RECAPITULATIVE 57

2.6. PREZENTĂRI DE CAZURI CLINICE 59

2.6.1. Meningită cu lichid opalescent – dificultăți de încadrare etiologică 59

2.6.2. MENINGITĂ PNEUMOCOCICĂ RECIDIVANTĂ 64

2.6.3. MENINGOENCEFALITĂ DE ETIOLOGIE MIXTĂ 70

Bibliografie: 76
CAPITOLUL 3 SINDROMUL ERUPTIV FEBRIL 77
Ş.L.Dr. Adelina Raluca Marinescu 77
3.1. Elementele eruptive cutanate primare 77
3.2. Cazuri practice 80
3.3. DE REȚINUT 90
3.3.1. Rujeola 90
3.3.2. PESS – panencefalita sclerozantă subacută 92
3.3.3. Vaccinurile antirujeolice (tabel 3) 95
3.3.4. Varicela 97
3.3.5. Vaccinurile împotriva VZV (tabel 5) 100
3.3.7. Scarlatina 103
3.3.8. Reumatismul articular acut – tratament și profilaxie secundară 104
3.3.10. Alte entități poststreptococice 105
3.3.11. Mononucleoza infecțioasă 106
BIBLIOGRAFIE: 107
CAPITOLUL 4 SINDROMUL ICTERIC. HEPATITELE VIRALE 108
Asist. univ. dr. Alexandra Herlo 108
4.1. Sindromul icteric — definiție și recunoaștere clinică 108
4.2. Metabolismul bilirubinei 109
4.3. Fiziopatologia hiperbilirubinemiei 111
4.3.1. Consecințele clinice ale hiperbilirubinemiei 113
4.4. Evaluarea pacientului icteric 113
4.5. Hepatitele acute virale 116
4.5.1. Hepatita virală A 117
4.5.2. Hepatita virală B 120
4.5.3. Hepatita virală D (delta) 125
4.5.4. Hepatita virală C 126
4.5.5. Hepatita virală E 130
4.5.6. Regimul alimentar în hepatita acută 131
4.6. Diagnosticul diferențial al sindromului icteric 133
4.6.1. Ictere prin hiperbilirubinemie neconjugată 134
4.6.2. Ictere de cauză infecțioasă, altele decât hepatitele A–E 135
4.6.3. Ictere hepatocelulare neinfecțioase 136
4.6.4. Ictere colestatice și obstructive 136

4.7. Cazuri clinice 137

Caz 1- Hepatită acută cu VHC după expunere profesională, diagnosticată în fereastra imună 137

Caz 2 — Hepatită acută virală A, formă severă, la adult 140

Caz 3 — Hepatită acută B sau hepatită cronică B acutizată? 143

Caz 4- Hepatită cronică cu VHB și VHD la un pacient etichetat drept purtător inactiv 148

CAPITOLUL 5 BOALA DIAREICĂ ACUTĂ DE ETIOLOGIE INFECȚIOASĂ..... 152

Ş.L. dr. Talida-Georgiana Novăcescu 152

5.1. Definiție, terminologie 152

5.2. Căi de transmitere și factori de risc 153

5.3. Etiologie 154

5.4. Patologie și fiziopatologie 156

5.4.1. Clasificarea patogenică a diareelor infecțioase 157

5.5. Tabloul clinic 160

5.5.1. Evaluarea inițială 160

5.5.2. Sindroame clinice 162

5.5.3. Examinarea scaunului 163

5.5.4. Evaluarea stării de hidratare 163

5.6. Forme etiologice particulare 166

5.6.1. Infecțiile virale 166

5.6.2. Holera 167

5.6.3. Shigeloza 167

5.6.4. Salmoneloza non-tifoidică 168

5.6.5. Campilobacterioza 168

5.6.6. Infecțiile cu Escherichia coli 168

5.6.7. Yersinioza 169

5.6.8. Parazitozele intestinale 169

5.7. Diagnosticul de laborator 171

5.7.1. Metode de diagnostic 172

5.8. Diagnostic diferențial 174

5.8.1. Diagnosticul diferențial etiologic 174

5.8.2. Diagnosticul diferențial cu afecțiunile neinfecțioase 177

5.9. Complicații 180

5.10. Tratament 181

5.10.1. Rehidratarea 181
5.10.2. Terapii adjuvante 183
5.10.3. Antibioterapia 184
5.10.4. Reechilibrarea parenterală: principii de calcul 185
5.10.5. Criterii de spitalizare și monitorizare 186
5.11. Infecția cu Clostridioides difficile 187
5.12. Diareea călătorului 189
5.13. Profilaxie și măsuri de sănătate publică 190
5.13.1. Măsuri generale 190
5.13.2. Vaccinarea 190
5.13.3. Supraveghere și raportare 191
5.14. Caz clinic 192
5.14.1. Prezentarea cazului 192
5.14.2. Întrebări cu complement multiplu 193
5.15. Întrebări de autoevaluare 194
5.15.1. Întrebări cu complement simplu 194
5.15.2. Cazuri clinice cu complement multiplu 195
5.16. Răspunsuri corecte și comentarii 197
5.16.1. Caz clinic (secțiunea 5.14) 197
5.16.2. Întrebări cu complement simplu (secțiunea 5.15.1) 198
5.16.3. Cazuri clinice cu complement multiplu (secțiunea 5.15.2) 199
Bibliografie 200
CAPITOLUL 6 PATOLOGIILE SISTEMULUI RESPIRATOR 202
Asist. univ. dr. Ioana-Melinda Grădiştean 202
6.1. GRIPA 202
6.1.1. Definiție și Terminologie 202
6.1.2. Etiologie și Structură Virală 203
6.1.3. Epidemiologie 203
6.1.4. Patogeneză 204
6.1.5. Manifestări clinice 204
6.1.6. Complicații 205
6.1.7. Diagnostic de Laborator 205
6.1.8. Tratament 206
6.1.9. Profilaxie 209
6.1.10. Evaluarea cunoștințelor 209

6.1.11. CAZURI CLINICE 215
6.1.12. REZOLVARE CAZURI CLINICE 218
6.2. INFECȚIA CU SARS CoV-2 (COVID-19) 221
6.2.1. Introducere și Definiție 221
6.2.2. Etiologie și Structură Virală 221
6.2.3. Epidemiologie și Variante Virale 222
6.2.4. Patogenie 223
6.2.5. Tablou Clinic 224
6.2.6. Diagnostic Pozitiv 225
6.2.7. Diagnostic Diferențial și Prognostic 226
6.2.8. Evoluție și prognostic 227
6.2.9. Complicații 227
6.2.10. Tratament etiologic al infecției cu SARS-CoV-2 228
6.2.11. Evaluarea cunoștințelor 229
6.2.12. CAZURI CLINICE 235
6.2.13. REZOLVĂRI 237
6.3. TUSEA CONVULSIVĂ 239
6.3.1. Spectrul etiologic (Genul Bordetella) 239
6.3.2. Factori de virulență majori 239
6.3.3. Evoluția clinică pe stadii 240
6.3.4. Criterii de diagnostic pozitiv 241
6.3.5. Particularitățile Diagnostice 242
6.3.7. Protocolul de management terapeutic 242
6.3.8. Atitudinea față de contacți 244
6.3.9. Protocolul de profilaxie și vaccinare 245
6.3.10. Evaluarea cunoștințelor: teste grilă 246
6.3.11. CAZURI CLINICE 253
6.3.12. Rezolvare cazuri clinice 256
BIBLIOGRAFIE: 260

CAPITOLUL 1
ANTIBIOTICE ȘI ANTIBIOTICOTERAPIE

Prof. univ. dr. Elena Voichița Lăzureanu

Antibioticele sunt medicamente utilizate exclusiv pentru tratarea și prevenirea infecțiilor bacteriene. Ele acționează ca și bactericide, prin distrugerea directă a bacteriilor (ex. Penicilina, Vancomicina, Gentamicina) sau ca și bacteriostatice, prin oprirea multiplicării acestora (ex. Eritromicina, Doxiciclina, Cloramfenicol).

Antibioticele nu sunt eficiente asupra virusurilor (gripal, SARS-CoV-2, rotavirus etc.) și nici asupra fungilor (candida, cryptococcus,etc) sau paraziților (giardia lamblia, trichinella spiralis, etc).

Clasificarea antibioticelor după spectrul de activitate este următoarea:

- Spectru îngust: Acționează doar asupra unui grup specific de bacterii (ex. Penicilina, Oxacilina, Vancomicina)
- Spectru larg: Acționează împotriva unei varietăți mari de bacterii diferite (ex. Amoxicilina+acid clavulanic, Ceftriaxona, Meropenem)

Antibioticoterapia este modalitatea terapeutică ce constă în utilizarea antibioticelor în tratamentul sau prevenția unei infecții bacteriene. Ea reprezintă o ramură fundamentală a terapiei antiinfecțioase și se bazează pe principiul toxicității selective: distrugerea sau blocarea bacteriilor țintă fără a afecta celulele organismului gazdă.

In funcție de scopul clinic, antibioterapia se împarte în:

- **Antibioticoterapie curativă**: Administrarea tratamentului pentru a vindeca o infecție deja existentă și documentată clinic sau de laborator.
- **Antibioticoterapie profilactică**: Administrarea pe termen scurt, în absența infecției, pentru a preveni apariția acesteia (ex: profilaxia chirurgicală înainte de o operație).

În funcție de certitudinea diagnosticului, antibioticoterapia este structurată astfel:

1. **Terapie empirică/de prima intenție** (probabilă): Se inițiază imediat, înainte de a cunoaște cu certitudine bacteria responsabilă. Alegerea antibioticului se face pe baza semnelor clinice, a celor mai probabili agenți patogeni și a ghidurilor medicale, după recoltarea probelor biologice.
2. **Terapie țintită** (documentată): Se ajustează tratamentul după obținerea rezultatelor de laborator (identificarea bacteriei prin cultură și efectuarea antibiogramei), alegându-se antibioticul cel mai eficient și cu spectrul cel mai îngust posibil.

În alegerea corectă a antibioticului este importantă identificarea tipului de infecție: comunitară sau nosocomială.

Caracteristică	Infecție comunitară	Infecție nosocomială (asociată asistenței medicale)
Locul dobândirii	În afara unității sanitare	În timpul sau ca urmare a îngrijirilor medicale
Momentul apariției	Prezentă la internare la un pacient fără contact cu sistemul sanitar	Nu era prezentă/în incubare la internare și apare ulterior
Exemple	Pneumonie comunitară, infecție de tract urinar, gripă, gastroenterocolita	Pneumonie asociată ventilației, infecție de plagă chirurgicală, bacteriemie asociată cateterului
Germeni	Mai frecvent flora comunitară	Mai frecvent germeni spitalicești, uneori multirezistenți
Rezistență la antibiotice	În general mai redusă	Poate fi crescută, prin selecția germenilor rezistenți

1.1. CLASELE MAJORE DE ANTIBIOTICE

Clasele majore de antibiotice sunt redate în tabelul de mai jos**:**

Clasa de antibiotice	Exemple reprezentative	Germeni țintă principali	Infecții comune tratate
Beta-lactamine Acțiune: Inhibă sinteza peretelui celular			
Peniciline	Penicilina G, V, Amoxicilină, Ampicilină, Oxacilină, Piperacilină	Streptococi, Stafilococi, *Enterococcus*, *Listeria*, *Pseudomonas* (cele cu spectru extins)	Amigdalită, otită, sinuzită, pneumonie, infecții cutanate, endocardită, sifilis.

Cefalosporine	Cefalexină (Gen I), Cefuroximă (Gen II), Ceftriaxonă (Gen III), Cefepimă (Gen IV), Ceftarolină (Gen V, antiMRSA)	*Streptococcus pneumoniae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* (Gen IV)	Infecții urinare, pneumonii severe, meningită bacteriană, infecții intra-abdominale, sepsis.
Carbapeneme	Meropenem, Imipenem, Ertapenem	Bacterii Gram-negative multirezistente (ESBL), anaerobi, *Pseudomonas aeruginosa (dar nu Ertapenem!!!)*	Infecții nosocomiale (de spital) grave, peritonită, sepsis sever.
Monobactame	Aztreonam	Doar bacterii Gram-negative aerobe (*Pseudomonas*, *E. coli*)	Infecții urinare sau respiratorii severe
Macrolide & Ketolide Acțiune: Inhibă sinteza proteică - 50S	Azitromicină, Claritromicină, Eritromicină, Telitromicină	Bacterii atipice (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*), *Campylobacter*, Streptococi	Pneumonii atipice, infecții respiratorii superioare, BTS (chlamydia), ulcer cu *H. pylori*.
Fluorochinolonele Acțiune: Inhibă ADN-giraza și topoizomeraza IV	Ciprofloxacină, Levofloxacină, Moxifloxacină	*E. coli*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Shigella*, bacterii atipice	Infecții urinare complicate, pneumonii comunitare, infecții digestive, sinuzite bacteriene acute.
Tetracicline Acțiune: Inhibă sinteza proteică - 30S	Doxiciclină, Minociclină, Tigeciclină (Glicilciclină)	*Borrelia*, *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Propionibacterium acnes*, MRSA	Boala Lyme, febra pătată, acnee, infecții cu transmitere sexuală.
Aminoglicozide Acțiune: Inhibă sinteza proteică - 30S, efect bactericid	Gentamicină, Amikacină, Tobramicină, Neomicină	Bacili Gram-negative aerobi (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*)	Sepsis, infecții urinare complicate, endocardită (în combinație), infecții oculare/topice.
Glicopeptide & Lipoglicopeptide Acțiune: Inhibă sinteza peretelui celular	Vancomicină, Teicoplanină, Dalbavancină	Doar bacterii Gram-pozitive rezistente (MRSA, *Enterococcus* rezistent la ampicilină, *Clostridioides difficile*)	Infecții severe tegumentare, osteomielită, endocardită cu MRSA, colită pseudomembranoasă (Vancomicina oral).

Lincosamide **Acțiune: Inhibă sinteza proteică - 50S**	Clindamicină, Lincomicină	Bacterii Gram-pozitive, bacterii anaerobe (*Bacteroides fragilis*)	Infecții stomatologice, osteomielită, infecții pelvine, abcese pulmonare, acnee topică.
Streptogramine **Acțiune: Distrug membrana externa bacteriana**	Quinupristin / Dalfopristin	Stafilococi (MRSA), *Enterococcus faecium* rezistent la vancomicină	Infecții nosocomiale severe determinate de G+ multirezistenti
Lipopeptide **Acțiune: Lizează membrana celulare**	Daptomicină	Doar bacterii Gram-pozitive multirezistente (MRSA, VRE)	Infecții complicate ale pielii, bacteriemie, endocardită bacteriană dreaptă.
Sulfonamide & Trimetoprim **Acțiune: Inhibă sinteza acidului folic**	Sulfametoxazol + Trimetoprim	*Staphylococcus aureus* (inclusiv MRSA), *E. coli*, *Pneumocystis jirovecii*	Infecții urinare necomplicate, exacerbări ale bronșitei, pneumonie cu *Pneumocystis* (la pacienți imunodeprimați).
Nitroimidazoli **Acțiune: Produc radicali liberi care distrug ADN-ul**	Metronidazol, Tinidazol	Bacterii anaerobe (*Clostridium*, *Bacteroides*), protozoare (*Giardia*, *Trichomonas*)	Vaginită, amoebiază, giardioză, infecții intra-abdominale, profilaxie în chirurgia colorectală.
Nitrofurani **Acțiune: Lezează ADN-ul bacterian**	Nitrofurantoină	*E. coli*, *Enterococcus*, *Staphylococcus saprophyticus*	Cistită acută necomplicată (exclusiv infecții urinare joase).
Fosfomicine **Acțiune: Inhibă primul pas al sintezei peretelui celular**	Fosfomicină	*E. coli*, *Enterococcus*, bacterii Gram-negative producătoare de ESBL	Cistită acută necomplicată (tratament în doză unică).
Rifampicine **Acțiune: Inhibă ARN-polimeraza**	Rifampicina	Mycobacterium tuberculosis, stafilococi (în infecții asociate protezelor, în asociere)	TBC, endocardite (în asociere)

1.2. ANTIBIOTICE DE REZERVĂ

Cele mai importante antibiotice de rezervă sunt:

1. Betalactamine și combinații cu inhibitori de beta-lactamaze: Piperacilina-tazobactam, Ceftazidim-avibactam, Ceftolozan-tazobactam, Meropenem-vaborbactam, Imipenem-cilastatin-relebactam.

- Germeni țintă: Enterobacterale rezistente la carbapeneme (CRE), Pseudomonas aeruginosa multirezistent (MDR) și Klebsiella pneumoniae producătoare de carbapenemază (KPC/clasaA) și OXA-48/clasa D
- Indicații: Pneumonii asociate ventilației mecanice, infecții intra-abdominale complicate și infecții urinare severe dobândite în spital.

2. Glicilcicline: Tigeciclină, Eravaciclină.

- Germeni țintă: Acinetobacter baumannii, MRSA, enterococi rezistenți la vancomicină (VRE) și anaerobi. Nu este activă împotriva Pseudomonas aeruginosa!!
- Indicații: Infecții complicate ale pielii și structurilor moi, infecții intra-abdominale severe.

3. Polimixine : Colistină (Polimixina E), Polimixina B.

- Germeni țintă: Superbacterii Gram-negative extrem de rezistente (XDR), în special Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa și Klebsiella pneumoniae.
- Indicații: Sepsis și infecții severe de spital când nicio altă opțiune nu mai funcționează. Prezintă risc toxic foarte mare (nefrotoxicitate și neurotoxicitate).

4. Oxazolidinone și Lipopeptide: Linezolid, Tedizolid, Daptomicină.

- Germeni țintă: Bacterii Gram-pozitive multirezistente: MRSA (Stafilococ auriu rezistent la meticilină) și VRE (Enterococcus rezistent la vancomicină).
- Indicații: Pneumonii severe (Linezolid), bacteriemii și endocardite infecțioase (Daptomicină). Daptomicina nu se folosește în pneumonii deoarece este inactivată de surfactantul pulmonar.

5. Siderofor-cefalosporine Cefiderocol.

- Germeni țintă: bacterii Gram-negative aerobe cu rezistență la carbapeneme (inclusiv cele care produc metalo-beta-lactamaze, unde alte opțiuni noi eșuează).
- Indicații: Infecții respiratorii, urinare sau sistemice la pacienți cu opțiuni limitate de tratament.

Tabel bacterii și antibioticele eficiente

Bacterii	Clase/subclase de antibiotice eficiente
Gram pozitivi	Peniciline, cefalosporine (în special generația I), glicopeptide, lipopeptide, oxazolidinone, macrolide
Gram negativi	Aminoglicozide, fluorochinolone, cefalosporine generațiile III–IV, carbapeneme, monobactami, polimixine
Anaerobi	Metronidazol, carbapeneme, peniciline cu inhibitori de β-lactamază, clindamicină
Bacterii atipice	Macrolide, tetracicline, fluorochinolone respiratorii
Staphilococi meticilino-rezistenți	Vancomicină, linezolid, daptomicin, ceftarolin, uneori cotrimoxazol (în funcție de sensibilitate)
Pseudomonas aeruginosa	Piperacilină/tazobactam, ceftazidim, cefepim, cefiderocol, meropenem/imipenem+/- inhibitori b-lactamaza, aztreonam+/- avibactam, ciprofloxacin, levofloxacin, aminoglicozide, polimixine, fosfomicina inj.
Enterococi	Ampicilină, vancomicină (dacă sunt sensibili), linezolid, daptomicină

Reacțiile adverse cele mai frecvent întâlnite la antibiotice sunt redate în tabelul următor:

Clasa de antibiotice	Exemple comune	Reacții adverse specifice	Risc de ***Clostridioides difficile***
Peniciline	Amoxicilină, Ampicilină	Alergii, șoc anafilactic, diaree simplă, candidoze.	**Frecvent** (risc crescut la asocierile cu inhibitori de beta-lactamază).
Cefalosporine	Cefalexin, Ceftriaxonă	Alergii încrucișate cu penicilină, greață, modificări hepatice.	**Foarte frecvent** (în special generațiile a II-a și a III-a).
Fluorochinolone	Ciprofloxacin, Levofloxacin	Tendinită/ruptură de tendon, aritmii, afectare neurologică.	**Foarte frecvent** (printre principalele clase declanșatoare).
Lincosamide	Clindamicină	Dureri abdominale severe, greață, erupții cutanate.	**Foarte frecvent** (riscul cel mai mare raportat per doză).

Sulfonamide / Diarilpirimidine	Trimetoprim, Co-trimoxazol	Erupții cutanate (rash), hiperkaliemie (potasiu crescut), tulburări sanguine rare.	**Moderat** / **Scăzut** (risc mult mai mic decât la cefalosporine sau fluorochinolone).
Macrolide	Claritromicină, Azitromicină	Disconfort gastric sever, tulburări de ritm cardiac, alterarea gustului.	**Moderat** / **Rar**.
Tetracicline	Doxiciclină, Minociclină	Fotosensibilitate, pătarea dinților la copii, iritație esofagiană.	**Rar** (considerate printre cele mai sigure microbiologic).
Aminoglicozide	Gentamicină, Amikacină	Toxicitate renală (rinichi), afectarea auzului și a echilibrului.	**Rar** (afectează foarte puțin bacteriile anaerobe din colon).

Pentru a proteja eficacitatea acestor medicamente, spitalele aplică reguli stricte în administrarea de antibiotic.

- Inițiere condiționată: Se administrează doar după izolarea germenului în laborator și efectuarea unei antibiograme care confirmă rezistența la liniile standard.
- Aprobare specială: Prescrierea lor necesită adesea avizul unui medic specialist în Boli Infecțioase sau al unei comisii de supraveghere a consumului de antibiotice.
- Monitorizare toxică: Multe dintre aceste molecule necesită verificarea regulată a funcției renale (colistină, daptomicină) sau a hemoleucogramei (linezolid).

1.3. PRINCIPIILE ANTIBIOTICOTERAPIEI ÎN SARCINĂ

1. Antibiotice considerate sigure (de primă linie) în sarcină

Aceste clase nu au demonstrat efecte adverse asupra fătului în studiile clinice controlate și sunt utilizate pe scară largă pentru infecții respiratorii, urinare sau ginecologice.

- Penicilinele: Amoxicilină, Ampicilină, Penicilina G, Oxacilină, inclusiv combinațiile cu inhibitori (Amoxicilină-acid clavulanic, Piperacilină-tazobactam).
- Cefalosporinele (Toate generațiile): Cefalexină (Gen I), Cefuroximă (Gen II), Ceftriaxonă (Gen III), Cefepimă (Gen IV).
- Monobactamele: Aztreonam.

- Unele Macrolide: Eritromicina și Azitromicina sunt considerate sigure.
  Notă: Claritromicina trebuie evitată (categorie de risc mai mare).

2. Antibiotice de folosit cu prudență (Doar dacă beneficiul matern depășește riscul fetal)
Se administrează doar în infecții severe, unde opțiunile sigure au eșuat, sau conform antibiogramei în infecții nosocomiale.

- Carbapenemele: Meropenemul și Ertapenemul sunt relativ sigure, dar se preferă evitarea Imipenemului (studiile pe animale au arătat risc de toxicitate embrionară).
- Glicopeptidele: Vancomicina (pe cale intravenoasă) se folosește doar în infecții grave cu MRSA, necesitând monitorizarea strictă a nivelurilor serice materne.
- Clindamicina (Lincosamide): Sigură pentru uz topic/intravaginal, se folosește cu prudență pe cale sistemică.
- Fosfomicina: Sigură și foarte utilizată ca doză unică în cistitele necomplicate ale gravidei.

3. Antibiotice contraindicate (Efecte toxice/teratogene dovedite)

Aceste molecule au riscuri clare asupra dezvoltării fetale și trebuie evitate complet, cu excepția situațiilor de risc vital extrem fără alternativă.

- Tetraciclinele (Doxiciclină, Minociclină): CONTRAINDICATE în trimestrele II și III. Se fixează pe calciul din structurile osoase în dezvoltare, provocând hipoplazia smalțului dentar, colorarea ireversibilă în brun-galben a dinților fătului și încetinirea creșterii osoase.
- Fluorochinolonele (Ciprofloxacină, Levofloxacină): CONTRA-INDICATE. Au afinitate pentru țesutul conjunctiv și pot provoca artropatii descrise ca leziuni ale cartilajelor de creștere la feți.
- Aminoglicozidele (Gentamicină, Amikacină, Tobramicină): CONTRAINDICATE (cu excepția riscului vital matern, ex. sepsis sever). Traversează placenta și prezintă risc crescut de ototoxicitate fetală (pot provoca surditate congenitală prin afectarea nervului acustico-vestibular VIII) și nefrotoxicitate.
- Sulfamidele/Trimetoprimul:
  - *Trimetoprimul* este un antagonist de acid folic; administrat în trimestrul I crește riscul de defecte de tub neural (ex. *spina bifida*).

    - *Sulfamidele* administrate în trimestrul III concurează cu bilirubina pe locurile de legare de pe albumina serică, crescând riscul de icter nuclear sever (kernicterus) la nou-născut.
- Nitrofurantoina: Sigură în trimestrele I și II pentru infecții urinare joase, dar CONTRAINDICATĂ la termen (săptămânile 38-42) din cauza riscului de declanșare a anemiei hemolitice la nou-născut (deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază).

1.4. PRINCIPIILE ANTIBIOTICOTERAPIEI LA COPII

Antibioticoterapia la copii trebuie adaptată în funcție de vârstă, greutate corporală, insuficiențe organice (hepatice, renale) și atent monitorizate în ceea ce privește evoluția și reacțiile adverse.
Anumite clase de antibiotice nu sunt utilizate sau sunt folosite doar ca ultimă soluție, din cauza efectelor toxice asupra dezvoltării copilului:

- Tetraciclinele: Sunt contraindicate copiilor sub 8 ani. Ele se fixează în smalțul dinților și în oase, provocând colorarea definitivă a dinților în galben-brun și încetinirea creșterii oaselor.
- Fluorochinolonele: Sunt în general contraindicate la copii și adolescenți. Ele pot afecta cartilajele de creștere ale articulațiilor și pot provoca leziuni ale tendoanelor.
- Sulfamidele: Sunt contraindicate în primele 2 luni de viață. Ele pot declanșa icter nuclear grav (afectarea creierului prin acumularea de bilirubină).

Reacții adverse specifice și frecvente la copii:

- Tulburări digestive severe: diareea, vărsăturile și epigastralgiile sunt cele mai frecvente. Flora intestinală a copiilor este fragilă, iar antibioticele o distrug ușor, favorizând infecții secundare (ex. enterocolita).
- Alergii cutanate: reacțiile cutanate alergice sunt relative frecvente, în special la Peniciline (Amoxicilină, Ampicilină) și Cefalosporine. Uneori, o simplă erupție poate fi confundată cu o alergie, de aceea medicul trebuie să verifice dacă este o reacție la medicament sau un semn al bolii (cum se întâmplă în mononucleoză). Antibioticele pot declanșa sindrom Steven-Johnson, cu evoluție nefavorabila.

- Toxicitate la nivelul urechii și rinichilor (Aminozide: ex. Gentamicină, Amikacină): Folosite doar în spitale pentru infecții grave, acestea necesită monitorizare atentă.
- Afte și candidoze: distrugerea bacteriile bune din microbiomul digestiv poate favoriza apariția candidozei orale sau digestive.
- Colita cu Clostridoides Difficilae: atunci când bacteriile bune dispar, această bacterie se înmulțește exagerat și eliberează toxinele A și B generând colita. La copii sub 1 an: această bacterie se găsește în mod normal (ca „portaj asimptomatic") la peste 30-50% dintre bebelușii sănătoși. Ei nu au receptorii maturi pentru ca toxina să îi îmbolnăvească. De aceea ghidurile nu recomanda testarea pentru C. difficilae la copiii sub 1 an, cu excepția unor cazuri extrem de rare (boli congenitale), deoarece rezultatul pozitiv este de obicei o simplă coincidență, iar cauza diareii este alta (de exemplu, un virus). La copii între 1 și 3 ani: portajul rămâne destul de ridicat. Testarea se face doar dacă medicul elimină alte cauze (Rotavirus, Salmonella etc.).

1.5. STEWARDSHIP-UL ANTIMICROBIAN

Stewardship-ul antimicrobian reprezintă un ansamblu de intervenții și strategii medicale coordonate, menite să optimizeze utilizarea antibioticelor pentru a îmbunătăți tratamentul pacienților și a reduce rezistența bacteriană. Acesta promovează utilizarea antibioticului potrivit, în doza corectă, pe calea de administrare optimă și pentru o durată de timp strict limitată.

Cei 5 „C" ai Stewardship-ului (Principiile de bază)

- Calea potrivită: Alegerea între administrarea intravenoasă (în infecții severe) și cea orală.
- Cantitatea optimă: Ajustarea riguroasă a dozelor în funcție de greutate, vârstă și funcția renală a pacientului.
- Cronologia (Durata): Folosirea celei mai scurte perioade de tratament care garantează vindecarea.
- Criteriul țintit: Trecerea rapidă de la un spectru larg (empiric) la un spectru îngust după izolarea bacteriei la laborator (dezescaladare).
- Cazul corect: Evitarea completă a antibioticelor în infecțiile virale precum răceala, gripă sau COVID-19.

De ce este vital acest program?

1. Previne rezistența bacteriană (AMR): Reducerea consumului inutil scade numărul de bacterii „super-rezistente” din spitale și comunitate.
2. Protejează pacientul: Reduce riscul apariției infecțiilor secundare grave, cum este enterocolita cu *Clostridioides difficile*.
3. Scade costurile: Optimizarea tratamentelor reduce zilele de spitalizare și risipa de medicamente scumpe.

1.6. REZISTENȚA ANTIMICROBIANĂ (AMR)

Rezistenta antimicrobiana (AMR) este rezistența bacteriană este capacitatea bacteriilor de a supraviețui și de a se multiplica în prezența unor antibiotice care, în mod normal, le-ar distruge sau le-ar opri evoluția. Din punct de vedere al modului de apariție, există 2 tipuri principale de rezistență bacteriană.

Cele 2 tipuri principale de rezistență

1. Rezistența naturală (intrinsecă)

Este o caracteristică înnăscută și permanentă a unei întregi specii de bacterii.

- Toate bacteriile din acea specie sunt rezistente deoarece le lipsește ținta pe care acționează antibioticul sau au o barieră natural (surfactantul pulmonar determina inactivitatea Daptomicinei în infecții pulmonare)
- Exemplu: *Mycoplasma* nu are perete celular. Prin urmare, este natural rezistentă la peniciline, deoarece aceste antibiotice pot acționa doar prin distrugerea peretelui cellular; Pseudomonas aeruginosa este intrinsic rezistent la Ertapenem;

2. Rezistența dobândită

Apare la o bacterie care în mod normal era sensibilă la un antibiotic.

- Este rezultatul unei modificări genetice și reprezintă o problemă clinică majoră.
- Se poate produce prin două mecanisme:
    - Mutații genetice spontane în ADN-ul propriu al bacteriei.
    - Transfer orizontal de gene de la o altă bacterie (prin plasmide sau bacteriofagi).

Bacteriile folosesc 4 strategii fizice sau chimice pentru a bloca antibioticul:

- Inactivarea enzimatică: Bacteria produce enzime care distrug antibioticul (cum sunt *beta-lactamazele din clasificarea Ambler*).
- Pompele de eflux: Bacteria dezvoltă „pompe” microscopice care dau afară antibioticul din interiorul celulei înainte ca acesta să își facă efectul.
- Impermeabilitatea membranei: Modificarea canalelor proteice (porine), blocând intrarea antibioticului în bacterie.
- Modificarea țintei: Bacteria își schimbă ușor structura internă, astfel încât antibioticul nu se mai poate lega de ea.

Utilizarea incorectă a antibioticelor accelerează rezistența dobândită prin presiune de selecție artificială, un proces prin care distrugem bacteriile slabe și le ajutăm exclusiv pe cele puternice să supraviețuiască și să se înmulțească. Într-o colonie bacteriană există mereu câteva procente de bacterii care au suferit mutații genetice întâmplătoare și au devenit rezistente. Atunci când antibioticul este folosit greșit, eliminăm concurența acestor „superbacterii”, oferindu-le spațiu liber și resurse pentru a coloniza organismul.

Clasificarea Ambler este un sistem molecular de împărțire a enzimelor beta-lactamaze în patru clase principale (A, B, C și D), bazat pe secvența aminoacizilor și structura lor. Aceste enzime sunt produse de bacterii pentru a distruge antibioticele beta-lactamice (cum ar fi penicilinele).

1.6.1. CLASIFICAREA MOLECULARĂ AMBLER

Tabelul de mai jos integrează *clasificarea moleculară Ambler*, structura chimică a situsului activ, principalele enzime asociate, antibioticele distruse și opțiunile terapeutice actuale:

Clasa Ambler	Mecanism / Situs activ	Enzime specifice (Exemple)	Ce antibiotice devin INUTILE?	Ce antibiotice noi / combinații SALVEAZĂ tratamentul?
Clasa A *(Serin-proteaze)*	Folosește o serină pentru a rupe inelul beta-lactamic.	ESBL (CTX-M, SHV, TEM) KPC (*K. pneumoniae* carba-penemase) GES (variantele carba-penemaze)	Peniciline, Cefalosporine (gen. I-IV). În cazul KPC/GES: sunt distruse complet și Carba-penemele (Meropenem, Imipenem).	Ceftazidim-avibactam Meropenem-vaborbactam *Pentru ESBL simple*: Carbapenemele standard (Meropenem).
Clasa B *(Metalo-beta-lactamaze)*	Necesită ioni de zinc (Zn^{2+}) pentru a hidroliza antibioticul.	NDM (New Delhi - ex: NDM-1, NDM-5) VIM (Verona integron-encoded) IMP	Toate beta-lactaminele majore: Peniciline, Cefalosporine și Carba-peneme. *Excepție*: Aztreonamul rezistă structural.	Cefiderocol Aztreonam + Ceftazidim-avibactam *Alternative non-beta-lactamice*: Colistină, Tigeciclină.
Clasa C *(Serin-proteaze)*	Enzime cromozomiale, adesea inductibile la *Pseudomonas* sau *Enterobacter*.	AmpCCMYDHA, FOX	Peniciline, Cefalosporine de generația I, II și III (Ceftriaxonă, Ceftazidimă), Monobactame.	Cefepim (Cefalosporină de gen. IV) Carbapeneme (Meropenem) Ceftazidim-avibactam
Clasa D *(Serin-proteaze)*	Denumite și Oxacilinaze; prezintă o mare variabilitate între specii.	OXA-48 (frecventă la *Klebsiella*) OXA-23, OXA-24/40, OXA-58 (la *Acinetobacter*)	Peniciline și Carbapeneme (produc o rezistență masivă la Meropenem). *Notă:* OXA-48 poate lăsa parțial intacte cefalo-sporinele de gen. III.	Ceftazidim-avibactam - blochează OXA-48) Sulbactam-durlobactam (specific pentru OXA din *Acinetobacter*) sau doze mari Ampi/ sulbactam + Cefiderocol/ Colistin

Tabel cu antibiotice (betalactame și non-betalactame) și activitatea lor asupra bacteriilor Gram-negative

Antibiotic	Producător ESBL sau Amp-C	Producător KPC	Producător NDM	Producător OXA-48	P.aeruginosa rezistant la carbapenem	A.baumanii rezistent la carbapenem	S. maltophila
Aztreonam-avibactam	**DA**	**DA**	**DA**	**+/-**	**+/-**	**NU**	**DA**
Cefiderocol	**DA**	**DA**	**DA**	**DA**	**DA**	**DA**	**DA**
Ceftazidime-avibactam	**DA**	**DA**	**NU**	**+/-**	**NU**	**NU**	**NU**
Ceftolozan-tazobactam	**DA**	**NU**	**NU**	**NU**	**+/-**	**NU**	**+/-**
Colistin	**DA**	**+/-**	**+/-**	**+/-**	**+/-**	**+/-**	**+/-**
Eravacilina	**DA**	**DA**	**DA**	**DA**	**NU**	**DA**	**DA**
Fosfomicina	**DA**	**+/-**	**+/-**	**+/-**	**+/-**	**NU**	**NU**
Imipenem-relebactam	**DA**	**DA**	**NU**	**+/-**	**DA**	**NU**	**NU**
Mero-penem-vabor-bactam	**DA**	**DA**	**NU**	**NU**	**NU**	**NU**	**NU**
Tigecycline	**DA**	**DA**	**DA**	**DA**	**NU**	**DA**	**DA**

Tulpina hipervirulentă de *Klebsiella pneumoniae* (hvKP) reprezintă o variantă hipermucovascoasă, extrem de agresivă a bacteriei clasice, capabilă să provoace infecții invazive grave și potențial fatale la persoane tinere și complet sănătoase. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a emis o alertă globală privind răspândirea sa rapidă, deoarece noile tulpini combină această virulență extremă cu rezistența la antibiotice de ultimă linie (carbapeneme). Spre deosebire de forma clasică (cKP), care afectează doar pacienții vulnerabili sau spitalizați, varianta hipervirulentă prezintă particularități biologice periculoase:

- Fenotip hipermucovâscos: Bacteria produce o capsulă de zaharide extrem de groasă, vizibilă în laborator prin „testul firului” (formarea unui fir mucos de peste 5 mm la atingerea coloniei).
- Siderofori supraactivați: Produce molecule care utilizează fierul din corpul uman cu o eficiență de 10-100 de ori mai mare decât tulpinile normale, hrănind bacteria și accelerându-i multiplicarea.
- Diseminare metastatică: Are capacitatea unică de a migra prin fluxul sanguin de la un singur focar către multiple organe la distanță într-un timp extrem de scurt.

Identificarea timpurie este vitală pentru supraviețuirea pacientului. Tratamentul standard presupune diagnostic și tratament după cum urmează:

- Diagnostic molecular: Teste genetice specifice (pentru genele de virulență: *iucA*, *iroN*, *peg-344*).
- Drenaj chirurgical: Abcesele mari de la nivelul ficatului sau altor organe trebuie obligatoriu drenate percutanat pentru a permite antibioticelor să acționeze.
- Antibioterapie țintită: Scheme agresive bazate strict pe antibiogramă. Pentru tulpinile convergente (hipervirulente + multirezistente), medicii apelează la combinații de antibiotice noi precum Ceftazidimă-avibactam (CZA) sau antibiotice de rezervă (Tigeciclină, Polimixine).

Principalele greșeli care accelerează rezistența la antibiotice

1. Întreruperea timpurie a tratamentului

- Ce se întâmplă: Pacientul se simte mai bine după 2-3 zile și oprește antibioticul.
- Mecanismul: Primele doze distrug doar bacteriile cele mai sensibile. Bacteriile care au o rezistență parțială sau moderată supraviețuiesc.
- Rezultatul: Infecția reapare, dar de această dată colonia este formată doar din descendenții bacteriilor supraviețuitoare, devenind imună la acel antibiotic.

2. Subdozarea sau nerespectarea orarului

- Ce se întâmplă: Administrarea unei doze mai mici (de exemplu, o pastilă în loc de două) sau nerespectarea intervalului de ore (12 ore în loc de 8 ore), neefectuarea corecției la pacienții obezi determină subdozare.
- Mecanismul: Concentrația de antibiotic din sânge scade sub nivelul minim necesar pentru a distruge bacteriile (concentrația minimă inhibitorie - CMI).
- Rezultatul: Bacteriile au timp să își activeze sistemele de apărare (cum ar fi pompele de eflux sau producția de enzime) și devin rezistente.

3. Automedicația în infecții virale

- Ce se întâmplă: Administrarea de antibiotice pentru afecțiuni cauzate de virusuri (răceală, gripă, majoritatea durerilor de gât).
- Mecanismul: Antibioticele nu au absolut niciun efect asupra virusurilor. În schimb, ele atacă direct microbiota (flora bacteriană normală și benefică din intestin și de pe piele).
- Rezultatul: Distrugerea bacteriilor bune lasă loc liber bacteriilor oportuniste și rezistente să se dezvolte și să își transmită genele de rezistență prin plasmide.

4. Utilizarea antibioticelor cu spectru larg fără antibiogramă

- Ce se întâmplă: Medicii prescriu sau pacienții cer antibiotice „puternice” (cu spectru larg, care ucid zeci de specii bacteriene) pentru infecții banale, fără a face o cultură bacteriană prealabilă.
- Mecanismul: în loc de a distruge o singură țintă, sunt distruse miliarde de bacterii inofensive.
- Rezultatul: Se creează o presiune uriașă de selecție pe scară largă în organism, favorizând apariția bacteriilor de tip MDR (multidrog-rezistente) și favorizează dezvoltarea Clostridoides Difficile toxigene.

1.6.2. CLASIFICAREA ÎN FUNCȚIE DE SEVERITATE

În funcție de severitate, avem 3 clase de rezistență la antibiotice:

1. MDR (Multidrog-rezistență / Multidrug-Resistant)

- Definiție: Bacteria este rezistentă la cel puțin un antibiotic din 3 sau mai multe categorii (clase) diferite de antimicrobiene testate.
- Ce înseamnă clinic: Tratamentul standard de primă linie eșuează. Medicii trebuie să apeleze la antibiotice de rezervă (linia a doua), care adesea sunt mai scumpe sau au mai multe efecte secundare.
- Exemplu frecvent: *Escherichia coli* sau *Staphylococcus aureus* (de tip MRSA) rezistente concomitent la peniciline, cefalosporine și fluorochinolone.

Exemplu de antibiogramă la o tulpină Staphylococ aureus MDR: fenotip MRS

Hemocultură

Prezent **Staphylococcus aureus**

Antibiograma

HEMOCULTURĂ - Metoda difuzimetrica

Denumire organism: **Staphylococcus aureus**	
ANTIBIOTIC	**INTERPRETARE**
Linezolid	S
Trimethoprim-sulfamethoxazol	S
Gentamicina	S
Tigeciclina	S
Tetraciclina	R
Ciprofloxacina	R
Levofloxacin	R
Moxifloxacina	R
Oxacilina	R
Eritromicina	R
Clindamicina	R

Fenotip **MRS = rezistenta methicilina (Oxacilina) = rezistenta** la:

- Peniciline
- Combinatii beta-lactami / inhibitor beta-lactamaza (Amoxicilin-clavulanat, Ampicilin-Sulbactam, Piperacilin-tazobactam)
- Cefalosporine (cu exceptia celor cu activitate anti-MRSA: *ceftaroline, ceftobiprol*)
- Carbapeneme

2. XDR (Rezistență extinsă / Extensively Drug-Resistant)

- Definiție: Bacteria este rezistentă la aproape toate clasele de antibiotice. Rămâne sensibilă la cel mult două dintre clasele de antibiotice disponibile.
- Ce înseamnă clinic: Opțiunile de tratament sunt extrem de limitate, iar medicii sunt obligați să folosească combinații complexe de antibiotice sau medicamente foarte toxice pentru organism (cum este colistinul).
- Exemplu frecvent: Tulpinile de *Acinetobacter baumannii* sau *Pseudomonas aeruginosa* din spitale, rezistente la toate antibioticele uzuale, inclusiv la carbapeneme.

Urocultura

prezent **Acinetobacter baumannii >100 000 UFC/ml**

Antibiograma

UROCULTURA - Metoda difuzimetrica

Denumire organism: **Acinetobacter baumannii**

Carbapenemaza: **Pozitiv**

ANTIBIOTIC	INTERPRETARE
Imipenem	R
Meropenem	R
Doripenem	R
Ampicilina+sulbactam	R
Trimethoprim-sulfamethoxazol	R
Amikacina	R
Gentamicina	R
Tobramicina	R
Cefiderocol	S
Colistin	S

3. PDR (Panrezistență / Pandrug-Resistant)

- Definiție: Bacteria este rezistentă la absolut toate antibioticele din toate clasele recomandate pentru testare.
- Ce înseamnă clinic: Infecția este, practic, netratabilă cu antibioticele actuale. Reprezintă scenariul cel mai de temut în medicină, mortalitatea pacienților fiind extrem de ridicată. Medicii pot recurge doar la terapii experimentale (cum ar fi terapia cu bacteriofagi).

Exemplu antibiograma la Klebsiella pneumoniae PDR- spută

SPUTA - Metoda difuzimetrica

Denumire organism: **Klebsiella pneumoniae**
Carbapenemaza: **Pozitiv**
MBL: **Pozitiv**

ANTIBIOTIC	MIC	INTERPRETARE
Amoxicilina+acid clavulanic	>=128	R
Ceftriaxon	>=128	R
Ceftazidim	>=64	R
Cefepima	>=64	R
Ceftolozane/Tazobactam	>=16	R
Ceftazidim/Avibactam	>=16	R
Aztreonam	>=16	R
Trimethoprim-sulfamethoxazol	>=128	R
Piperacilina+tazobactam	>=64	R
Levofloxacin	>=128	R
Moxifloxacina	>=64	R
Ertapenem	>=32	R
Imipenem	>=32	R
Meropenem	>=32	R
Amikacina	>=32	R
Tobramicina	>=64	R
Gentamicina	>=64	R
Cefiderocol	>=32	R
Colistina	>=64	R

FENOTIP SECRETOR DE CARBAPENEMAZE (OXA-48, NDM). NU SE ADMINISTREAZA TRATAMENT CU CARBAPENEME !!!
(NDM=New Delhi Metallo beta - lactamase)

La Klebsiella s-a observat sinergism *in vitro* intre Aztreonam si Ceftazidim/Avibactam, sugestiv pentru producerea de MBL (metalo - beta - lactamaza). Combinatia simultana a celor 2 antibiotice poate reprezenta o optiune terapeutica potential eficienta, chiar daca fiecare antibiotic separat este rezistent. Se recomanda corelare clinica si consult cu specialistul in boli infectioase.

Desigur în cazul germenilor cu rezistență tip MDR, XDR, PDR este importantă și valoarea concentrației minime inhibitorii CMI, în funcție de valoarea acesteia unele antibiotice pot fi eficiente în doze crescute și în timp crescut de administrare, chiar dacă apparent germenele este rezistent.

Acest tabel detaliază opțiunile terapeutice rămase pentru bacteriile MDR, XDR și PDR, împărțite pe cele două mari categorii de germeni de spital: Gram-negativi (cei mai predispuși la rezistență extremă) și Gram-pozitivi.

Profil de rezistență	Opțiuni de tratament rămase (Gram-negativi) *(ex: Klebsiella, Pseudomonas, Acinetobacter, E. coli)*	Opțiuni de tratament rămase (Gram-pozitivi) *(ex: Stafilococ auriu - MRSA, Enterococcus - VRE)*
MDR ***(Multidrog-rezistent)***	Carbapeneme (Meropenem, Imipenem) Cefalosporine de gen. IV (Cefepim) Fluorochinolone (dacă sunt sensibile)Aminoglicozide (Gentamicină)	Glicopeptide (Vancomicină, Teicoplanină)Lincosamide (Clindamicină)Linezolid sau Doxiciclină
XDR ***(Extensiv rezistent)***	Combinații noi de rezervă: Ceftazidim-avibactam, Ceftolozan-tazobactam. Polimixine: Colistină. Glicilcicline: Tigeciclină. Cefalosporina siderofor: Cefiderocol.	Oxazolidinone: Linezolid, Tedizolid.Lipopeptide: Daptomicină.Cefalosporine anti-MRSA: Ceftarolină.Streptogramine: Quinupristin-dalfopristin.
PDR ***(Pan-drog rezistent)***	Niciun antibiotic standard funcțional.Se încearcă doze masive, experimentale sau asocieri extreme de 3-4 molecule (ex. Colistină + Meropenem în perfuzie extinsă + Fosfomicină).	Niciun antibiotic standard funcțional.Se recurge la molecule experimentale sau asocieri atipice (ex. doze foarte mari de Daptomicină combinate cu Ceftarolină).

Când o bacterie devine PDR și nu mai răspunde la niciun antibiotic, echipele medicale apelează la strategii alternative:

- Terapia cu bacteriofagi: Utilizarea unor virusuri specifice care atacă și distrug exclusiv celulele bacteriene, lăsând celulele umane intacte.
- Sinergismul de barieră: Combinarea a 3-4 antibiotice la care bacteria este rezistentă individual, în speranța că atacul simultan asupra mai multor structuri celulare o va slăbi (ex: distrugerea peretelui cu un beta-lactam permite unei aminoglicozide să pătrundă, chiar dacă pe antibiogramă ambele apar ca "Rezistent").
- Imunomodulatoare și anticorpi monoclonali: Terapii care stimulează agresiv sistemul imunitar al pacientului pentru a curăța infecția fără ajutorul antibioticelor.

1.6.3. SINERGISMUL ANTIBIOTICELOR

Sinergismul antibioticelor reprezintă fenomenul în care acțiunea combinată a două sau mai multe antibiotice este **semnificativ mai puternică** decât suma efectelor individuale ale fiecărui antibiotic luat separat. Sinergismul nu este o simplă coincidență, ci se bazează pe mecanisme biochimice stricte prin care un antibiotic deschide calea sau potențează efectul celuilalt.

Cele mai importante sinergisme de antibiotice sunt clasificate în funcție de mecanismul prin care acționează împreună:

1. *Inhibarea peretelui celular + Blocarea sintezei proteice (Cel mai clasic sinergism)*

Antibioticul beta-lactamic distruge peretele bacteriei, facilitând pătrunderea aminoglicozidei în interiorul celulei, unde aceasta blochează ribozomii.

- Penicilină (sau Ampicilină) + Gentamicină: Utilizată ca standard în endocardita infecțioasă determinată de *Enterococcus faecalis* sau *Streptococcus*.
- Ceftazidim (sau Piperacilină-Tazobactam) + Tobramicină (sau Amikacină): Utilizată în sepsisul respirator sever cauzat de *Pseudomonas aeruginosa*.

2*. Dubla blocare secvențială a aceleiași căi metabolice*
Două substanțe acționează în momente diferite pe aceeași cale metabolică a bacteriei (sinteza acidului folic), blocând-o complet.

- Sulfametoxazol + Trimetoprim (Co-trimoxazol / Biseptol): Luate separat sunt doar bacteriostatice, dar împreună devin puternic bactericide. Este tratamentul de elecție pentru pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* și infecții urinare.

3. *Distrugerea membranei + Permeabilizarea pentru alte clase (Sinergisme de rezervă)*
Se folosește o polimixină pe post de „detergent” pentru a penetra membrana externă a bacteriilor Gram-negative extrem de rezistente (XDR), permițând unui alt antibiotic să pătrundă, deși pe antibiograma standard bacteria figura ca rezistentă la ambele.

- Colistin + Meropenem: Combinație salvatoare în infecțiile severe cu *Klebsiella pneumoniae* producătoare de carbapenemaze (KPC).

- Colistin + Rifampicină: Rifampicina în mod normal nu acționează pe Gram-negativi, dar colistina îi deschide calea. Folosită împotriva *Acinetobacter baumannii*.

4. *Protejarea antibioticului prin atașarea unui „scut" (Beta-lactamină + Inhibitor)*
Inhibitorul nu are efect antibacterian propriu, dar neutralizează enzimele de rezistență (beta-lactamaze) secretate de bacterie, lăsând antibioticul să își facă treaba.

- Amoxicilină + Acid Clavulanic (Augmentin): Acidul clavulanic distruge beta-lactamasele, permițând amoxicilinei să ucidă bacterii altfel rezistente.
- Piperacilină + Tazobactam (Tazocin): Utilizat pe scară largă în spitale pentru infecții intra-abdominale și nosocomiale.
- Ceftazidim + Avibactam (Zavicefta): Combinație de rezervă pentru bacterii Gram-negative multirezistente (MDR).

5. *Dublu blocaj pe peretele celular (Sinergism Beta-Lactam + Beta-Lactam)*

Fiecare antibiotic se leagă de proteine diferite de legare a penicilinei (PBP) de pe peretele bacteriei, realizând o distrugere completă a structurii acesteia.

- Ampicilină + Ceftriaxonă: O schemă modernă utilizată pentru endocarditele cu *Enterococcus faecalis*, oferind o eficiență similară cu schema Ampicilină + Gentamicină, dar cu o toxicitate mult mai mică pentru rinichi.

1.6.4. ANTIBIOPROFILAXIA

Antibioprofilaxia reprezintă administrarea unui antibiotic unei persoane fără infecție bacteriană activă, cu scopul de a preveni apariția unei infecții în condiții în care riscul este crescut. Scopul nu este eradicarea unei infecții deja constituite, ci prevenirea infecției prin asigurarea unei concentrații antimicrobiene eficiente în momentul expunerii la contaminare. Principiul fundamental este următorul: antibiotic potrivit + doză potrivită + moment potrivit + durată minimă eficientă.

Antibioprofilaxia este indicată atunci când:

1. Riscul de infecție este semnificativ:

- intervenții chirurgicale cu risc de infecție;
- intervenții curat-contaminate;
- anumite intervenții contaminate, în funcție de circumstanțe;
- intervenții în care apariția unei infecții ar avea consecințe grave.

2. Infecția postprocedurală ar avea consecințe severe

- implanturi protetice;
- anumite intervenții cardiovasculare;
- anumite intervenții ortopedice cu material protetic;
- proceduri în care o infecție a materialului implantat ar fi dificil de tratat.

3. Există un risc individual particular

Profilaxia poate fi indicată în anumite situații la pacienți cu risc crescut, însă nu orice pacient cu comorbidități necesită automat antibiotic profilactic.

Antibioticul profilactic nu trebuie administrat de rutină:

- în intervenții cu risc foarte mic de infecție, când beneficiul este neglijabil;
- pentru simpla prezență a unui dren sau cateter;
- pentru prelungirea artificială a profilaxiei după operație;
- ca substitut pentru asepsie, antisepsie și tehnica chirurgicală corectă;
- pentru „siguranță”, fără o indicație clară.

Principiile alegerii corecte a antibioticului. Nu se urmărește acoperirea tuturor bacteriilor posibile. Antibioticul profilactic trebuie să acopere microorganismele cel mai probabil implicate în procedura respective:

1. atingă concentrații eficiente în țesutul operat;
2. aibă toxicitate redusă;
3. aibă un spectru cât mai îngust posibil;
4. fie administrat într-o doză adecvată;
5. fie adaptat situației epidemiologice locale.

Cefazolina- este unul dintre principalele antibiotice utilizate în profilaxia chirurgicală. Acoperă în special: *Staphylococcus aureus* sensibil la meticilină; streptococi; o parte dintre bacilii Gram-negativi. Este utilizată frecvent în: chirurgie generală; chirurgie vasculară; chirurgie cardiacă; ortopedie; chirurgie toracică; multe intervenții curate.

Alternative în alergia la β-lactamina, în funcție de procedură și de tipul alergiei sunt: Clindamicina sau Vancomicina, în situații selectate. Vancomicina nu trebuie utilizată de rutină în locul cefazolinei; utilizarea ei este rezervată unor situații particulare, de exemplu risc/colonizare MRSA conform protocolului local.

În chirurgia colorectală este necesară acoperire pentru: bacili Gram-negativi; anaerobi: cefazolină + metronidazol; amoxicilină/clavulanat, în funcție de protocol.

Antibioticul trebuie administrat astfel încât să existe o concentrație eficientă în țesut în momentul inciziei. Pentru majoritatea antibioticelor intervalul este de 60 de minute înaintea inciziei. Pentru antibiotice care necesită administrare mai lentă, în special vancomicină sau fluorochinolone, administrarea trebuie începută mai devreme, în general în intervalul de până la 120 de minute înaintea inciziei. O singură doză este, de obicei, suficientă. Se repetă doza intraoperator dacă:

- intervenția este foarte lungă și depășește intervalul de redosare al antibioticului;
- apare hemoragie importantă;
- există alte situații care duc la scăderea concentrației antimicrobiene sub nivelul eficient.

  Profilaxia trebuie să fie cât mai scurtă. În majoritatea intervențiilor o singură doză este suficientă; dacă este necesară continuarea, aceasta trebuie în general să fie <24 de ore.

Partea I: Întrebări cu răspuns SIMPLU (Un singur răspuns corect)

1. Care este mecanismul principal de acțiune al antibioticelor din clasa Penicinelor?
   A) Inhibarea sintezei proteice bacteriene
   B) Inhibarea sintezei peretelui celular bacterian [corect]
   C) Alterarea membranei citoplasmatice
   D) Inhibarea sintezei acizilor nucleici
   E) Inhibă sinteza proteică -50S

2. Ce antibiotic este utilizat pe cale orală pentru tratamentul colitei pseudomembranoase determinate de Clostridioides difficile?
   A) Gentamicină
   B) Vancomicină [corect]
   C) Metronidazol injectabil
   D) Ciprofloxacină
   E) Azitromicina

3. Care dintre următoarele antibiotice face parte din clasa Macrolidelor?
   A) Amikacina
   B) Ceftriaxona
   C) Azitromicina [corect]
   D) Doxiciclina
   E) Gentamicina

4. Ce asociere de antibiotice prezintă un sinergism clasic utilizat în tratamentul endocarditei cu Enterococcus faecalis?
   A) Ciprofloxacină + Doxiciclină
   B) Ampicilină + Gentamicină [corect]
   C) Eritromicină + Clindamicină
   D) Vancomicină + Linezolid
   E) Tetraciclina+ Dalbavancina

5. În ce clasă Ambler se încadrează carbapenemazele de tip KPC?
   A) Clasa A [corect]
   B) Clasa B
   C) Clasa C
   D) Clasa D
   E) Clasa E

6. Ce antibiotic este contraindicat la gravide:

A) Amoxicilina [corect]
B) Ciprofloxacina
C) Claritromicina
D) Tetracycline
E) Trimetoprim/sulfametoxazol

7. Care dintre următoarele antibiotice este o cefalosporină de generația a IV-a, stabilă în fața enzimelor AmpC (Clasa C)?

A) Cefalexină
B) Cefuroximă
C) Ceftriaxonă
D) Cefepimă [corect]
E) Cefiderocol

8. Ce antibiotic este contraindicat în tratamentul pneumoniilor deoarece este complet inactivat de surfactantul pulmonar?

A) Linezolid
B) Daptomicină [corect]
C) Ceftarolină
D) Tigeciclină
E) Doxiciclina

9. Gena bla_OXA-48 determină rezistență la carbapeneme. În ce specie bacteriană de spital este izolată cel mai frecvent?

A) *Pseudomonas aeruginosa*
B) *Klebsiella pneumoniae* [corect]
C) *Staphylococcus aureus*
D) *Streptococcus pyogenes*
E) Clostridoides difficilae

10. Care dintre următoarele mecanisme definește o bacterie de tip XDR (Extensively Drug-Resistant)?

A) Rezistență la un singur antibiotic uzual
B) Rezistență la 3 clase de antibiotice
C) Rămâne sensibilă la cel mult două categorii de antibiotice testate [corect]
D) Rezistență absolută la toate antibioticele cunoscute
E) Fără rezistență la antibiotice

Partea II: Întrebări cu răspuns MULTIPLU (Două sau mai multe răspunsuri corecte)

16. Care dintre următoarele antibiotice fac parte din grupa Carbapenemelor?

A) Meropenem [corect]
B) Imipenem [corect]
C) Aztreonam
D) Ertapenem [corect]
E) Cefiderocol

17. Ce clase de antibiotice acționează prin inhibarea sintezei proteice la nivelul ribozomilor bacterieni?

A) Penicilinele
B) Macrolidele [corect]
C) Aminoglicozidele [corect]
D) Tetraciclinele [corect]
E) Streptogramine

18. Care sunt opțiunile terapeutice valide în cazul unei infecții severe cu o bacterie producătoare de NDM-1 (Clasa B Ambler)?

A) Ceftazidimă-avibactam
B) Cefiderocol [corect]
C) Aztreonam + Ceftazidimă-avibactam [corect]
D) Piperacilină-tazobactam
E)Trimetoprim-sulfametoxazol

19. Ce antibiotice pot fi folosite cu succes pentru tratarea infecțiilor cauzate de MRSA (Staphylococcus aureus rezistent la meticilină)?

A) Vancomicină [corect]
B) Amoxicilină
C) Linezolid [corect]
D) Ceftarolină (Cefalosporină Gen V) [corect]
E) Doxicilina

20. Ce antibiotice sunt considerate „bactericide”?

A) Cefalosporinele [corect]
B) Tetraciclinele
C) Fluorochinolonele [corect]
D) Penicilinele [corect]
E) Cloramfenicolii

21. Care sunt riscurile majore asociate cu utilizarea nerespectuoasă sau excesivă a antibioticelor cu spectru larg în secțiile de spital?

A) Selecția tulpinilor multirezistente (MDR, XDR) [corect]

B) Apariția infecțiilor secundare cu Clostridioides difficile [corect]

C) Distrugerea completă și ireversibilă a ADN-ului uman

D) Creșterea incidenței infecțiilor fungice invazive (ex. Candidoză) [corect]

E) Creșterea incidenței infecțiilor parazitare

22. Care dintre următoarele caracteristici sunt adevărate pentru bacterii preducatoare de enzyme din Clasa C Ambler (AmpC)?

A) Sunt în principal cefalosporinaze [corect]

B) Sunt inhibate puternic de acidul clavulanic

C) sunt sensibile la carbapeneme [corect]

D) Sunt complet inactive pe ceftriaxone

E) Sunt relevante pentru tetracicline

23. Ce reguli trebuie respectate la recoltarea hemoculturilor pentru a asigura acuratețea testelor bacteriologice?

A) Recoltarea se face înainte de inițiarea terapiei cu antibiotice [corect]

B) Se recoltează un singur flacon de la nivelul cateterului central vechi

C) Se respectă regulile stricte de asepsie pentru a evita contaminarea cu bacterii de pe piele [corect]

D) Se recoltează minimum două perechi de flacoane (aerob și anaerob) [corect]

E) să se recolteze după inițierea antibioticului

24. Care sunt criteriile corecte pentru clasificarea unei bacterii drept PDR (Pandrug-Resistant)?

A) Rezistență la toate antibioticele din clasa Penicinilor

B) Rezistență la toate antibioticele din toate categoriile terapeutice testate [corect]

C) Este o superbacterie practic netratabilă prin schemele standard [corect]

D) Are capacitatea de a supraviețui doar în prezența oxigenului

E) nu are rezistență la antibiotic

25. Ce inhibitori de beta-lactamaze fac parte din „de rezerva” capabilă să salveze eficacitatea moleculelor de bază în fața carbapenemazelor?

A) Acid clavulanic
B) Avibactam [corect]
C) Vaborbactam [corect]
D) Sulbactam simplu
E) Sulfametoxazol

1.7. CAZURI CLINICE

Caz 1: Viroza respiratorie- capcană

Prezentare caz: Un băiețel de 4 ani (greutate: 16 kg) este adus la cabinet cu subfebrilitate 37.8°C, tuse seacă, obstrucție nazală, disfagie. Simptomele au debutat de 48 de ore. La examenul clinic: faringe congestionat difuz, fără adenopatii latero-cervicale. Pulmonar fără modificări stetacustice. Biologic: fără modificări inflamatorii.

Care este conduita terapeutică:
A) antibiotic oral
B) antibiotic intramuscular
C) nu se recomanda antibiotic[corect]
D) antibiotic topic
E) antibiotic intravenos

Rezolvare corectă:

Alegerea corectă: Nu se recomandă antibiotic! Diagnosticul este de Rinofaringită acută de etiologie virală în >85% din cazuri la această vârstă .
Tratament potrivit: simptomatic (antitermice: Paracetamol, toaleta nasului cu ser fiziologic și aspirație, antiseptic oral), patogenic (antiinflamator: ibuprofen)

Caz 2: Evaluarea riscurilor și contraindicațiilor de vârstă

Prezentare caz: O fetiță de 6 ani (greutate: 20 kg) se prezintă cu febră 39°C, odinofagie severă și cefalee, debutate brusc în urmă cu 24 de ore. Clinic: amigdale hiperemice, intens congestive, cu depozite albe pultacee și adenopatie submandibulară dureroasă. Testul rapid bacteriologic din exsudatul faringian este pozitiv pentru Streptococ beta-hemolitic grup A.

Care antibiotic este recomandat:
A) Amoxicilina[corect]
B) Doxiciclina
C) Gentamicina
D) Linezolid
E) Nu se recomanda antibiotic
Rezolvare corectă:

Eroarea: Doxiciclina (clasa Tetracicline) este strict contraindicată la copiii sub 8 ani. Ea sechestrează calciul în țesuturile dure, provocând displazie de smalț, colorarea definitivă a dinților în galben-brun și încetinirea creșterii osoase.
Alegerea corectă: Amoxicilină. Amoxicilina este tratamentul pentru faringoamigdalita streptococică.

Caz 3: Adult cu colită cu C. difficile

Prezentare caz: Un vqarstic de 87- ani a finalizat în urmă cu 7 zile un tratament de 10 zile cu Amoxicilină-Acid Clavulanic pentru o intervenție chirurgicală maxilară. Astăzi revine la medic pentru scaune multiple (peste 10/zi), apoase, foarte urât mirositoare, însoțite de crampe abdominale și febră 38.2°C. Testul din scaun confirmă prezența Toxinelor A și B pentru Clostridioides difficile.

Care antibiotic este recomandat:
A) Claritromicina oral
B) Tetraciclina oral
C) Vancomicina oral [corect]
D) Vancomicina intravenos
E) Nu se recomanda antibiotic
Rezolvare corectă:

Mecanism: Tratamentul anterior cu spectru larg a distrus flora intestinală normală, permițând proliferarea bacteriei oportuniste *C. difficile* și eliberarea de toxine necrozante.
Contraindicație: Sunt interzise antisecretoarele și inhibitorii de peristaltism (ex: Loperamid). Blocarea mișcărilor intestinale oprește eliminarea toxinelor, ducând la megacolon toxic, perforație și șoc septic.
Alegerea corectă: Vancomicină administrată pe cale orală *Atenție: Vancomicina nu se administrează intravenos pentru această patologie, deoarece nu ajunge în lumenul intestinal în concentrații terapeutice.*

Caz 4: Infecția urinară la o pacientă însărcinată

Prezentare caz: O femeie în vârstă de 26 de ani, însărcinată în săptămâna 28 se prezintă la medic acuzând disurie, polakiurie și dureri suprapubiene de 24 de ore. Nu prezintă febră și nici dureri lombare. Examenul sumar de urină arată leucociturie și nitriți pozitivi.

Care antibiotic este recomandat:
A) Ciprofloxacina oral
B) Nitrofurantoin oral
C) Vancomicina oral
D) Trimethoprim/sulfametoxazol oral
E) Fosfomicina oral [corect]

Eroarea: Fluorochinolonele (cum este Ciprofloxacina) sunt strict contraindicate în sarcină. Ele traversează placenta și pot provoca artropatii (afectarea cartilajelor de creștere ale fătului). De asemenea, trebuie evitate și Sulfamidile în trimestrul al treilea (risc de icter nuclear la făt) sau Nitrofurantoinul în ultimele săptămâni de sarcină (risc de anemie hemolitică la nou-născut).
Alegerea corectă: Antibioticele de primă linie, sigure în sarcină, sunt Fosfomicina trometamol (doză unică de 3 g, oral) sau Amoxicilină-Acid Clavulanic (Augmentin 1g la 12 ore, timp de 5-7 zile) ori Cefalexină.

Caz 5: Pneumonia comunitară și riscul de alungire a intervalului QT

Prezentare caz: Un bărbat de 68 de ani, cunoscut cu hipertensiune arterială și fibrilație atrială cronică controlată medicamentos cu Amiodaronă, fără contact cu mediul sanitar în ultimul an, se prezintă cu febră 38.5°C, tuse cu expectorație ruginie și junghi toracic drept. Radiografia pulmonară confirmă un infiltrat alveolar în lobul inferior drept. Pacientul este stabil hemodinamic, stabil respirator și poate fi tratat la domiciliu.

Care antibiotic este recomandat:
A) Amoxicilina/acid clavulanic +Doxiciclina oral [corect]
B) Azitromicina +Doxiciclina oral
C) Fluorochinolona
D) Carbapenem
E) Fosfomicina oral

Rezolvare corectă:

Eroarea: Macrolidele (Claritromicină, Eritromicină, Azitromicină) prelungesc intervalul QT pe electrocardiogramă. Pacientul ia deja Amiodaronă (un antiaritmic care, la rândul lui, prelungește marcat intervalul QT). Asocierea lor este contraindicată, deoarece crește masiv riscul de aritmii ventriculare maligne (cum ar fi *Torsada vârfurilor*), care pot provoca stop cardio-respirator. Quinolonele la un adult cu comorbidități (boli cardiace) - ele pot prelungi ușor QT-ul, riscul este mai mic, dar necesită atenție).

Recomandare ghid: o combinație mult mai sigură cardiac este Amoxicilină-Acid Clavulanic asociată cu Doxiciclină.

BIBLIOGRAFIE:

1. *Streinu-Cercel A, Aramă V, Calistru PI, editors. Boli infecțioase: curs pentru studenți și medici rezidenți. Vol. 2. București: Editura Universitară „Carol Davila"; 2021.*
2. *Ceauşu E, editor. Tratat de boli infecțioase. Vol. 3. București: Editura Medicală; 2022.*
3. *Feather A, Randall D, Waterhouse M. Kumar și Clark Medicină clinică. Vol. 1. Ed. a 10-a aniversară. Azamfirei L, Buzoianu AD, Gheonea DI, coordonatorii ediției în limba română. București: Editura Hipocrate; 2021.*
4. *Blaser MJ, Cohen JI, Holland SM, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025.*
5. *Spec A, Escota G, Chrisler C, Davies B. Comprehensive Review of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier; 2026.*
6. *Stanford Health Care Antimicrobial Safety and Sustainability Program. Stanford Antimicrobial Guidebook [Internet]. Stanford (CA): Stanford Health Care; 2026 [cited 2026 Sep 3]. Available from: https://bugsanddrugs.stanford.edu*
7. *Wilson JW, Estes LL. Mayo Clinic antimicrobial therapy: quick guide. 3rd ed. Rochester (MN): Mayo Clinic Scientific Press; New York: Oxford University Press; 2018.*
8. *Cunha CB, Cunha BA. Antibiotic essentials. 16th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2019.*

CAPITOLUL 2
SINDROMUL DE IRITAȚIE MENINGEANĂ

Conf. univ. dr. Ruxandra Laza

2.1. ELEMENTE DE ORIENTARE CLINICĂ

Meningita, capitol important al patologiei infecțioase și în egală măsură a urgențelor medicale, este o boală infecto-contagioasă de gravitate extremă, polietiologică, caracterizată prin asocierea, în proporții variabile, a 3 sindroame majore: sindromul infecțios, meningean și encefalitic.

I. *Sindromul infecțios* este primul care se instalează; cuprinde febră cu sau fără frisoane, facies vultuos, transpirații.

II. *Sindromul meningean* poate fi sistematizat semiologic în cele 2 componente:

A. *Simptome secundare hipertensiunii intracraniene* (prin hiperproducție de LCR și edem meningocerebral):

- cefaleea este deosebit de intensă, continuă și percepută ca fiind "în cască". Nu cedează la antalgicele uzuale (acid acetilsalicilic, algocalmin, etc.). Se accentuează după eforturi care duc la creșterea presiunii intraabdominale (efort de tuse, de defecație), la compresiunea jugularelor. Se atenuează la aplicarea de pungă de gheață pe cap sau după scăderea presiunii intracraniene prin evacuare de LCR, prin puncție lombară, depleție sau vărsături;
- fotofobia sau intoleranța la lumină face ca pacientul să stea cu ochii închiși sau cu privirea îndreptată către zona cea mai întunecoasă a încăperii;
- vărsături fără efort, "explozive", de tip "central", matinale, în jet, neprecedate de greață, care ameliorează cefaleea.

Semne sugestive diagnosticului:

- *disociație sfingotermică*: asocierea febrei cu bradicardie;
- *bombarea fontanelei la nou născut*, însă acest semn este de multe ori absent, datorită deshidratării, care se produce ca urmare a vărsăturilor, a diareei uneori și/sau a diaforezei. Tot la acest grup de vârstă și la copilul mic poate să apară un țipăt caracteristic (*țipătul encefalitic*).

B. Manifestări ale *procesului de neuroradiculită (sau semne de iritație meningeană*):

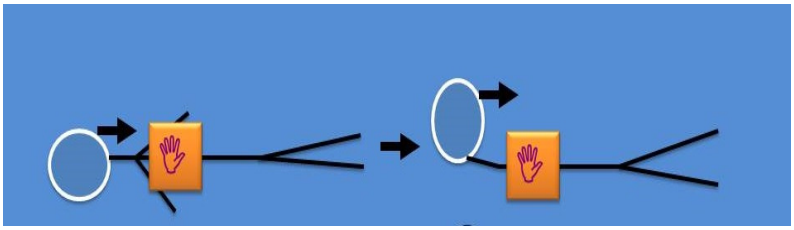
Subiectiv:

- *rahialgii* cu iradiere spre torace și membre;
- *hiperestezie cutanată*: senzație dureroasă la atingerea pielii sau a maselor musculare.

Obiectiv:

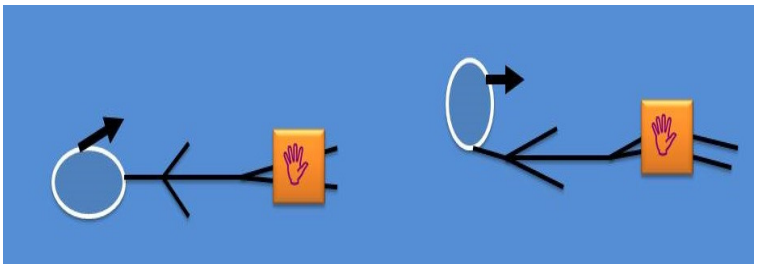
- *dunga meningitică*: determinată prin tulburări vasomotorii; reprezintă linia albă, încadrată de 2 dungi eritematoase, apărută consecutiv excitației mecanice cu un ac sau cu unghia și care, este frecventă în meningitele bacteriene;
- prezența *contracturilor musculare* datorate neuroradiculitei intrarahidiene;
- prezența unor *poziții antalgice caracteristice*:
  - *clinostatism lateral în triplă flexie* (genunchi, șolduri, coloană, ceafă);
  - *poziția " în cocoș de pușcă* " : în decubit lateral, cu privirea îndreptată spre partea cea mai întunecată a încăperii, cu flexia membrelor inferioare și a trunchiului, hiperextensia capului. Această poziție reprezintă o *componentă pasivă a sindromului de contractură*, deoarece nu trebuie efectuată nici o manevră din partea examinatorului pentru a fi pusă în evidență.
  - poziții în *opistotonus*: contractura mușchilor extensori ai trunchiului sau *emprostotonus*: atitudine amintind poziția fătului în uter–rareori.
- în cazul unor contracturi mai reduse, se recurge la evidențierea lor cu ajutorul *manevrelor de elongație neuroradiculară* - componenta activă a sindromului de contractură -:
  - *la nivelul **extremității cefalice**:*

✔ *redoarea cefei: se testează cu bolnavul aflat în decubit dorsal; se tentează flexia capului pe torace, mâna examinatorului fiind plasată sub regiunea nucală a capului. În mod normal manevra poate fi efectuată cu ușurință, însă în condiții de iritație meningiană această manevră întâmpină rezistență sau flexia nu poate fi posibilă.*



✔ *crampa cefei:* tentativa de flexie a capului pe trunchi evidențiază contractura întregii coloane vertebrale (prezentă mai ales în meningitele bacteriene)*;*

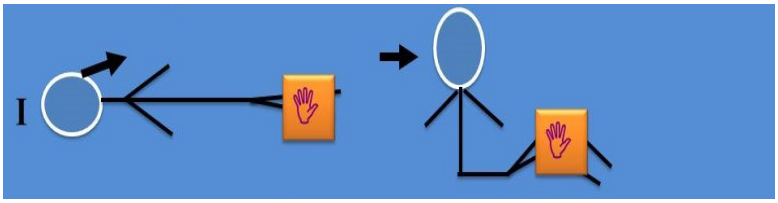
✔ *Brudzinski al cefei:* se testează la fel ca redoarea de ceafă, însă puțin mai viguros. El este pozitiv atunci cînd manevra se soldează cu flexia genunchilor.



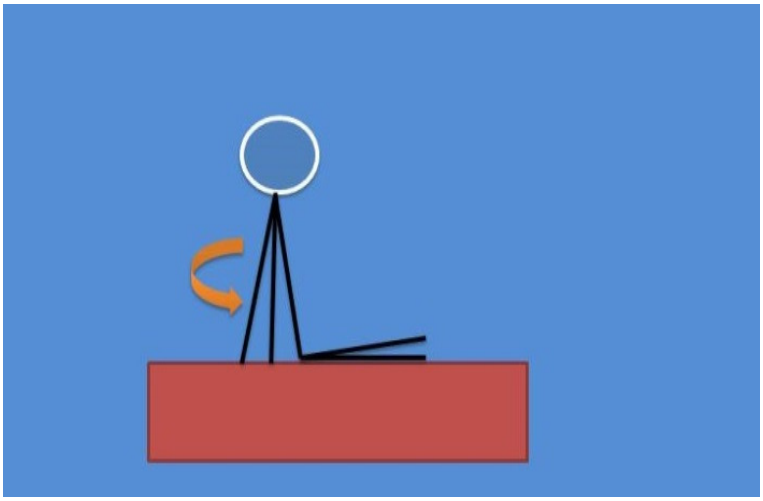
✔ *semnul nucomidriatic* (Flatau): mișcarea de flectare a capului pe trunchi se asociază cu midriază;

- *la trunchi:*

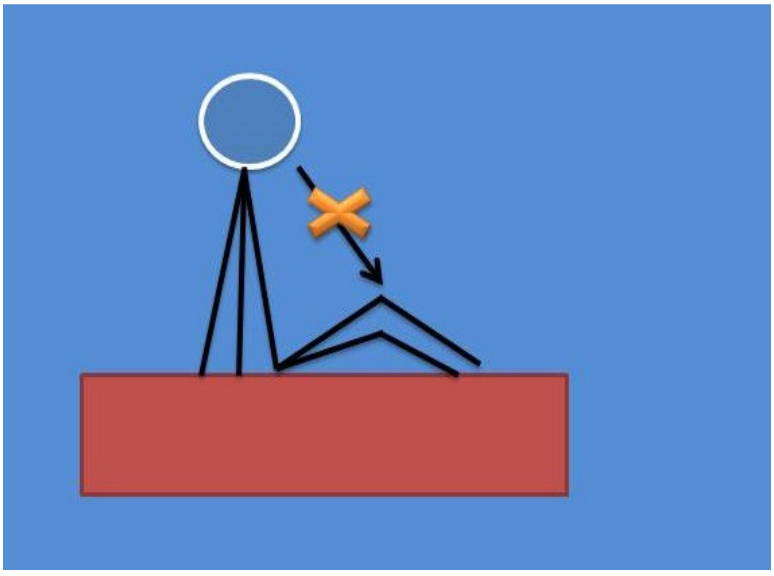
✔ Kernig I-al trunchiului: cu bolnavul aflat în decubit dorsal se tentează flexia trunchiului pe axul membrelelor inferioare, mâna examinatorului fiind plasată sub **planul omoplaților** / umerii bolnavului. Ea este pozitivă în condițiile în care determină flexia genunchilor.



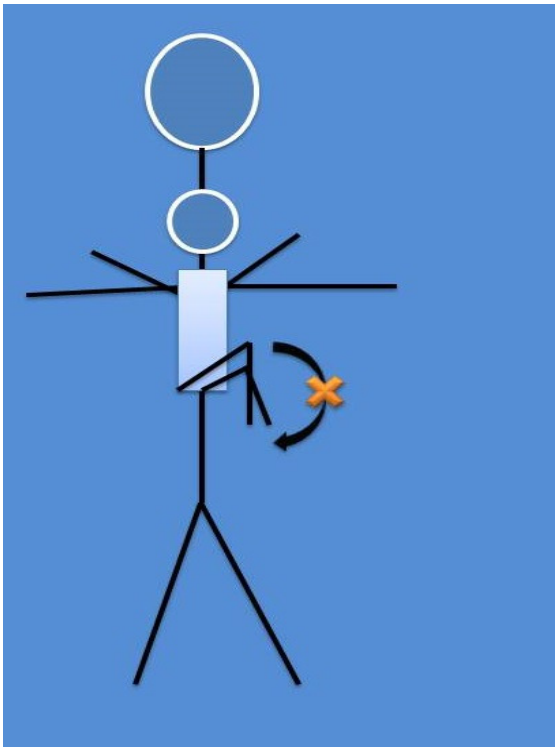
✔ semnul trepiedului: la invitația să stea șezând, bolnavul se va sprijini cu membrele superioare așezate posterior, pentru a-și menține poziția șezândă, realizând un trepied.



✔ semnul sărutului: constă în imposibilitatae pacientului de a atinge genunchii cu buzele, din poziția șezândă. Este util mai ales la copil.

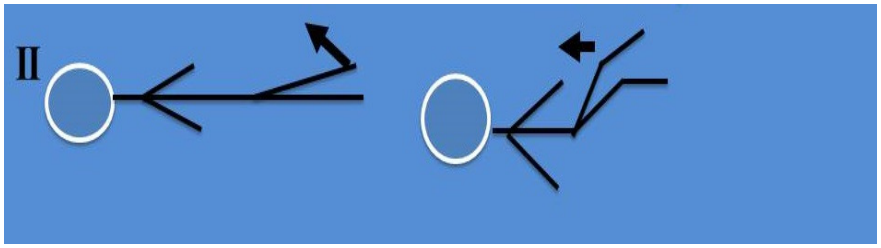


✔ proba suspendării la sugar, semnul resortului: de o reală valoare la sugar și la copilul mic astfel: se suspendă copilul la nivelul axilelor. În condițiile în care există iritație meningiană, aceștia flectează coapsele pe bazin și gambele pe coapse. La tendința de extindere și după realizarea acesteia, membrele revin la poziția inițială, întocmai ca un resort.

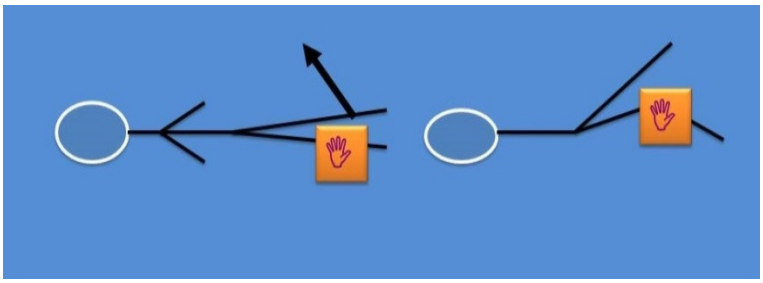


- *la membrele inferioare*:

✔ Kernig II-al membrelor: cu bolnavul aflat în decubit dorsal se tentează ridicarea membrelor inferioare în hiperextensie. La bolnavul cu sindrom de iritație meningiană se produce o dată cu această manevră flexia genunchilor și durere la nivelul regiunii posterioare a coapselor și gambelor.



✔ Brudzinski contralateral: bolnavului aflat în decubit dorsal: examinatorul flectează unul dintre membrele inferioare de la nivelul coapsei și genunchiului, după care extinde gamba brusc pe coapsă. Semnul este pozitiv în condițiile în care se produc flexia genunchiului opus (controlateral) și/sau se resimte o durere violentă la nivelul gastrocnemianului și mușchilor posteriori al coapsei.



✔ semnul compresiunii cvadricepsului.

La sugar, dificultatea diagnostică este determinată de relativa posibilitate de efectuare și interpretare a clasicelor semne meningiene, precum și de prezența deseori a unei simptomatologii atipice: tulburări digestive, respiratorii. În meningitele bacteriene sindromul meningean este de regulă complet și bine exprimat.
Important: absența semnelor meningiene clasice NU exclude meningita. Prezentarea poate fi atipică, iar diagnosticul nu se bazează pe un singur test clinic.

III. *Sindromul encefalitic* exprimă extinderea procesului inflamator la nivelul SNC și se exteriorizează prin alterarea senzoriului, de la o simplă somnolență, lentoare în vorbire, latență în răspuns, până la dezorientare temporo-spațială, tulburări amnezice, agitație psiho-motorie, comă. La sugar se întâlnește plafonarea privirii, țipătul encefalitic, convulsii (crize tonice, clonice sau tonico-clonice), trismus, bruxism (scrâșnet al dinților - la copii). Mai pot apare:

- Tulburări bulbo-protuberanțiale: tahipnee, dispnee cu alternanțe de apnee, uneori respirație de tip Chayne-Stokes;
- Tulburări diencefalice: hipertermie/hipotermie, glicozurie;
- Semne de focar: pareze și paralizii, tulburări piramidale, extrapiramidale, cerebeloase, prin edem cerebral subiacent sau prin complicații (abcese, sufuziuni subdurale).

La bătrâni sunt mai frecvente semnele encefalitice, prin toleranță mai scăzută la hipoxie și prin hipotensiunea arterială indusă de procesul inflamator.
Frecvent sunt prezente semne cutanate: herpesul labial (în meningita meningococică), erupții hemoragice, peteșiale, cu semnificație particulară, sugerând o formă severă, toxică de meningită bacteriană.





În condițiile în care examenul clinic este sugestiv pentru sindromul de iritație meningiană, este indicat să se continue explorarea paraclinică pentru precizarea etiologiei.

2.2. PUNCȚIA LOMBARĂ: VALOARE DE ÎNCADRARE DIAGNOSTICĂ

Puncția lombară (PL) transformă încadrarea de sindrom meningean în cea de boală – meningită.

Tehnica puncției lombare - incidente și accidente ale acesteia:

Poziționarea pacientului este extrem de importantă pentru realizarea acestei manevre în condiții cât mai bune. Se utilizează două poziții:

- Poziția șezând, cu spatele la marginea patului, cu **genunchii flectați spre abdomen** și cu capul flectat;
- Poziția în decubit lateral cu genunchii adunați la piept și cu capul flectat, între genunchi, punându-se o pernă pentru a se evita distorsionarea reperelor osoase.

Reperele utilizate sunt crestele iliace și linia ce le unește. Aceasta trece, de regulă, la nivelul spațiului intervertebral L3-L4. Reperând apoi apofizele spinoase se determină mijlocul spațiului L3-L4 sau L4-L5 și se stabilește locul în care se va introduce acul de puncție. Se utilizează un ac spinal special cu mandren, de unică folosință cu dimensiuni de 20 sau 22G. După asepsia riguroasă a tegumentelor se introduce acul perpendicular pe mijlocul interspațiului L3-L4 sau L4-L5, după străbaterea tegumentului se orientează acul sub un unghi de 10-20 grade cranial și se avansează încet.

Străbaterea ligametului interspinos este asociată cu o rezistentă mai crescută, la fel ca și străbaterea ligamentului galben, după care se simte o senzație de gol, la fel ca și cea oferită de pătrunderea într-o venă, semn că s-a intrat în spațiul subarahnoidian. Se scoate mandrenul acului și începe să picure lichidul cefalorahidian.



Incidente și accidente :

- Puncția albă - fie datorită unei tehnici deficitare, fie datorită unor condiții locale (fractură de coloană consolidată, osificarea ligamentelor) nu se poate pătrunde în spațiul subarahnoidian. În aceste condiții este util, dacă se consideră că puncția este absolut necesară pentru precizarea diagnosticului, să se tenteze efectuarea ei în alt spațiu sau suboccipital.

- Accidentul de puncție se datorează unei leziuni vasculare accidental și obținem un LCR hemoragic. În aceste condiții se poate recolta lichid în mai multe eprubete, urmărind dacă acesta se clarifică sau se pate tenta o nouă puncție cu un spațiu mai sus. În caz de puncție traumatică este util să se estimeze raportul leucocite/hematii, care în mod normal este de 1/1000.

In hemoragia subarahnoidiană lichidul apare uniform hemoragic pe tot parcursul puncției, nu coagulează dacă este lăsat în eprubetă . În timp, hematiile sedimentează, iar supernatantul este clar sau xantocrom (galben) în funcție de vechimea hemoragiei. La agitarea eprubetei hematiile se eliberează din sediment, iar lichidul capătă din nou aspectul hemoragic.

Sindromul post puncție lombară apare de regulă în cursul primelor 24 de ore după efectuarea examenului și se manifestă prin cefalee intensă însoțită de greață sau de vărsături și de senzație de vertij, mai ales în ortostatism și în cursul mersului. Mai pot apărea dureri

dorsale, dureri localizate la nivelul membrelor inferioare, mai mult sau mai puțin intense. Unicul tratament constă în repaus și administrare de analgezice sau cofedol. Cu toate acestea, simptomele pot să persista până la 10-14 zile.

2.3. PARAMETRII BIOCITOCHIMICI AI LICHIDULUI CEFALORAHIDIAN: VALORI NORMALE ȘI MODIFICĂRI PATOLOGICE

Un LCR normal este normotensiv (la puncția lombară LCR-ul curge constant, picătură cu picătură) și are următoarele constante:

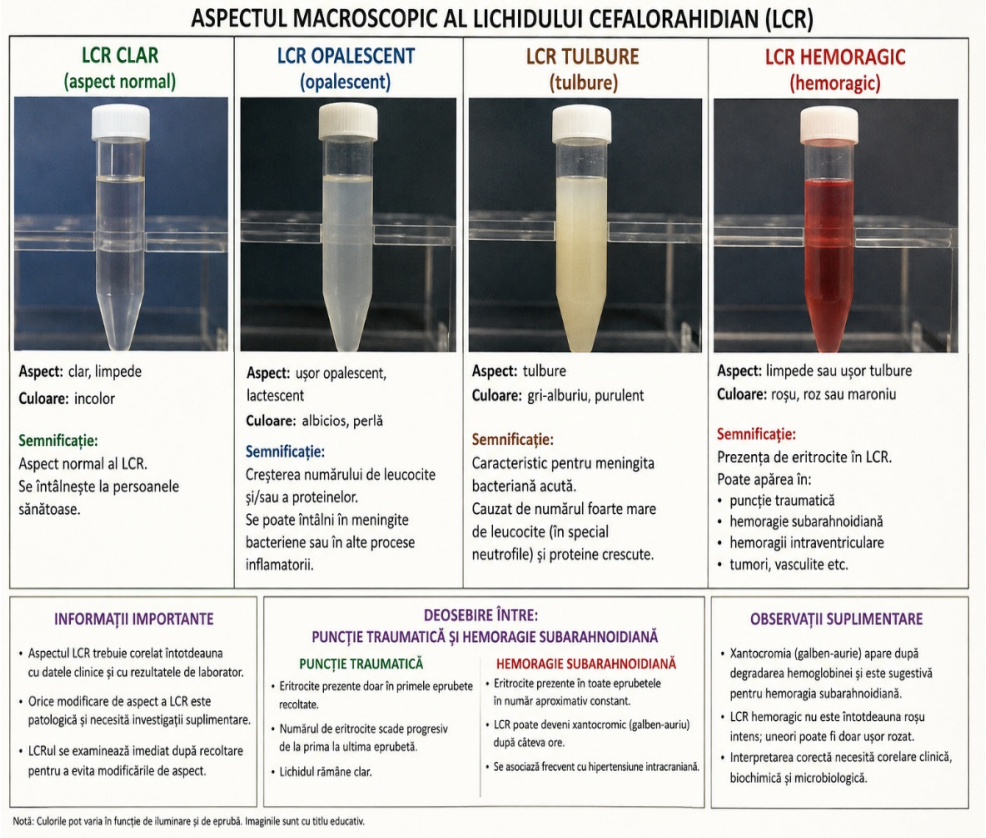
- aspect: clar, ca “apa de izvor”;
- tensiune: normotensiv, picătură cu picătură;
- celularitate: câteva limfocite (2-5/mmc); numărătoarea se face în camera Fuchs-Rosenthal, după liza hematiilor din LCR (apărute ca eventual accident de puncție) cu acid acetic; meningograma: spre exemplu 90% limfocite, 10% monocite.
- proteinorahie: 15-45 mg/dl; 0,15-0,45 g/l;
- valoare care se exprimă calitativ prin reacția Pandy = negativă;
- glicorahie: 1/2-2/3 din valoare glicemiei; 50-80 mg/dl;
- clorurorahie: 720-750 mg/dl (mg%);
- acid lactic: 0,99-2,88 mg/l; 1,3-2,4 mmol/l.

Datele examenului LCR dau conținut următorilor termeni:

Meningism	Reacție meningeană	Meningită
Sindrom de iritație meningiană cu LCR **normal**	Sindrom de iritație meningiană cu **minime modificări** ale LCR-ului	Sindrom de iritație meningiană cu **modificări sugestive** ale LCR-ului

Agenții patogeni, în funcție de clasa taxonomică de care aparțin, determină anumite modificări particulare ale LCR-ului:

Tipul de meningită	Aspectul LCR	Reacția Pandy	Celularitate (pe mm3)	Glico-rahia	Proteino-rahia	Cloruro-rahia	Acid lactic
Meningită virală (seroasă, aseptică)	clar sau ușor opalescent	+ / - +	500 limfocite polimorfe	normală	ușor crescută	de regulă normală	normal
Meningită bacteriană	tulbure (“zeamă de varză”)	++++	>1000 PMN	mult scăzută	crescută	de regulă normală	mult crescut
Meningita TBC	clar, ușor opalescent-xantocrom sau hemoragic	++++	500 limfocite monomorfe	mult scăzută	mult crescută	de regulă scăzută	crescut
Meningita decapitată prin antibiotice	opalescent sau clar	++ (+)	500 PMN și limfocite	scăzută	crescută	de regulă normală	de regulă normal



Important: acestea sunt pattern-uri orientative, nu criterii absolute. Rezultatele trebuie interpretate împreună cu tabloul clinic și investigațiile microbiologice.

Formularea unui diagnostic corect, în timp util terapeutic, presupune o bună cunoaștere a posibilelor abateri de la datele clasice ale tabloului clinic și lichidian; reținem în acest sens următoarele:

- nu la toate meningitele cu piogeni lichidul cefalorahidian (LCR) este purulent;
- lichidul cefalorahidian poate fi clar în cazul unei meningite foarte grave, la un pacient areactiv sau în cazul efectuării examenului LCR într-un stadiu foarte incipient al bolii;
- chiar în prezența unei citorahii minime față de valorile normale, frotiul din LCR poate face dovada unei mari densități de germeni (meningococii, pneumococii dau lamei, la examenul microscopic, un aspect de "*cultură pură*"). Existența acestei particularități cito-bacteriene impune cerința efectuării examenului bacteriologic (frotiu și cultură) la orice LCR clar, chiar dacă reacția celulară este absentă ori minimă (dar tabloul clinic este sever).

În cazul meningitelor bacteriene, LCR-ul rămâne clar (la examenul macroscopic) în 2 situații:

- *meningitele bacteriene decapitate*, prin administrarea de antibiotice anterior recoltării LCR și
- în *formele supraacute, fulminante de boală* (sindromul Waterhouse-Friederichsen).

O problemă esențială este diferențierea, în timp util terapeutic, a meningitelor virale de cele bacilare. O confuzie de acest gen poate fi fatală bolnavului, din cauza întârzierii terapiei. Au valoare deosebită următoarele date oferite de anamneză, de ancheta epidemiologică și de examenul obiectiv.

	Meningită virală	***Meningită TBC***
Anamneza	Fără date semnificative	AHC sau APP de TBC
Simptome de debut	Febră, mialgii, catar respirator	Debut insidios, cu sindrom clinic de impregnare bacilară
Tablou clinic	Sindrom febril acut, Sindrom meningean +/-	Sindrom febril, Sindrom meningean bine exprimat, Sindrom encefalitic, cu localizări bazale, cu leziuni de nervi cranieni, patognomonic oculomotorul extern - > SINDROM MENINGEAN FEBRIL CU PAREZĂ DE OCULOMOTORI PLEDEAZĂ PENTRU O MENINGITĂ TBC!
Evoluție	Benignă, autolimitantă, cu vindecare posibil cu sechele	Agravare progresivă, în absența tratamentului TSS
Investigații paraclinice	Rgrafie pulmonară: Pneumopatie interstițială	FO: tuberculi coroidieni; Rgrafie pulmonară: TBC miliară, TBC pulmonară (fără a constitui o cerință obligatorie pentru diagnosticul de meningită)
LCR	Clar, hipertensiv, Pandy +/++, elemente “cu sutele”, rar > 1500/mm3, 90% limfocite polimorfe, proteine 0,4-0,8 g/l, cloruri, glucoză, acid lactic normale. Cultura, Latex aglutinare negativ.	Clar sau hemoragic, hipertensiv, uneori hipotensiv, Pandy +++/++++, elemente “ cu zecile “, < 500/mm3, 80-90 % limfocite mici, monomorfe, adulte în sediment, proteine mult crescute, 0,5-3 g/l, clorul scade în dinamică, glucoza mult scăzută, prin consum, acidul lactic crescut; culturile pot fi pozitive după 45 zile, Latex aglutinare negativ

Așadar, delimitările obișnuite, de meningită cu LCR clar, purulent sau hemoragic, sunt bine venite și evocatoare din punct de vedere didactic, pentru un anumit cadru etiologic, dar pe planul practicii clinice există numeroase forme care nu se încadrează în aceste tipare, numeroase aspecte intermediare și unele abateri dictate de momentul evolutiv al bolii, de anumite însușiri specifice ale agentului patogen implicat sau de răspunsul imun particular al gazdei.

Dacă LCR-ul recoltat este purulent sau/și dacă celularitatea sugerează o etiologie bacteriană, LCR-ul se centrifughează, iar din sediment se efectuează un frotiu care se colorează Gram. *Bacterioscopia directă*, atunci când este pozitivă, permite o rapidă

identificare a germenului și inițierea unei antibioterapii pe criteriul de maximă probabilitate. *Culturile* efectuate pe medii uzuale vor identifica germenul, iar antibiograma va evidenția sensibilitatea specifică antimicrobiană. În meningita bacilară diagnosticul etiologic este dificil, nici una din metodele de diagnostic de laborator nu depășește 60% sensibilitate, respectiv cultura pe mediul Loewenstein-Jensen și BACTEC Myco/F Lytic.

Pe lângă investigația bacteriologică se impune o minimă *examinare imunologică* (latex-aglutinare, coaglutinare, contraimunoelectroforeză, ELISA). Identificarea de antigene bacteriene sau fungice solubile în LCR ptin aglutinare latex sau contraimunoelectroforeza reprezintă o metodă de diagnostic etiologic foarte utilă în meningitele decapitate, la care în LCR nu vor mai exista bacterii viabile, care să crească în culturi. Antigenele provenite din peretele bacterian vor persista în LCR și vor putea fi identificate, dacă vor fi puse în contact cu anticorpii specifici.

Identificarea în LCR prin metode de biologie moleculară (PCR) a acizilor nucleici specifici diverselor etiologii ale meningitelor, reprezintă o metodă modernă și rapidă de diagnostic etiologic, care permite instituirea precoce a unei antibioticoterapii adecvate. Este un test sindromic, care detectează simultan mai mulți agenți ai meningitei/encefalitei. Este util pentru diagnosticul etiologic rapid, dar are sensibilitate variabilă, nu acoperă toate etiologiile și poate produce rezultate fals pozitive/negative; prin urmare, rezultatul trebuie interpretat împreună cu clinica, datele cito-biochimce LCR, cultura și alte teste specifice. Ce etiologii identifică frecvent? În funcție de panel: *Virusuri***:** *Herpes simplex virus / HSV-1*, *HSV-2*, *VZV*, *Enterovirus*, Human herpesvirus *HHV-6*, *Cytomegalovirus, Human parechovirus*; *Bacterii***:** *Streptococcus pneumonia*, *Neisseria meningitides*, *Haemophilus influenza*, *Streptococcus agalactiae* (grup B), *Escherichia coli* K1, *Listeria monocytogenes*; Fungi**:** *Cryptococcus neoformans/gattii*.

Este foarte util ca puncția lombară să fie precedată de efectuarea unor investigații imagistice (tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară). Dacă o astfel de explorare nu este accesibilă, se efectuează cel puțin un *examen de fund de ochi,* pentru a se exclude edemul papilar, se face un examen neurologic cât mai complet pentru a exclude o leziune focală, după care se practică, de urgență, puncția lombară.

Există totuși întrebarea: care pacienți cu suspiciune de meningită ar trebui să efectueze obligator CT/RMN craniu, anterior efectuării unei puncții lombare, pentru a evita posibilele complicații care pot fi de la minore, până la gravitate maximă (cazul hernierii amigdalei cerebeloase, amenințătoare de viață).

Orientează spre necesitatea efectuării unui CT/RMN de craniu înainte de puncția lombară următoarele situații:

a) status imunologic compromis: infecția HIV/SIDA, terapie imunosupresoare, status postransplant ;

b) istoric personal de boli ale SNC: AVC, infecție focală, leziune înlocuitoare de spațiu;

c) convulsii nou apărute, la mai puțin de o săptămână de la prezentare;

d) edem papilar;

e) deficit neurologie focal: pupile dilatate nonreactive, anomalii ale motilității oculare, câmp vizual anormal, privire fixă, paralizii ale membrelor.

Principiu practic: dacă puncția lombară trebuie amânată, recoltarea hemoculturilor și inițierea tratamentului antimicrobian adecvat nu trebuie întârziate nejustificat.

Ghidurile WHO 2025–2026 subliniază că, dacă meningita bacteriană este suspectată, tratamentul antimicrobian nu trebuie întârziat nejustificat de efectuarea puncției lombare.

2.4. MENINGITA: URGENȚĂ MEDICALĂ

Atributul de "*precoce*" asociat recunoașterii bolii poate fi dovedit de următoarele formulări, devenite "*adevăruri primare*" ale observației clinice: "fiecare oră de întârziere poate fi decisivă", "o meningococemie omoară mai rapid decât orice altă boală infecțioasă", "șansa recuperării unei meningite tuberculoase devine minimă dacă tratamentul nu a fost instituit în primele 14 zile de boală".

În cazul unui răspuns inflamator prea intens se poate ajunge la blocajul spațiului subarahnoidian, la arahnoidite, hidrocefalie și/sau leziuni ale nervilor cranieni.

Structura sechelelor neurologice post-meningitice include: leziunile motorii (pareze, spasticitate), convulsiile, sechelele psihice (deficit cognitiv, de percepție, de comportament), surditatea (prin prinderea nervului VIII în procesul purulent, afectarea cohleei sau a căilor motorii centrale prin tromboflebită și anoxie cerebrală).

Tratament: meningitele se internează obligatoriu în spital, cu declarare nominală. Tratamentul este complex și include:

I. *Tratamentul etiologic*: imediat după recoltarea hemoculturii și a LCR-ului prin PL, se instituie de urgență tratamentul antibiotic. Factorii care trebuie păstrați în atenție includ: sensibilitatea agentului patogen în cauză, capacitatea de penetrare și de realizare a unei concentrații bactericide eficiente în LCR.

II. *Tratamentul patogenetic*:

- menținerea unei perfuzii cerebrale adecvate și reducerea presiunii intracraniene crescute sunt esențiale pentru a preveni potențialele complicații amenințătoare de viață;
- pentru reducerea presiunii intracraniene se administrează manitol, glucoză hipertonă;
- utilizarea de corticosteroizi (de obicei dexametazonă 0,15 mg/kg la fiecare 6 ore, timp de 2-4 zile) ca tratament adjuvant pentru meningita bacteriană, îmbunătățește rezultatele.

III. *Tratamentul simptomatic*:

- controlul și prevenția convulsiilor cu medicație anticonvulsivantă;
- agenți antipiretici, antiemetici etc.

Atitudinea practică în suspiciunea de meningită bacteriană:

Meningita bacteriană este o **urgență medicală**. La pacientul cu suspiciune clinică trebuie: evaluată rapid severitatea; monitorizate funcțiile vitale; recoltate hemoculturi, când acest lucru este posibil fără întârzierea tratamentului; efectuată puncția lombară atunci când este sigură și indicată; început tratamentul antimicrobian empiric cât mai rapid; ajustat ulterior tratamentul în funcție de agentul etiologic și antibiogramă; monitorizate complicațiile neurologice și sistemice. Schema antimicrobiană empirică depinde de *vârsta pacientului, factorii de risc, contextul epidemiologic și protocoalele locale*.

2.5. ÎNTREBĂRI RECAPITULATIVE

Întrebări de bază

1. Ce este sindromul de iritație meningeană?
2. Care sunt principalele simptome ale sindromului meningean?
3. Ce este redoarea de ceafă?
4. Cum se efectuează corect testarea redorii de ceafă?
5. Cum se efectuează semnul Kernig?
6. Ce reprezintă semnul Brudzinski?
7. Ce este poziția „în cocoș de pușcă”?
8. Care sunt principalele etiologii infecțioase ale meningitei?

Întrebări de nivel clinic

9. Ce semnificație are purpura în contextul unui sindrom febril acut?
10. Care sunt principalele investigații necesare în suspiciunea de meningită?
11. Ce parametri trebuie analizați în LCR?
12. Cum este LCR-ul, orientativ, în meningita bacteriană?
13. Cum se diferențiază orientativ LCR-ul bacterian de cel viral?
14. Ce caracteristici sugerează meningita tuberculoasă?
15. În ce situații se ia în considerare efectuarea imagisticii cerebrale înaintea punctiei lombare?
16. De ce meningita bacteriană reprezintă o urgență medicală?
17. Ce nu trebuie întârziat atunci când puncția lombară trebuie amânată?

Mini-test de verificare

1. Care dintre următoarele reprezintă un semn meningeal?

A. Babinski
B. Kernig
C. Romberg
D. Hoffman

Răspuns: B

2. Semnul Brudzinski al cefei constă în:

A. extensia pasivă a membrelor inferioare
B. flexia involuntară a membrelor inferioare la flexia pasivă a cefei
C. extensia halucelui
D. abolirea reflexelor osteotendinoase

Răspuns: B

3. În meningita bacteriană, LCR-ul prezintă cel mai frecvent:

A. predominanță limfocitară și glicorahie crescută
B. predominanță neutrofilică și glicorahie scăzută
C. proteinorahie scăzută
D. hipocelularitate severă

Răspuns: B

4. Alterarea conștienței asociată sindromului meningean sugerează:

A. exclusiv migrenă
B. meningoencefalită sau o altă afectare cerebrală
C. exclusiv nevralgie
D. absența afectării SNC

Răspuns: B

5. Febră + peteșii/purpură + deteriorare rapidă a stării generale sugerează în mod particular:

A. meningococemie
B. migrenă
C. nevralgie de trigemen
D. cefalee de tensiune

Răspuns: A

2.6. PREZENTĂRI DE CAZURI CLINICE

2.6.1. Meningită cu lichid opalescent – dificultăți de încadrare etiologică

O anamneză bine condusă și un examen clinic corect efectuat permit încadrarea diagnostică de sindrom meningean, meningoencefalitic sau meningomielitic fără dificultăți deosebite. Stabilirea diagnosticului de meningism, reacție meningeană sau meningita necesită examenul cito-biochimic și investigația microbiologică a lichidului cefalorahidian. Deseori, informațiile obținute nu permit stabilirea unei etiologii certe sau cuprind elemente ce conduc spre o falsă etiologie.

Bolnavul prezentat ilustrează etapele de diagnostic pozitiv și diferențial al meningitei seroase forma prelungită.

C.I., 15 ani, elevă, mediu urban, a fost internată timp de 27 zile în Clinica II Boli Infecțioase Timișoara.

Istoricul bolii: la internare *bolnavă de 8 zile*. *Debut* cu febră (38-39^{o}), cefalee difuză, grețuri, vărsături repetate. În *a 2-a zi de boală* se internează la Spitalul teritorial; a urmat tratament cu manitol, hemisuccinat de hidrocortizon (HHS), metoclopramid, algocalmin; atenuarea acuzelor clinice determină solicitarea de externare. *Două zile mai târziu*, reapariția acuzelor amintite determină o nouă internare; a urmat tratament cu Ampicilină, hemisuccinat de hidrocortizon (HHS), manitol, algocalmin.

Prezența subfebrei, a vărsăturilor, apariția semnelor obiective de iritație meningeană determină transferul în Clinica de boli infecțioase Timișoara.

În antecedentele personale reținem: rujeolă la 3 ani; o criză convulsivă la 5 ani. *Anamneza epidemiologică* nu evidențiază alte îmbolnăviri.

*Examenul obiectiv***:** senzoriu clar, poate păstra ortostatismul, se poate deplasa cu sprijin minim. Prezintă redoare moderată de ceafă, Kernig al trunchiului, Brudzinski al cefei bine exprimat. Fără leziuni de nervi cranieni, fără deficit motor, fără tulburări de coordonare, cutanat plantar în flexie, reflexe rotuliene, achiliene prezente, egale, normokinetice. Stare de nutriție bună, normostaturală, 60 kg. Tegumente fără elemente eruptive, ganglioni în limite normale,

pulmon, cord fără modificări stetacustice, TA 120/60 mmHg, AV 80/min. Faringele normal colorat. Abdomenul suplu, ficatul palpabil la 2 cm sub rebord, consistență de organ, splina nepalpabilă. Micțiuni controlate.

Pe durata internării a prezentat subfebră (37-37,2ºC) în primele 17 zile, 3 vărsături în primele 4 zile, tranzitul intestinal s-a menținut normal.

Diagnosticul de *SINDROM MENINGEAN* fiind bine sprijinit pe elementele de ordin subiectiv și obiectiv, neexistând elemente anamnestice în măsură să impună precauții speciale pentru efectuarea punctiei lombare, a urmat etapa de confirmare a bolii, de recunoaștere a meningitei propriu-zise, de identificare a cadrului etiologic sau chiar a agentului cauzal.

Datele *punctiei lombare* **(PL)** au arătat : Lichid cefalorahidian (LCR) opalescent, ușor hipertensiv, Pandy ++++, elemente 1100/mm3, 94% limfocite, proteine 2,4 g/l, clor 7,02 g/l, glucoză 30 mg/dl; la ex. direct, cultură : floră microbiană absentă.

În această etapă a investigațiilor se păstrează diagnosticul de: *MENINGITĂ ACUTĂ CU LICHID OPALESCENT, NEDETERMINATĂ ETIOLOGIC***.**

Se instituie Ceftriaxonă 2g/zi, Dexamethazonă 2 x 8 mg/zi.

Încadrarea diagnostică sus amintită am considerat-o ca *nesatisfăcătoare și revizuibilă***,** din următoarele motive:

- ✔ existența unui sindrom infecțios cu durata de 8 zile, din care 6 fără tratament antibiotic, fără o alterare semnificativă a stării clinice generale;
- ✔ absența unor elemente de ordin clinic care să fi sugerat existența unui focar supurativ, în măsură să determine însămânțarea meningelui; procentul ridicat de limfocite în meningogramă; cele 24-36 de ore de tratament antibiotic (Ampicilină) nu pot fi invocate ca inductor în restructurarea citorahiei.

La instituirea medicației antibiotice am avut în vedere următorul raționament: datele PL s-au dovedit netranșante etiologic; pentru etiologia TBC, timpul util terapeutic nefiind încă depășit, terapia specifică nu a intrat în prim plan; riscul agravării evoluției clinice,

alături de posibila implicare a unui focar inflamator în vecinătatea leptomeningelor.

Instituirea corticoterapiei am considerat-o ca necesară: datorită riscului organizării depozitelor fibrinoase la nivelul leptomeningelui și a consecințelor subsecvente.

Explorările paraclinice ce au urmat primei zile de internare au arătat: 3 examene directe ptr. bK în LCR = negative; cultura LCR ptr floră banală = sterilă; radiografia pulmonară = nimic activ; PPD 2 U = Palmer III (reacție postvaccinală); lavaj gastric: BK negativ; Hb 14 g%, Ht 44%, L 4600/mm3, FL: S67% L29% M5% E3%, Tr 170000/mm3, VSH 15-30 mm/h/2h, glicemie 90 mg%, Fb 3,1 g/l, PCR-, TGP/TGO = 65/186 U/l, ELFO 7,5 g%, 51-4-10-14-20%; hemocultură sterilă.

Dinamica LCR:

	a 10- zi	a 12- zi	a 19- zi	a 35- zi
Aspect	**opalescent**	**ușor opalescent**	**clar**	**clar**
Pandy	**+++**	**+++**	**+++**	**+**
Elemente	**1250**	**925**	**142**	**92**
Meningogramă	**96% limfocite**	**96% limfocite**	**98% limfocite**	**98% limfocite**
Proteine g/l	**1,8**	**1,28**	**1,08**	**0,58**
Cloruri g/l	**7,05**	**7**	**7,15**	**7,2**
Glucoză mg/dl	**51**	**35**	**54**	**40**

Evoluția clinică a fost relativ bună. Senzoriul s-a menținut clar; a fost subfebrilă 37-37,2^{0} C primele 16 zile de la internare; a mai prezentat 3 vărsături în primele 4 zile; grețurile și cefaleea s-au remis. Din a 6-a zi de la internare fără semne obiective de iritație meningeană; în a 21-a zi de internare TGP, TGO la valori normale.

Datele de evoluție clinică, alături de dinamica citobiochimică a LCR-ului a determinat întreruperea medicației antibiotice în a 11-a zi de internare și neinstituirea medicației antituberculoase.

Se păstrează încadrarea de: ***MENINGITĂ ACUTĂ SEROASĂ, FORMĂ PRELUNGITĂ, STADIUL DECLIN / CONVALESCENȚĂ, NECOMPLICATĂ.*** *HEPATITĂ INTRAINFECȚIOASĂ.*

Diagnosticul de meningită seroasă nu a urmat calea riguroasă a diagnosticului pozitiv; la bolnava noastră *diagnosticul s-a bazat pe elemente de dinamică evolutivă şi nu pe izolarea agentului patogen sau pe argumentul serologiei specifice*.

În aceeași ordine de idei nu am putut păstra nici diagnosticul de meningită acută virală. Diagnosticul de meningită seroasă s-a bazat pe dinamica lentă a normalizării a LCR-ului, pe menținerea unei stări clinice bune (atributul de seroasă este rezervat cazurilor în care nu se poate preciza etiologia; de cele mai multe ori virală).

Prezența unei proteinorahii de 0,58 g/l și a unei citorahii de 92 elem/mm3, cu prezența aproape exclusivă a limfocitelor în a 35-a zi de boală, conduce la încadrarea de *formă prelungită* și de apreciere, sub aspectul *stadiului evolutiv*, la cel de declin/convalescență. Absența unor manifestări de tip encefalitic sau arahnoidian permit aprecierea de meningită *necomplicată*.

Prezența hepatocitolizei în primele 21 de zile de boală a pus în atenție implicarea unui virus cu tropism meningean și hepatic; markerii specifici virusurilor cu tropism primar și facultativ hepatic au fost negativi.

*Particularitatea cazului***:** limitata valoare de orientare diagnostică a LCR-ului, mai ales prin aducerea lui într-o zonă a excepțiilor, zonă care șterge granița dintre aspectul cito-biochimic particular etiologiei virale, tuberculoase sau bacteriene.

Diagnosticul diferențial: evoluția tabloului clinic în 2 timpi a pus în atenție *etiologia bacteriană*. Dacă avem în vedere că *în prima parte a bolii* au dominat manifestări specifice sindromului infecțios-inflamator și de hipertensiune intracraniană, iar numai *în ultimele zile* au apărut manifestările obiective de iritație meningeană, existența unei *meningite secundare unui proces supurativ din vecinătatea leptomeningelor,* nu putea fi omis din judecata diagnostică. La fel, nu putea fi omisă existența unei *meningite paucibacteriene,* apărută în contextul unei reactivități inflamatorii viguroase din partea organismului gazdă sau în prezența unei *meningite bacteriene "decapitate"* (prin conversia celularității și absența germenilor în sedimentul LCR la sfârșitul celor 36 de ore de tratament antibiotic).

Nemodificarea semnificativă a constantelor lichidiene după 5 zile de tratament antibiotic, menținerea în cvasiexclusivitate a limfocitelor în meningogramă, alături de menținerea unei stări clinice relativ bune, au condus la întreruperea antibioticelor și la îndepărtarea implicării unor agenți piogeni.

Faptul că în a 12-a zi de boală, valorile proteinorahiei schițau a 2-a scădere față de valorile înregistrate la prima puncție, alături de faptul că starea clinică s-a ameliorat progresiv, au venit în sprijinul îndepărtării suspiciunii de meningită TBC. În același sens au venit datele radiografiei pulmonare și cele 3 examene negative pentru bK în LCR, la examenul direct.

Plecând de la datele clinice și lichidiene cunoscute, nu avem elemente de susținere a implicării unor virusuri aparținând familiei enterovirusuri, mixovirusuri, adenovirusuri, herpesvirusuri. Prin valorile cito-biochimice ale LCR-ului, prin normalizarea lentă a acestor modificări lichidiene, în atenție rămâne **posibila implicare a virusului coriomeningitei limfocitare (fam. Arenaviride).**

*Tratament***:** riscul agravării evoluției bolii, absența elementului major de delimitare a unei etiologii într-un interval de timp cât mai scurt față de momentul internării, face ca atitudinea terapeutică să fie cât mai acoperitoare pentru etiologiile păstrate în atenție.

Plecând de la o posibilă etiologie bacteriană, s-a introdus *Ceftriaxon*ă *2 g/zi.*

Valoarea semnificativ crescută a proteinorahiei (2,4 g/l), alături de riscul organizării unor depozite fibrinoide, de tendința la cloazonări, la obturarea găurilor de comunicare interventriculare sau de constituire a arahnoiditei, a justificat asocierea *corticoterapiei*: *Dexametazona 0,8 mg/kg corp, 8 zile.* Atenuarea reacției fibroblastice și conjuctive, a formării de exudat, contribuie atât la combaterea unor complicații și sechele, cât și la potențarea acțiunii antimicrobiene a antibioticelor.

Prezența acuzelor secundare sindromului de hipertensiune intracraniană a impus administrarea *medicația antiedematoasa (depletivă*): manitol 20%, 1 mg/kg corp, 4 zile.

Prezența anamnestică a unui episod convulsiv izolat a determinat instituirea unui *tratamentului sedativ*, de întreținere.

Prezența unui apetit mai redus, a grețurilor, a determinat instituirea *medicației de susținere metabolică: glucoză 10%*, *vitamina B1 și B6*.

Pentru atenuarea unor acuze: cefalee, greţuri, s-a administrat *algocalmin, metoclopramid.*

Ttratamentul igieno-dietetic a avut în vedere menţinerea igienei tegumentelor şi mucoaselor, asigurarea unor condiţii de confort termic, asigurarea unui minim confort ambiental şi de susţinere psihică.

Luând în sprijin dinamica lentă a modificărilor lichidiene, în concomitenţa unei evoluţii clinice favorabile, în a 8-a zi de internare se întrerupe medicaţia antibiotică. Evidenta tendinţă de scădere a proteinorahiei a determinat întreruperea corticoterapiei în a 8-a zi de internare. Medicaţia depletivă s-a administrat în primele 3 zile de internare.

*Evoluţie şi prognostic***:** absenţa componentei encefalitice pe toată durata bolii**,** alături de dinamica lichidiană înregistrată la cele 5 puncţii, ne permit să afirmăm că *evoluţia imediată* va fi bună. Între *consecinţele mai îndepărtate* pot fi păstrate în atenţie: cefalee episodică, instabilitate emoţională*. Nu e de aşteptat instalarea unor complicaţii*: blocaj interventricular, arahnoidită sau *apariţia unor sechele:* anomalii EEG de tip iritaţie difuză, anomalii din seria comiţialităţii.

Se externează în a 27-a zi de la internare. La ieşire afebrilă, apetenţă, fără cefalee, normal mobilizabilă.

Starea clinică a bolnavei prezentate s-a menţinut bună la 3 şi 6 luni de la externare.

2.6.2. MENINGITĂ PNEUMOCOCICĂ RECIDIVANTĂ

Localizarea meningiană a infecţiei pneumococice continuă să înregistreze un înalt potenţial de severitate, de evoluţii imprevizibile, cvasifulminante, de sechele neuro-senzoriale şi psiho-motorii, precum şi o semnificativă tendinţă la recidive.

Amprenta de severitate şi tendinţa la recădere este în relaţie directă atât cu calităţile patogene ale pneumococului, cât şi cu prezenţa unui moment conjunctural nefavorabil din partea organismului gazdă. Astfel, pneumococul, prin componenţii de tip polizaharidic ce intră în alcătuirea capsulei sale, rezistă procesului de fagocitoză, iar prin stimularea producţiei locale de fibrină, creează condiţia unei “autosalvări” în masa de fibrină, prin limitarea pătrunderii

antibioticului, respectiv prin limitarea efectului bactericid al acestuia. Astfel poate fi explicată multirezistența semnalată la unele tulpini de pneumococ (mai ales serotipul 6, 14, 19, 23).

Organismul gazdă apare evident defavorizat în condiții de: traumatism cranio-cerebral deschis (fractură craniană + plagă cranio-cerebrală și/sau plagă a scalpului); traumatism cranian închis; intervenții chirurgicale; manopere medicale.

Bolnavul ce urmează a fi prezentat pune în atenție pe lângă caracterul recidivant al bolii și o condiție particulară de teren (surditate congenitală – implant cohlear). Primul episod de meningită purulentă a apărut la vârsta de 1 an și 9 luni, al 2-lea episod la 5 luni după aplicarea implantului cohlear; al 3-lea episod, la 2 săptămâni de la data externării.

Copilul Ț. D., în vârstă de 1 an și 9 luni, a fost internat timp de 19 zile în Clinica II Boli Infecțioase Timișoara.

La internare bolnav de 6 zile. Debut cu subfebră 37,3^{o}C, agitație. În a 2-a și a 3-a zi se menține febril (39-39,7^{o}C); în a 4-a zi este văzut de medic. Se recomandă simptomatice; în a 5-a zi devine mai adinamic și somnolent; în a 6-a zi se internează în spitalul teritorial, se practică puncția rahidiană; evidențierea unui lichid purulent determină transferul în Clinica II de Boli infecțioase, cu diagnosticul de Meningită acută purulentă.

În antecedentele personale reținem: primul copil, născut la termen, greutatea 3050 grame, scor APGAR 9, alimentat natural 1 lună, în continuare cu lapte de vacă în diluțiile corespunzătoare, alimentație diversificată de la 5 luni. La vârsta de 1 an, este încadrat cu hipoacuzie profundă bilaterală; fără alte îmbolnăviri în primul an de viață.

În antecedentele heredocolaterale reținem: tatăl cu diabet zaharat tip I insulinodependent, pneumotorax spontan.

La *examenul obiectiv*: stare generală alterată, somnolent, reacționează la stimuli dureroși, plâns intermitent în timpul examenului, urmărește cu privirea. Prezintă moderată redoare de ceafă, Brudzinski al cefei; mișcările active ale membrelor posibile. Stare de nutriție bună, normostatural, normoponderal (10 kg), perimetrul cranian 47 cm; tegumentele normal colorate, țesutul celular subcutanat normal reprezentat, tonus muscular păstrat. Ganglionii

latero-cervicali mobili, sub 0,7 cm. Faringele normal colorat. Prezintă 2 incisivi centrali inferior și superior, 2 incisivi laterali inferior și superior, 4 primi molari. Toracele normal conformat, fără modificări stetacustice, respirații 30/minut; zgomotele cardiace ritmice, clare, AV=110/minut. Abdomenul suplu, ficatul palpabil la 2 cm sub rebord, splina la rebord, tranzit intestinal normal; micțiuni spontane.

Examenul biologic: puncția lombară: LCR purulent, Pandy ++++, 3200 elemente/mm3, 100% polimorfonucleare, proteine 4,5 g/l, clor 7,2 g /l, glucoză 4 mg/dl, lactat 4,2 mmol/l (37,8 mg/dl). La *examenul direct*: coci gram +, lanceolați, dispuși în diplo. *Cultura LCR*: Streptococcus pneumoniae prezent; sensibil: amikacină 30 mm, meronem 28 mm, ampicilină, vancomicină, rifampicină 20 mm; rezistent la: penicilină, cotrimoxazol.

Număr leucocite: 13500/mm3; FL: 85%N, 10%L, 4%M, 1%E; Ht 32%, Hb 11 g%, Tr 230000/mm3; VSH 133-141 mm/h/2h; fibrinogen 6,8 g‰, TGP 52 U/l; *hemocultură* sterilă; exudat faringian: 10 colonii stafilococ auriu; R-grafie pulmonară: aspect normal; Consult ORL: timpane de aspect normal.

Se instituie ceftriaxonă 500 mg la 12 ore, dexametazonă 2x2 mg/zi, manitol 20% 3x50 ml/zi.

Dinamica LCR:

Data	Elemente/ mm3	Citologie	Pandy	Proteine mg/dl	Lactat mmol/l	Glucoză mg/dl
A 4-a zi de la internare	1500	76%PMN	++++	168	3,8 (34,2 mg/dl)	58
A 8-a zi de la internare	60	20%PMN	+	60	2.6 (23,4 mg/dl)	52
A 14-a zi de la internare	14		-	35	1,8 (1,22 mg/dl)	55

Evoluție clinică bună, fără semne obiective de iritație meningeană din a 7-a zi de internare; afebril din a 5-a zi. VSH-ul de control: 60/84 mm/h/2h; NL: 9800/mm3. Durata antibioterapiei: 18 zile.

În evoluția post externare starea clinică se menține relativ bună, cu excepția hipoacuziei semnalate, fapt ce a determinat reevaluări ORL repetate și în final decizia efectuării implantului cohlear (Clinica ORL Timișoara).

A 2-a internare, la vârsta de 4 ani, are loc la 2 ani și 3 luni de la prima internare și la 6 luni de la aplicarea implantului cohlear. La data internării bolnav de 4 zile. Debut cu febră 39°C, la care din a 3-a zi se adaugă cefalee, fotofobie, vărsături (2-3), adinamie, somnolență. În a 4-a zi de boală, după o spitalizare de 8 ore la Pediatrie, este transferat la Clinica de Boli Infecțioase cu suspiciunea de Meningită.

La *examenul obiectiv***:** starea generală influențată: febril, somnolent, adinamic; privire normală. Starea de nutriție mediocră, moderat hipoponderal (13 kg); tegumente fără elemente eruptive, fără reacție ganglionară, pulmon, cord fără modificări stetacustice, faringe normal colorat, tranzit intestinal prezent; micțiuni spontane. Redoarea de ceafă este bine exprimată, Brudzinski al cefei, Kernig al trunchiului pozitive, mișcări active prezente, reflexul rotulian și ahilian păstrat, cutanat plantar indiferent.

Examenul biologic: puncția lombară: LCR purulent, Pandy ++++, 18000 elemente/mm3, 94% polimorfonucleare, proteine 408 mg/dl (4,08 g/l), clor 700 mg/dl (7 g/l), glucoză 37 mg/dl, lactat 4,5 mmol/l (40,5 mg/dl). La *examenul direct*: coci gram +, lanceolați, dispuși în diplo, extracelulari. *Cultura LCR*: negativă.

Număr leucocite: 29600/mm3; FL: 88%N, 6%L, 4%M, 1%E; Ht 35%, Hb 11 g%, Tr 419000/mm3; VSH 115-120 mm/h/2h; fibrinogen 14 g‰, TGP 21 U/l; ELFO: proteine 6,71 g%; 42-9,5-20,7-14,6-13,2%; *hemocultură* sterilă; *exudat faringian: absent Streptococ beta-hemolitic.* R-grafie pulmonară: aspect normal; Consult ORL: timpane de aspect normal. EEG: traseu teta-delta normovoltat, fără semne de focar. FO: contur papilar normal, retina palidă.

Se instituie Meropenem 500 mg la 8 ore, HHS 100 mg la 12 ore, Manitol 20% 3 X 60 ml/zi. Evoluție clinică bună. *Puncția lombară de control* (la 5 zile de la internare): LCR clar, Pandy +, 84 elemente/mm3, 90% limfocite, proteine 0,68 g/l, clor 710 mg/dl, lactat 2 mmol/l (18 mg/dl), glucoză 67 mg/dl.

Afebrilizează din a 4-a zi de internare, fără semne obiective de iritație meningeană din a 6-a zi. La externare: VSH-ul de control: 30/62 mm/h/2h; NL: 20700/mm3; FL: 76%N, 18%L, 5%M, 1%E; fibrinogen: 5,5 g‰; glicemia 68 mg%. Durata antibioterapiei: 11 zile.

Revine în clinică după 5 zile (*a 3-a internare*). La internare bolnav de 20 de ore. Debut în cursul nopții, cu otalgie stângă, vărsături repetate (3-4), cefalee frontală. După un prim examen în Clinica ORL, este îndrumat în clinica noastră, cu suspiciunea de meningită.

La *examenul obiectiv:* stare generală alterată, febril, agitat psihomotor, redoare de ceafă bine exprimată, Brudzinski al cefei pozitiv, reflexe rotuliene și ahiliene vii, simetrice; cutanat plantar în flexie. Respirații 30/minut, AV 120/minut. Tegumente fără elemente eruptive, fără alte modificări de examen obiectiv.

Examenul biologic: puncția lombară: LCR purulent, Pandy ++++, 5500 elemente/mm3, 100% polimorfonucleare, proteine 2,8 g/l (280 mg/dl), glucoză 73 mg/dl, lactat 5,8 mmol/l (52,3 mg/dl). La *examenul direct*: coci gram +, capsulați, dispuși în diplo, extracelulari. *Cultura LCR*: Streptococcus pneumoniae prezent; sensibil: ciprinol 25 mm, levofloxacină 23 mm pefloxacină 22 mm, vancomicină 21 mm, cloramfenicol 21 mm, rifampicină 20 mm; rezistent la: Penicilină.

Număr leucocite: 22300/mm3; FL: 85%N, 7%L, 5%M, 3%E; Ht 34%, Hb 11,3 g%, Tr 425000/mm3; VSH 95-115 mm/h/2h; fibrinogen 6,8 g‰, TGP 10 U/l; glicemie 110 mg%; hemocultură: sterilă; exudat faringian: SH absent; R-grafie pulmonară: aspect normal; Consult ORL: timpane de aspect normal.

Se instituie Meropenem 500 mg la 8 ore, dexamethazonă 2x2 mg/zi, Manitol 20% 3 X 60 ml/zi. Evoluție clinică relativ bună, afebrilizează din a 5-a zi, fără semne obiective de iritație meningeană din a 7-a zi. Puncția lombară de control (la 5 zile de la internare) LCR clar, Pandy +, 70 elemente/mm3, 90% limfocite, proteine 0,36 g/l, clor 724 mg/dl, glucoză 62 mg/dl., lactat 2,2 mmol/l (19,8 mg/dl). În a 20-a zi de internare (20.VI.06): LCR clar, Pandy -, 48 elemente/mm3, proteine 0,29 g/l (29 mg/dl), clor 715 mg/dl, glucoză 48 mg%, lactat 1,5 mmol/l (13,5 mg/dl). VSH 15-30 mm/h/2h; fibrinogen 1,8 g‰, TGP 20 U/l. Durata antibioterapiei: 22 zile.

Discuții: dacă diagnosticul de meningită pneumococică nu a întâmpinat dificultăți deosebite, unele aspecte privind evoluția bolii sau cele privind particularitățile organismului gazdă lasă loc la întrebări și comentarii.

Astfel, elementul vârstă (1 an și 9 luni), la data primei internări, ne permite a-l alătura, sub aspectul receptivității, la grupul de risc al vârstelor extreme (< 2 ani; > 65 ani). Colonizarea cu pneumococi a nazofaringelui începe la vârsta de 2 luni și durează în medie 6 luni

pentru un serotip dat. În flora comensuală a nazofaringelui, rata portajului la copii este de 20-40%. Starea de purtător este favorizată de unele condiții de mediu (colectivități, sezon rece), dar și de o predispoziție genetică.

Determinarea meningeană se poate încadra ca având caracter primar, întrucât anamnestic nu au fost prezente semnele unei alte infecții de tip non-invaziv (angină, sinuzită, otită).

Modalitatea posibilă a penetrării spațiului subarahnoidian rămâne calea limfatică, de la nivelul nazofaringelui.

Cele 5 zile de întârziere în instituirea medicației antibiotice (existente la prima internare), alături de păstrarea stării de conștiență, sugerează implicarea unui serotip mai puțin toxigen și cu mai reduse calități invazive.

Reactivitatea relativ moderată a spațiului subarahnoidian, în raport cu intensitatea sindromului inflamator sistemic (VSH, fibrinogen, număr leucocite) sugerează pe de o parte, o mai limitată acțiune de stimulare a procesului inflamator de către constituenții polizaharidici ce intră în structura capsulei pneumococului implicat, iar pe de altă parte, o importantă activitate inflamatorie din partea unor mediatori celulari sistemici (interleukina 1, factorul de necroză tumorală α).

Chiar dacă receptivitatea față de infecția pneumococică este generală, ea este mult favorizată de participarea unor factori de teren și mediu (traumatisme cranio-cerebrale, operații, sezon rece). Cu referire la condiția de teren, bolnavul prezentat păstrează ca element cert de risc doar noțiunea de vârstă (< 2 ani), respectiv insuficiența mijloacelor de apărare celulară și umorală.

Deficitul auditiv semnalat în primul an de viață, încadrat ca deficit auditiv profund (Clinica ORL), nefiind asociat cu alte modificări de ordin clinic sau biologic, apreciem că nu poate fi implicat ca o cauză favorizantă de teren.

Absența unor malformații la ascendenți sau a unor agresiuni de ordin infecțios sau toxic în perioada dezvoltării embrio-fetale, nu exclude prezența unei genopatii drept cauză a surdității, respectiv a surdo-mutității.

Implantul cohlear, ca metodă de protezare auditivă, rezervată surdităților profunde, neuro-senzoriale poate fi invocat ca factor de risc pentru apariția celui de al doilea episod de meningită.

Persistența pneumococilor la adăpostul depozitelor fibrino-purulente nu poate fi evitată în afara unui diagnostic precoce, a unei antibioterapii adecvate și prelungite (nu mai puțin de 14 zile), a unei

corticoterapii adaptate la valorile exudatului inflamator de la nivelul spațiului subarahnoidian și a gradului de participare a componentei encefalitice sau nevritice.

Emergența rezistenței la antibiotice impune o atentă supraveghere a sensibilității tulpinilor de pneumococ care circulă într-un teritoriu dat, precum și o mai adecvată selecție a antibioticelor față de care se face testarea.

Prevenția infecțiilor pneumococice la persoanele cu risc major (sindroame limfoproliferative, gammapatii monoclonale, infecții HIV) poate fi asigurată prin administrare de imunoglobuline, iar în cazul bolilor cronice și metabolice, a splectomizaților, prin administrare de vaccin Pneumo 23 Mériueux.

2.6.3. MENINGOENCEFALITĂ DE ETIOLOGIE MIXTĂ

Este important faptul că, deși rare, meningitele de etiologie mixtă există, iar schema de tratament trebuie concepută pentru ambii agenți etiologici, altfel evoluția ar fi una nefavorabilă. LCR odată recoltat trebuie valorificat din toate punctele de vedere.

Prezența unui procent ridicat de determinări meningiene secundare obligă la corecta supraveghere a focarelor supurative primare; aceeași atenție trebuie acordată și meningitelor cu traumatisme craniene în antecedente, a fistulelor meningosinuzale sau meningonazale, a șunturilor ventriculo-peritoneale, întrucât pot favoriza recidivele.

Bolnavul ce urmează a fi prezentat ilustrează o modalitate evolutivă a infecției tuberculoase, care în decurs de 7 luni de supraveghere a trecut prin următoarele încadrări diagnostice: 1.Meningoencefalită posibil bacilară. Hidrocefalie cu drenaj ventriculo-peritoneal; 2. Meningoencefalită cu E. Coli; 3. Tuberculom.

C.D., 2 ani și 9 luni, a fost internat timp de 14 zile în Clinica II Boli Infecțioase Timișoara.

Î*n urmă cu 18 zile față de internarea în Clinica noastră*, copilul a suferit un traumatism craniocerebral (TCC) prin heteroagresiune (din afirmațiile bunicii, care însoțea copilul).

L*a 5-6 zile după TCC*, copilul s-a trezit în cursul nopții acuzând cefalee și a prezentat vărsături repetate.

Se internează la Pediatrie Caransebeș, unde a fost evaluat neurologic, ORL, fără a fi decelate modificări patologice. Pe durata

supravegherii copilul devine somnolent, cu vărsături repetate, în jet, motiv pentru care este transferat, după 5 zile, la Spitalul Louis Țurcanu Timișoara.

Se efectuează în *CT cerebral cu SDC*, care relevă îngroșarea meningelui bazal, hidrocefalie și mastoidită bilateral, motiv pentru care copilul este transferat în clinica noastră.

Starea la internare: stare generală influențată, afebril, constiența păstrată, nu menține poziția șezândă, fără semne de iritație meningeană, dar cu ușoară rigiditate la mobilizarea pasivă. Nu reacționează la stimuli verbali, la stimul dureroși reacționează prin scâncet. În decubit dorsal adoarme instantaneu și prezintă fenomene de bronhoplegie. SaO2 - 100%, FC - 85 bat/min.

Nu se practică puncția lombară datorită riscului de angajare amigdaliană.

Se institue tratament cu Manitol 60 ml apoi 3x30ml/zi, Dexamentazonă 4x1,8 ml/zi, Ceftriaxonă 2x600mg/zi, Vancomicină 4x 180 mg/zi.

După 24 de ore evoluția este favorabilă, iar în a treia zi, se mobilizează singur, urcă și coboară scările, conștient, cooperant, fără semne neurologice de focar.

4 zile mai târziu starea generală se modifică, copilul își păstrează starea de conștiență dar apar contracturi și tremor la nivelul membrului inferior stâng, semne neurologice de focar, cu pareză facială stângă de tip central și pareză hemicorp stâng.

Se asociază tratament antituberculos strict supravegheat (TSS), în schema 7/7, H150, R150, E200, P250, iar vancomicina este înlocuită cu Ciprofloxacină 3x 100 mg/zi.

Este evaluat NPI și se recomandă Depachine în doze progresiv crescânde.

Datorită tulburărilor respiratorii și a menținerii sindromului convulsiv sub tratament anticonvulsivant, copilul *se transferă pe terapie intensivă Boli Infecțioase .*

RMN cerebral + aniografie: Hidrocefalie tetraventriculară. Edem cerebral masiv.

Se transferă în serviciul de Neurochirurgie prentru drenaj ventricular, cu diagnosticul: MENINGOENCEFALITĂ POSIBIL BACILARĂ. HIDROCEFALIE. SINDROM CONVULSIV. HEMIPAREZĂ STÂNGĂ

Copilul revine prin transfer de la Neurochirurgie, la 24 de ore după efectuarea drenajului ventricular extern, evoluția postoperatorie fiind apreciată ca favorabilă.

*Consult Neurochirurgical***:** Pacient în observație pentru meningoencefalită TBC, în remisie. Hidrocefalie internă cu DVE funcțional. Recomandări CT cerebral nativ.

*CT cerebral nativ***:** status post hidrocefalie triventriculară supratentorială drenată, tub de dren cu capătul pe septul interventricular care este ușor deplasat spre stânga. Ventriculii laterali și ventriculul III dilatați, distanța bifrontală de 4 cm, ventriculul III de 1,3 cm cu discter edem interstițial periventricular adiacent coarnelor frontale și occipitale. Ventriculul IV cu dimensiuni normale. Spațiile lichidiene extracerebrale de aspect normal. Leziune hipodensă lichidiană cu aspect sechelar, de 4 mm, este vizibilă în talamusul stâng. Fără leziuni intatentoriale vizibile CT. Orbite de aspect normal. Îngroșarea mucoasei și secreții închistate în sinusul maxilar drept. Otomastoidită bilaterală.

Este în continuare supravegheat în serviciul de terapie intensivă Boli Infecțioase. A urmat tratament cu Meronem inj iv-18 zile, Ciprofloxacină inj iv- 30 zile, Dexametazonă 30 zile; asociat, tratament cu Hidrazidă 100 mg, Rifampicină 100 mg, Pirazinamidă 300 mg și Etambutol 100 mg, Depakine 1,2 ml la 8 ore.

Evoluția este lent favorabilă, fără elemente noi pe durata supravegherii. Se transfera în Centrul de recuperare pentru copii Dr. Nicolae Robanescu, București.

Se reinternează (24 zile) la 4 luni de la transferul în Clinica de Recuperare. La internare bolnav de 3 zile. Debut cu febră, vărsături apoase (6/zi), tuse iritativă. S-a internat în aceeași zi la Pediatrie Caransebeș, s-a inițiat tratament cu cefotaxim, gentamicina, dexametazona, algocalmin, cu ameliorarea stării clinice pentru 1 zi . Ulterior, reapare febra, pacientul devine somnolent și prezintă vărsături, mioclonii, fascilații în hemicorpul stâng, motiv pentru care este îndrumat spre UPU Luis Țurcanu :

CT de craniu cu SDC: șunt ventriculo-peritoneal cu orificiu de intrare parietal drept și cu vârf la nivelul ventriculului lateral drept (în contact cu plexurile coroide). Emisfere cerebrale simetrice. Ventriculii laterali moderat mărițI. Ventriculul III moderat mărit, diametrul latero-lateral de 12,7 mm. Ventricul IV de dimensiuni și aspect normal. Trunchi cerebral cu rare porencefalii milimetrice. Fără aspecte evidente de priză de SDC.

S-a efectuat **puncție lombară**: *LCR purulent, hipertensiv Pandy ++++,* elemente 10918 elem./ mm3, PMN 85%, Ly 4%, Mo 11%, proteinorahie 1,44g/l (144 mg/dl), glucoza 0,18 mg/dl, lactat 6,8 mmol/l (61,3 mg/dl); *Cultura LCR: Escherichia coli*; antibiograma: S-Meronem, Imipenem, Ertapenem, Amikacina, Ciprofloxacina, Levofloxacin, Biseptol, Cefoxitin.

Se îndrumă în Cilina noastră. *La internare*: stare generală gravă; febril; somnolent, greu cooperant, agitat psihomotor în timpul examinării; acuză cefalee intensă, semne meningiene bine exprimate; tegumente palide; echilibrat stetacustic cardio-pulmonar; abdomen mobil, elastic, tranzit intestinal prezent normal; ortostatimul imposibil de menținut.

Biologic: sindrom infecțios/inflamator (CRP 167,75 mg/l, procalcitonina 1,34 ng/ml, leucocitoză 19330/microl, VSH 15 mm/h).

Bacteriologic: hemocultura: E.Coli serotip ESBL.

S-a instituit *tratament* cu: Meropenem 40 mg/kgc/8 ore (17 zile), Vancomicina 15 mg/kgc/6 ore (7 zile), Ciprinol 400 mg/zi (7 zile); corticoterapie iv, depletive, anticonvulsivante, protectoare gastrice.

Menționăm că bunica (îngrijitorul copilului) nu i-a administrat tratamentul tuberculostatic la domiciliu și nu a fost reintrodus în schema inițială de tratament, avându-se în vedere posibilele reacții de hipersensibilizare la Rifampicină.

Consult neurochirurgie: Diagnostic - Hidrocefalie internă secundară operată cu drenaj ventriculo-peritoneal drept cu valvă de medie presiune. Status postmeningoencefalită posibil bacilară. Sindrom cefalalgic. *Neurologic*: conștient, cooperant, fără semne de HIC, frustă redoare de ceafă, fără semne de lateralizare sau de suferință medulară în momentul examinării. Subiectiv cefalee, afebril în momentul examinării.

Radiografie pulmonară: fără focare de condensare pulmonară, fără adenopatii mediastino-hilare.

A fost febril în primele 3 zile de la internare, cu stare generală influențată, somnolent, mioclonii în hemicorpul stâng, cu semne de iritație meningeană bine exprimate. A fost reevaluat NPI și s-a crescut doza de anticonvulsivant.

Evoluția ulterioară lent favorabilă, cu diminuarea, ulterior ștergerea semnelor de iritație meningiană, cu reluarea toleranței digestive.

Dozele de cortizon au fost scăzute progresiv, în 7 zile, coroborat cu ameliorarea stării clinice, dar, la 48 de ore de la întreruperea corticoterapiei copilul a devenit subfebril, cu cefalee intensă, intermitent vărsături, mioclonii în hemicorpul stâng.

Consult NPI: examen neurologic: în prezent fără simptomatologie de focar acut, fără fenomene de hipertensiune intracraniană (HIC). *Examen psihic*: comportament anxios cu plâns facil, crize de afect la frustrări minime. *EEG:* traseu efectuat în stare de veghe cu ritm de fond teta medio- și hipovoltat cu multiple artefacte de mișcare predominant în derivatele frontale, iritativ în derivatele posterioare.

Diagnostic: Meningoencefalită acută cu E.Coli, Hidrocefalie internă secundară cu drenaj ventriculo-peritoneal. Crize convulsive. *Recomandări*: Continuarea tartamentului medicamentos cu Depakine sirop 3x1,8 ml.

Consult neurochirugie : Valva funcțională.

*RMN cerebral cu SDC***:** Leziune nodulară gadofilă periferic situată în capul nucleului caudat stâng - tuberculom? toxoplasmoza? Leziuni sechelare subcentimetrice supratentoriale bilaterale și în pedunculul cerebelos mijlociu stâng. Hidrocefalie drenată, ventriculo-megalie supratentorială. Fără edem periventricular. Oto-mastoidită bilateral.

*Puncție lombară (la 5 zile de tratament***):** *LCR clar, Pandy +, leucocite 450/mm3, glicorahie 16 mg/dl, proteinorahie 49,6 mg/dl, lactat 4,18 mmol/l (37,66 mg/dl), meningograma: elemente distruse, aproximativ 70% limfocite, 30% PMN, rare hematii*. Cultura test genetic în lucru.

*Consult pneumologic***:** reintroducerea tratamentului antituberculos faza de continuare H150R150 7/7 până la 9 luni.

Sub tratament TSS evoluția este favorabilă, cu afebrilizare, ameliorarea acuzelor algice după aproximativ 72 de ore.

Se externează cu stare generală bună, cu următoarele recomandări:

1. Continuă tratamentul TSS {H150, R150} 7/7, până la 9 luni; 2. Continuă tratamentul cu Depakine 3x0,8 ml/zi po, conform recomandărilor NPI; tratament cu Prednison 15 mg/zi, Nexium 1 mg/kgc/zi prin medicul de familie; 3. Reevaluare la o lună în clinică, sau oricând la nevoie.

Menționăm că, la 3 luni de la data externării, copilul nu s-a mai prezentat la nici o evaluare în clinică, fiind practic pierdut din evidențe.

Discuții: Cazul clinic prezentat ilustrează, nu puținele situații întâlnite în practică, în care boala se prezintă cu manifestări de "împrumut". Istoricul bolii cuprinde o succesiune de acutizări și remisiuni ce s-au desfășurat pe un interval de aproximativ 7 luni.

La prima internare, *diagnosticul clinic*, de *sindrom meningoencefalitic*, a fost bine sprijinit pe elementele de ordin subiectiv și obiectiv.

Diagnosticul de *Meningită bacteriană* nu a urmat însă calea riguroasă a diagnosticului pozitiv: evidențierea neuroimagistică (CT cerebral cu SDC) a hidrocefalie, a impus precauții pentru efectuarea PL, etapa practic de confirmare a bolii, de recunoaștere a meningitei propriu-zise, de identificare a cadrului etiologic sau chiar a agentului cauzal. Pentru etiologia TBC, timpul util terapeutic nefiind depășit, terapia specifică nu a intrat în prim plan.

La 8 zile de la internare (a 23-a zi de boală), tabloul clinic devine dominat de manifestări neurologice: contracturi și tremor la nivelul membrului inferior stâng, semne neurologice de focar, cu pareză facială stângă de tip central și pareză hemicorp stâng.

Încadrarea de *Meningoencefalită TBC* s-a bazat pe elemente de dinamică evolutivă și nu pe izolarea agentului patogen sau pe argumentul serologiei specifice.

Aspectul de boală progresivă impune soluționarea neurochirurgicală a hidrocefaliei, cu drenaj ventricular extern.

O nouă internare, la 4 luni de la transferul în Clinica de Recuperare, a fost determinată de reapariția cefaleei cu caracter de hemicranie stângă, cu febră și vărsături. Reluarea datelor de anamneză în contextul clinic nou creat, evidențiază discontinuitatea administrării tratamentului antituberculos (interrupt de bunică în urmă cu aproximativ 1 lună) și apartenența copilului la un mediu familial cu condiții precare de viață (tatăl cu TBC pulmonar, abandon terapeutic).

Diagnosticul inițial, de *Meningită cu lichid purulent*, bine susținut prin datele citobiochimice ale LCR, a beneficiat de un convingător argument etiologic: identificarea în cultura LCR a E. Coli ESBL. Izolarea și în hemocultură a aceluiași germene, în cazul copilului nostru, purtător al șuntului ventriculo-peritoneal, orientează spre însămânțarea meningelui pe cale hematogenă.

Etiologia tuberculoasă nu a găsit sprijin în datele examenului LCR (examen direct, văl, cultură). Acuzele clinice nou apărute, coroborate cu constantele citobiochimice ale LCR (puncția de control la 12 zile de tratament antibiotic cu 450 elemente/mm3, Pandy +, glicorahie scăzută), ne-a determinat a păstra încadrarea de Meningită de etiologie TBC, confirmată de aspectul de tuberculom evidențiat la RMN craniu.

În noua identitate stabilită, manifestările clinice au primit coerență.

Bibliografie:

1. Laza R. Infectious diseases: course support. Meaningful case reports. Timișoara: Editura Legart; 2026.
2. Laza R. Îndreptar de patologie infecțioasă. Timișoara: Editura de Vest; 2017.
3. Crișan A, Musta V, Lăzureanu V, Nicolescu N, Nicoară E, Laza R, et al. Curs de boli infecțioase. Timișoara: Editura de Vest; 2015.
4. Feather A, Randall D, Waterhouse M. Kumar și Clark Medicină clinică. Ed. a 10-a. Azamfirei L, Buzoianu AD, Gheonea DI, coordonatorii ediției în limba română. București: Editura Hipocrate; 2021.
5. Blaser MJ, Cohen JI, Holland SM, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025.
6. Spec A, Escota G, Chrisler C, Davies B. Comprehensive Review of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier; 2026.

CAPITOLUL 3
SINDROMUL ERUPTIV FEBRIL

Ş.L.Dr. Adelina Raluca Marinescu

Sindromul eruptiv febril sau exantemul febril este definită ca o erupție apărută la nivelul tegumentelor cu sau fără alte simptome asociate. Enantemul poate sau nu să facă parte din evoluția unui exantem și reprezintă erupția apărută la nivelul mucoaselor.

Diagnosticul precoce este important, atât pentru identificarea unor afecțiuni cu potențial de evoluție sever și instituirea unui tratament adecvat, cât și pentru izolarea pacientului în vederea limitări transmiterii infecției. În acest sens ancheta epidemiologică este extrem de importantă și ar trebui să conțină date precum: expunere la vectori, istoric de călătorie internațională, contact cu persoane bolnave, istoric vaccinal și bolile copilăriei, etc.

Anamneza pacientului conține date uzuale cu accent pe exantem și/sau enantem. Examenul clinic complet efectuat pe sisteme și aparate cu accent pe caracteristicile erupției (aspect leziune, distribuție, semne și simptome de însoțire, evoluția în dinamică a exantemului,etc.).

3.1. Elementele eruptive cutanate primare

- ✓ Maculă: leziune plană, eritematoasă cu diametrul sub 1 cm;
- ✓ Placard: leziune elevată, eritematoasă cu diametrul peste 1 cm;
- ✓ Papulă: leziune de consistență dură proeminentă, fără conținut lichidian cu diametrul de sub 0.5 cm;
- ✓ Nodul: leziune solidă, proeminentă cu dimensiuni variabile cu dimensiuni mai mari ca papula;
- ✓ Veziculă: leziune de mică dimensiune cu conținut clar;
- ✓ Flictenă/bulă: veziculă de dimensiuni mari, cu conținut clar, serocitrin sau hemoragic;
- ✓ Pustulă: asemnănătare veziculei, însă cu conținut tulbure, purulent;
- ✓ Purpură: pete multiple de natură hemoragică, de culoare roșie-violacee care nu dispare la digitopresiune;

- ✓ Peteșii: pete hemoragice mici sub 1 cm;
- ✓ Echimoză: pată hemoragică de dimensiuni mari, peste 1 cm.

În vederea stabilirii conduitei terapeutice adecvate este necesar stabilirea etiologiei exantemului. Un prim pas îl reprezintă stabilirea agentului etiologic și diagnosticul diferențial între patologia infecțioasă și neinfecțioasă (vasculite autoimune, alergodermii, etc.). Tabelul 1 sumarizează principalele caracteristici ale exantemului din cadrul celor mai frecvente boli eruptive febrile.

Tabel 1. Caracteristicile bolilor eruptive febrile

Boală	**Etiologie**	**Descriere**	**Grup afectat/ Factori epidemio-logici**	**Sindrom clinic**
Rujeola	Paramixovirus	Leziuni discrete care devin confluente, ca eupții cutanate extin-se, de la linia inferi-oară a părului, cu ex-cluderea palmelor și a tălpilor; pete Koplik	Persoane neimunizate	Tuse, conjunctivită, coriză, stare de prostație severă
Rubeola	Togavirus	Se propagă de la linia părului în jos, se remite așa cum se răspândește; pete Forchheimer	Persoane neimunizate	Adenopatie, artrită
Mononucleoza infecțioasă	Virusul Epstein-Barr	Erupție maculo-papu-lară difuză (5% dintre cazuri; 90% în cazul în care se adminis-trează penicilină); urticarie, peteșii, în unele cazuri; edem periorbital (50%); peteșii palatale (25%)	Adolescenți, adulți tineri	Hepatosplenomegalie, faringită, limfadenopatie cervicală, limfocitoză atipică, anticorpi heterofili
Alte exanteme virale	Echovirusurile 2,4,9,11,16,19 și 25; virusurile coxsackie A9,B1,B5 etc	O gamă largă de manifestări la nivelul pielii, care pot mima rubeola sau rujeola	Afectează mai frecvent copiii decât adulții	Sindroame virale nespecifice
Boala mână-picior-gură	Virusul Coxsackie A16	Veziculele sensibile, eroziuni bucale; papule de 0,25 cm pe mâini și picioare, cu marginea eritemului care evoluează în vezicule fragile	Vara și toam-na; în primul rând, copiii cu vârstă <10 ani; mai mulți membri ai familiei	Febră tranzitorie

Scarlatină	Streptococcus B hemolitic de grup A	Eritem palid la compresie, difuz, care este inițiat la nivelul feței și se răspândește spre trunchi și extremități; paloare perioralĕ; textura pielii ca de “șmirghel”; accentuarea eritemului liniar la nivelul pliurilor cutanate (liniile Pastia); enantem alb care evoluează cu limbă roșie “căpșună”; descuamare în săptămâna a doua	Cel mai frecvent la copiii cu vârsta curpinsă între 2 și 10 ani; deobicei, urmează faringitei streptococice de grup A	Febră, faringită, cefalee
Varicela (vărsatul de vânt)	Virusul varicelo-zosterian	Macule (2-3mm), care evoluează în papule, apoi în vezicule (uneori ombilicate), pe o bază eritematoasă (“ stropi de rouă pe o petală de trandafir”); pustule care apoi formează cruste; leziunile apar grupate; pot implica scalpel, gura; intens pruriginoase	De obicei afectează copiii; 10% dintre adulți sunt susceptibili; cel mai frecvent spre finalul iernii și primăvara	Stare generala de rău; de obicei, la copii sănătoși, evoluție ușoară a bolii; forme mai severe cu complicații, la adulții și copiii imunocompromiși

Exantemul subit (roseola) este cauzat de virusul herpetic uman 6 și este cel mai frecvent în rândul copiilor cu vârstă <3 ani. Ca și în eritemul infecțios, erupția apare de obicei după ce febra a diminuat. Se compune din macule și papule de 2-3 mm, roz- tandafirii, care rareori fuzionează, apar inițial pe trunchi și uneori pe extremități (cruțând fața) și se estompează în termen de 2 zile.

Cu toate că *reacțiile medicamentelor* determină numeroase manifestări, inclusiv urticaria, erupțiile exantematoase induse de medicamente sunt cele mai frecvente și sunt adesea dificil de diferențiat de exantemele virale. Erupțiile provocate de medicamente sunt de obicei mai intesns eritematoase și pruriginoase ca exantemele virale, dar această distincție nu este sigură. Un istoric referitor la noile medicamente utilizate și absența stării de prostație pot ajuta la stabilirea diferenței dintre o erupție cutanata legată de medicamente și o erupție de altă etiologie. Rash-ul poate persista cel mult 2 săptămâni după ce este întreruptă administrarea agentului cauzal.

Unele grupuri populaționale sunt mai predispuse ca altele la erupții cutanate cauzate de droguri. Dintre pacienții infectați cu HIV, 50-60% dezvoltă o erupție cutanată, ca răspuns la sulfamide; 90% din pacienții cu mononucleoză cauzată de virusul Epstein-Barr, în condițiile în care le este administrată ampicilină, evoluează cu erupție cutanată.

În evaluarea persoanelor cu erupții maculo-papulare distribuite la nivel central ar trebuii să fie luate în considerare și *bolile determinate de rickettsii*. Contextul curent pentru declanșarea epidemiei de tifos este un cadru de război sau de catastrofă naturală, în care oamenii sunt expuși păduchilor de corp. Tifosul endemic sau leptospiroza (aceasta din urmă cauzată de o spirochetă) poate fi observată în mediul urban, unde proliferează rozătoarele.

Eritemul migrator, *erupții cutanate ale bolii Lyme* se manifestă în mod tipic, prin plăci inelare izolate sau multiple. Dacă nu sunt tratate, leziunile eritemului migrator dispar de obicei într-o lună, dar pot persista mai mult de un an. Boala eruptivă asociată căpușei din sud (STARI- southern tick- asociated rash illness) prezintă o erupție cutanată asemănătoare eritemului migrator, dar este mai puțin severă ca boala Lyme și de multe ori apare în regiunile în care boala Lyme nu este endemică. Eritemul marginat, erupția febrei reumatice acute, are un model distinct de extindere și de deplasare a leziunilor inelare tranzitorii.

Bolile vasculare de colagen pot provoca febră și erupții cutanate. Pacienții cu lupus eritematos sistemic dezvoltă, în mod tipic, o erupție eritematoasă definită net pe obraji (erupție cutanată malară), cu o distribuție sub formă de fluture, precum și cu alte manifestări cutanate. Boala Still se caracterizează printr-o erupție evanescentă pe trunchi și în regiunea proximală a extremităților, de culoarea somonului, care coincide cu vârfurile de febră.

3.2. Cazuri practice

A. Pacient de sex masculin, 6 ani provenit din mediu rural prezintă de aproximativ 7 zile febră înaltă T max=40 grade C, disfagie, inapetență. De 1 zi erupție micromaculopapuloasă față și gât. Clinic: faringe intens congestiv, afte bucale, febril T=39 grade C, tahicardic AV=140 b/minut, erupție micromaculopapuloasă la nivel de față, gât și torace anterior

plus posterior (poza 1). La domiciliu a urmat tratament cu paracetamol per os și picături de metamizol.

APF=nevaccinat conform schemei Ministerului Sănătății, prima sarcină, prima naștere, merge în colectivitate clasa 0, afirmativ contact cu caz confirmat de rujeolă.
APP=alergic la ibuprofen și proteina laptelui de vacă.

Întrebări:

1. *Care este suspiciunea majoră de diagnostic:
   a. Suspiciune rujeolă
   b. Suspiciune varicelă
   c. Suspiciune scarlatină
   d. Alergodermie
   e. Eritem polimorf

2. Ce ne poate susține diagnosticul pozitiv:
   a. Colectivitate
   b. Contactul cu caz confirmat
   c. Lipsa vaccinări
   d. Contact cu caz neconfirmat
   e. Alergia la ibuprofen

Date de evolutivitate clinică și biologică: leucocite normale, limfomonocitoză în formula leucocitară, CRP= 1 mg/L (VN-0-5 mg/L), TGP= 145 U/L (VN-0-34 U/L), TGO=100 U/L (VN-11-34 U/L), funcție renală normală, IgM virus rujeolic=pozitiv. Din a doua zi de internare generalizarea erupției până la nivelul membrelor inferioare (poza 1). Din a 3-a zi de internare afebrilizare.

3. *Care este diagnosticul de certitudine:
   a. Scarlatină
   b. Rujeolă
   c. Varicelă
   d. Rubeolă
   e. Adenoviroză



Poza1. Exantemul din rujeolă (poze curs boli infecțioase pentru studenți-colecție proprie-nepublicat)

4. Care este cauză posibilă a sindromului de hepatocitoliză:
   a. Posibil toxic medicamentos
   b. Poate fi o hepatită satelită
   c. Transaminazele sunt normale
   d. Necesită efectuare GTP pentru excluderea toxicități medicamentoase
   e. Poate fi datorată consumului de paracetamol

Date de evolutivitate clinică și biologică: după 2 zile de afebrilizare reapar creșete febrile izolate T=38 grade C, tuse seacă predominant nocturnă, cefalee în cască. Biologic: L=18.300 / microL (VN-4000-10000 / microL) cu neutrofilie, CRP=80 mg/L (VN-0-5 mg/L), TGP= 100 U/L (VN-0-34 U/L), TGO=70 U/L (VN-11-34 U/L), funcție renală normală. Fără semne clinice de iritație meningeană. Stetacustic pulmonar: în limite normale.

5. Ce investigații considerați utile în acest caz:
   a. Radiografie torace
   b. Radiografie sinusuri
   c. Consult ORL
   d. Nu trebuie făcut nimic este evoluția normală a boli
   e. Puncți lombară

6. *Care credeți că este cauza cea mai probabilă:
   a. Sinuzită acută
   b. Pneumonie bazală
   c. Otita acuta
   d. Meningită
   e. Encefalită

Paraclinic: radiografie sinusuri-opacifiere completă sinus maxilar. Consult ORL-sinuzită acută, necesită antibioticoterapie în asocoiere cu dezobstruante nazofaringiene.

7. Ce tratament propuneți în acest caz:
   a. Azitromicină iv
   b. Moxifloxacină iv
   c. Meronpenem iv
   d. Ceftriaxonă iv
   e. Gentamicină iv

8. Ce tratament ați fi propus în cazul unei rujeole necomplicate (rezumați-vă la cazul mai sus prezentat):
   a. Rehidratare per os
   b. Vitaminoterapie
   c. Antipiretice
   d. Hidratare parenterală
   e. Ibuprofen per os

B. Pacient de sex masculin, 6 ani provenit din mediu rural prezintă de aproximativ 2 zile febră T max=38.6 grade C, disfagie, inapetență. De 1 zi erupție micromaculopapuloasă rugoasă torace anterior. Clinic: faringe intens congestiv, limbă depapilată/zmeurie (poza 2), tahicardic AV=140 b/minut, febril T=38 grade C, erupție micromaculopapuloasă rugoasă la nivelul toracelui anterior. La domiciliu a urmat tratament cu paracetamol per os și albastru de metil.

   APF=nevaccinat conform schemei Ministerului Sănătății, prima sarcină, prima naștere, merge în colectivitate clasa 0. Afirmativ în clasă 3 colegi lipsesc datorită unei angine acute.

   APP=viroze respiratorii repetate.

Întrebări:

9. *Care este suspiciunea majoră de diagnostic:
   a. Suspiciune rujeolă
   b. Suspiciune varicelă
   c. Suspiciune scarlatină
   d. Alergodermie
   e. Eritem polimorf

10. Ce ne poate susține diagnosticul pozitiv:
   a. Colectivitate
   b. Contactul cu caz confirmat
   c. Lipsa vaccinări
   d. Contact cu caz neconfirmat
   e. Dispoziția erupției

Date de evolutivitate clinică și biologică: leucocitoză cu neutrofilie și eozinofilie în formula leucocitară, CRP= 84 mg/L (VN-0-5 mg/L), VSH= 20 (0-5/h), TGP= 14 U/L (VN-0-34 U/L), TGO=10 U/L (VN-11-34 U/L), funcție renală normală, glicemie=80 mg/dl (VN-70-100 mg/dl), ASLO sub 200 (VN-sub 200), exudat faringian cultură floră patogenă=prezent *Streptococ B hemolitic de grup A*. Din a doua zi de internare limbă depapilată de la vârf la bază, afebrilizare (poza 2).



Poza 2. Limbă zmeurie (poze curs boli infecțioase pentru studenți-colecție proprie-nepublicat)

11. *Care este diagnosticul de certitudine:
    a. Scarlatină
    b. Rujeolă
    c. Varicelă
    d. Rubeolă
    e. Adenoviroză

12. Management-ul terapeutic:
    a. Nu există tratament etiologic
    b. Necesită tratament antibiotic
    c. Antibioticul de elecție este penicilina
    d. Nu se face testare la penicilină
    e. Se face obligatoriu testare la penicilină

13. *În caz de alergie la penicilină:
    a. Se administrează moldamin
    b. De primă intenție este levofloxacina
    c. Se poate administra claritromicină per os
    d. Nu există alergie la penicilină
    e. Se poate administra ospen per os
14. Sindromul poststreptococic:
    a. Este o complicație a unei infecți acute cu *Streptococ B hemolitic de grup A*
    b. Pacientul necesită tratament cu moldamin
    c. Este evaluat biologic prin ASLO
    d. Nu dă complicații la distantă
    e. Reumatismul articular acut poate fi dat de sindromul poststreptococic

15. Complicațiile scarlatinei:
    a. Șoc septic
    b. Adenoflegmon
    c. Sinuzită
    d. Otită
    e. Infecție urinară

16. Diagnosticul diferențial al scarlatinei:
    a. Mononucleoza infecțioasă
    b. Infecțiile enterovirale
    c. Enterocolita acută cu rotavirus
    d. Salmoneloză
    e. Pneumonie acută

C. Pacient de sex masculin, 35 ani provenit din mediu urban prezintă de aproximativ 4 zile febră T max=38.6 grade C, inapetență. De 2 zile erupție polimorfă generalizată (elemente eruptive maculo-papulare și veziculare intens pruriginoase) (poza 3).

Clinic: limbă saburală, tahicardic AV=148 b/minut, febril T=38 grade C, erupție polimorfă generalizată (poza 3). La domiciliu a urmat tratament cu paracetamol per os și pastă mentolată local.

APF=vaccinat conform schemei Ministerului Sănătății, lucrează în IT, contact cu fiul confirmat cu varicelă.

APP= fără.



Poza 3. Erupție polimorfă (poze curs boli infecțioase pentru studenți-colecție proprie-nepublicat)

Întrebări:

17. *Care este suspiciunea majoră de diagnostic:
    a. Suspiciune mononucleoză infecțioasă
    b. Varicelă
    c. Suspiciune scarlatină
    d. Alergodermie
    e. Eritem polimorf

18. Necesită bilanț biologic pentru confirmarea diagnosticului pozitiv?
19. Cazul de mai sus prezentat necesită internare?
20. Ce tratament propuneți?
21. Care sunt complicațiile patologiei prezentate?

Răspunsuri la cazul C:

18.....
.....
.....
.....
.....
.....
19.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
20.....
.....
.....
.....
.....
.....

21……
…….....
.....
.....
.....
.....

D. Pacient de sex masculin, 14 ani provenit din mediu urban prezintă de aproximativ 7 zile febră T max= 39 grade C, inapetență, disfagie poliadenopatie laterocervicală. A urmat tratament la domiciliu cu Claritromicină 500 mg 2x1 cp/zi 5 zile, fără ameliorare simptomatologie.

Clinic: limbă saburală, tahicardic AV=148 b/minut, febril T=40 grade C, faringe eritematos cu depozite pultacee amigdaliene (poza 4), adenopatii laterocervicale bilaterale, ganglioni mobili dureroși la palpare profundă 2/3 cm, hepatosplenomegalie la palpare profundă. Fără alte elemente patologice la examenul obiectiv.

APF=vaccinat conform schemei Ministerului Sănătății, școlar clasa a VIII, fără contact infecțios cunoscut.

APP= fără.



Poza 4. Angină acută eritemato-pultacee(poze curs boli infecțioase pentru studenți-colecție proprie-nepublicat)

Întrebări:

22. *Ce test serologic ați avea nevoie pentru diagnostic:
a. Exudat faringian cultură floră patogenă
b. IgM de virus rujeolic
c. IgM de virus rubeolic
d. anticorpi IgM anti VCA EBV
e. anticorpi IgG anti VCA EBV

23. *Care este diagnosticul cel mai probabil:
a. Scarlatină
b. Rujeolă
c. Mononucleoză infecțioasă
d. Leucemie acută
e. Angină streptococică

24. Care sunt complicațiile frecvente în mononucleoza infecțioasă:
a. Ruptura splenică
b. Anemia hemolitică autoimună
c. Suprainfecțiile bacterieme
d. Ruptura de aortă abdominală
e. Recidivă

Răspunsuri corecte:
1. a
2. abc
3. b
4. abde
5. bc
6. a
7. cde
8. bcde
9. c
10. ad
11. a
12. bce
13. c
14. abce
15. abcd
16. ab
17. b

18. diagnosticul pozitiv în varicelă se bazează pe argumente epidemiologice, clinice și de laborator, cu mențiunea că în majoritatea cazurilor este suficient diagnosticul clinic.
19. internarea în varicelă se impune în cazul apariției complicațiilor; în cazul de față pacientul se află în plină perioadă de stare cu simptomatologie specifică.
20. tratamentul antiviral cu acyclovir este indicat tuturor adulților care dezvoltă varicelp, indiferent de statusul lor imun, deoarece riscul de forme severe și deces prin varicelă la adult este de 25 de ori mai mare decât la copil.
21. suprainfecția bacteriană a leziunilor cutanate; pneumonia variceloasă primară; crupul varicelos, complicații neurologice, afectări viscerale rare-hepatită, pancreatită, apendicită, etc.
22. d
23. c
24. abc

3.3. DE REȚINUT

3.3.1. Rujeola

Rujeola este o boală infecțioasă foarte contagioasă produsă de virusul rujeolic. Ea apare la persoanele neimunizate anterior prin vaccin sau boală.

Transmiterea este în majoritatea cazurilor pe cale respiratorie iar contagiozitatea este foarte ridicată (95% din cazurile neimunizate anterior ce intră în contact cu un caz confirmat riscă să dezvolte boala).

Din punct de vedere al tabloului clinic patologia prezintă două perioade: pre-eruptivă (cu febră înaltă, catar, enantem-anginăeritematoasă, picheteu hemoragic și semn Koplick, manifestări neurologice de tip iritabilitate, cefalee sau chiar fenomene de tip encefalitic) și perioadă eruptivă (exantem ce se extinde progresiv cranio-caudal, maculo-papuloasă, eritematoasă, catifelată la atingere)-în această perioadă mai poate apărea crupul rujeolic, bronșiolita acută sau pneumonia rujeoloasă.

Diagnosticul de laborator: date nespecifice (absență sindrom inflamator, leucocite normale sau leucopenie cu tendință la limfomonocitoză) și date serologice (prezența anticorpilor antirujeolici de tip IgM). Atenție prezența anticorpilor antirujeolici de tip IgG denotă

existența unei imunizări împotriva rujeolei dobîndite în trecut, fie după boală, fie după vaccinare ROR. În anumite cazuri biologic mai poate apărea sindrom de hepatocitoliză (hepatită satelită datorată infecției virale sau în context de toxitate medicamentoasă-datorat în special tratamentului medicamentos urmat de pacient la domiciliu).

Complicațiile (tabel 2) în patologia prezentată sunt: date de virus (pneumonia rujeolică, crupul rujeolic, bronșiolita capilară și complicațiile neurologice), cauzate de imunodepresia indusă de rujeolă (suprainfecții bacteriene, reactivare TBC, candidoze, parazitoze, etc.) sau cauzate de imunodepresia indusă de terenul care evoluează (pneumonia cu celule gigante, emfizemul cervicomediastinal,keratita morbiloasă, encefalita cu incluzii).

Aproximativ 30% dintre bolnavi dezvoltă cel puțin o complicație; riscul este maxim sub 5 ani, peste 20 de ani, la gravide, la malnutriți (deficit de vitamina A) și la imunodeprimați. La gravidă, rujeola crește riscul de avort, prematuritate și greutate mică la naștere, fără a fi teratogenă precum rubeola.

Tabel 2. Complicațiile rujeolei

Complicație	**Frecvență**	**Observații clinice esențiale**
Otită medie acută	7–9%	Cea mai frecventă complicație; risc de hipoacuzie sechelară
Diaree	~8%	Deshidratare și malnutriție secundară, mai ales la sugar
Pneumonie	1–6%	Virală (celule gigante Hecht) sau bacteriană supraadăugată; principala cauză de deces
Laringotraheită / crup	variabilă	Obstrucție de căi respiratorii superioare la sugar și copilul mic
Keratită, ulcer cornean	variabilă	Asociată deficitului de vitamina A; cauză de cecitate în zone cu resurse limitate
Encefalită acută postinfecțioasă	~1/1.000	La 2–30 zile de la erupție; ~15% mortalitate, ~25% sechele neurologice
MIBE (encefalită cu corpi de incluzie)	rară	Exclusiv la imunodeprimați; latență de săptămâni–luni; deseori fatală
PESS	vezi secțiune PESS	Latență de ani; invariabil letală
Deces	1–3/1.000*	*în țări cu resurse înalte; 5–10% în context precar sau la malnutriți

Tratamentul este în principal simptomatic. Tratamentul antibitic este strict folosit în caz de suprainfecții bacteriene.

Infecția rujeolică distruge selectiv limfocitele B și T de memorie. Mina și colab. (*Science*, 2015) au arătat, pe date populaționale, o creștere a mortalității prin alte infecții timp de 2–3 ani după rujeolă; același grup (*Science*, 2019), prin VirScan, a demonstrat pierderea a 11–73% din repertoriul de anticorpi preexistenți, iar Petrova și colab. (*Science Immunology*, 2019) au documentat reconstituirea incompletă a rezervorului de celule B de memorie. Consecință practică: după rujeolă, copilul redevine vulnerabil la patogeni față de care era deja imun, iar unele imunizări anterioare pot necesita reevaluare; fenomenul explică o parte importantă din mortalitatea indirectă atribuită bolii.

3.3.2. PESS – panencefalita sclerozantă subacută

Patogenie PESS (boala Dawson): este o encefalită cronică progresivă produsă de persistența în neuroni a unui virus rujeolic defectiv, cu mutații predominant în gena proteinei M, care împiedică asamblarea virionilor compleți și permite răspândirea celulă-la-celulă, la adăpost de răspunsul imun umoral. Latența medie este de 7–10 ani (extreme raportate: sub 1 an – peste 30 de ani), iar raportul bărbați/femei este de 2–3:1. Factorii de risc identificați în literatură includ vârsta mică la infecție, mediul rural, aglomerarea, statutul socioeconomic precar și existența unui frate mai mare care aduce infecția în casă.

Incidența – de ce estimările „clasice” sunt depășite. Studiile din ultimele două decenii au revizuit substanțial riscul față de valorile din manuale, mai ales pentru infecția din primul an de viață.

Diferențele dintre estimări nu reflectă biologii diferite, ci numitori diferiți: cazurile de rujeolă raportate sunt subestimate variabil (Khetsuriani și colab. recalculează 1:2.792 într-un scenariu ipotetic de 50% subraportare), iar cohortele diferă ca vârstă la infecție, durată de urmărire și acces la diagnostic neurologic. Constanta tuturor studiilor este că vârsta mică la infecție este cel mai puternic factor de risc. O serie algeriană recentă (47 de copii de 2–6 ani, 2020–2022) a regăsit 87% nevaccinați și 83,8% infectați sub vârsta de un an, semnalând totodată o scurtare a latenței față de descrierile clasice – observație raportată independent și în alte serii recente, cu cazuri diagnosticate chiar la vârsta de toddler.

Clinic și paraclinic: stadializarea Jabbour: I – modificări comportamentale și declin cognitiv; II – mioclonii masive periodice, convulsii, ataxie; III – rigiditate, postură de decerebrare, disfuncții autonome; IV – stare vegetativă, mutism akinetic, deces. Diagnostic: EEG cu complexe periodice Radermecker sincrone cu mioclonile, titruri mari de IgG antirujeolic în LCR cu index de anticorpi crescut (sinteză intratecală), benzi oligoclonale, iar tardiv atrofie corticală și hipersemnal al substanței albe pe IRM. Capcana didactică este stadiul I: declinul școlar și modificările de comportament sunt frecvent atribuite unei tulburări psihiatrice sau contextului familial, iar diagnosticul se pune abia la apariția miocloniilor. Isoprinozina, interferonul alfa intraventricular și ribavirina sunt paliative; evoluția este invariabil fatală, cu supraviețuire mediană de 1–3 ani.

Relevanța pentru România: din cauza latenței, PESS este „ecoul întârziat" al epidemiilor: cazurile diagnosticate astăzi corespund valurilor de acum 10–12 ani, iar copiii infectați în epidemia 2023–2025 – în special sugarii, prea mici pentru vaccinare și protejați doar de imunitatea de grup – constituie populația la risc pentru deceniul următor. Aplicând estimările prudente ale literaturii la cele aproape 28.000 de cazuri pediatrice din ultimii trei ani, se pot anticipa zeci de cazuri de PESS în anii care vin. Este argumentul cel mai puternic împotriva etichetei de „boală banală a copilăriei" și, totodată, motivul pentru care protejarea sugarului este o responsabilitate colectivă, nu individuală.

Situația epidemiologică în România:

Între 1 ianuarie 2023 și 31 decembrie 2025, INSP a confirmat 35.736 de cazuri de rujeolă și 30 de decese. Distribuția pe vârste arată tiparul unei epidemii într-o populație larg susceptibilă: 27.720 de cazuri (77,6%) la copii sub 15 ani și 3.188 (8,9%) la adolescenți de 15–19 ani. Vârful a fost atins în 2024; în 2025 numărul a scăzut la aproximativ 4.198 de cazuri, însă transmiterea a continuat și în 2026, ceea ce arată că declinul reflectă epuizarea parțială a cohortelor susceptibile, nu întreruperea circulației virale.

Comparația europeană explică de ce România este cazul-școală al regiunii. Pe intervalul 1 februarie 2024 – 31 ianuarie 2025, ECDC a înregistrat 32.265 de cazuri în UE, dintre care 27.568 în România – peste trei sferturi din total; a doua țară clasată, Italia, a raportat 1.097 de cazuri. Chiar și după scăderea din 2025, România a continuat să reprezinte peste jumătate din cazurile UE. Consecința formală: țara

se numără printre statele Regiunii Europene OMS în care rujeola este considerată endemică – virusul circulă neîntrerupt, nu doar prin importuri –, ceea ce înseamnă pierderea statutului de eliminare și obligații suplimentare de supraveghere, inclusiv genotipare pentru documentarea lanțurilor de transmitere.

Distribuția teritorială este extrem de inegală și se suprapune peste harta acoperirii vaccinale: focarele majore s-au concentrat în județele cu acoperire sub 50%, în comunități cu acces dificil la medicul de familie, populație neînscrisă pe liste sau mobilitate mare. Pentru discuția de stagiu merită reținut că, într-o populație cu R0 de 12–18, o acoperire de 50% nu produce „jumătate de protecție", ci practic nicio barieră în calea transmiterii: fiecare caz, importat sau autohton, găsește rapid un lanț de transmitere. Mortalitatea raportată (30 de decese) este aproape sigur o subestimare a poverii reale, întrucât nu include decesele indirecte prin infecții survenite în perioada de imunosupresie postrujeolică și nici cazurile viitoare de PESS.

Situația în UE/SEE și la nivel global:

UE/SEE: între 1 decembrie 2024 și 30 noiembrie 2025, cele 30 de state au raportat 8.826 de cazuri, dintre care 72,0% confirmate prin laborator. Dintre cazurile cu vârstă cunoscută, 40,0% au survenit la copii sub 5 ani și 33,7% la persoane de 15 ani și peste – un argument concret împotriva etichetei de „boală exclusiv pediatrică". Dintre cazurile cu statut vaccinal cunoscut, 79,9% erau nevaccinate, 10,3% primiseră o singură doză, 7,9% două sau mai multe doze, iar 1,7% un număr necunoscut de doze; proporția mică de cazuri la persoane cu schemă completă corespunde eșecului vaccinal secundar așteptat și nu contrazice eficacitatea vaccinului.

Au fost raportate 8–10 decese pe an (Franța, România, Țările de Jos), cu o letalitate de 0,10–0,13%. În lunile de iarnă 2025–2026 raportările au scăzut sub 150 de cazuri lunar la nivelul UE/SEE (noiembrie 2025: 83 de cazuri, cele mai multe în Polonia, Germania, Italia și Spania; februarie 2026: 139 de cazuri în 11 state, 15 state cu zero cazuri), cu focare active semnalate în Bulgaria, Letonia, Franța și Spania. Sezonalitatea este marcată – minim la sfârșitul verii, creștere în ianuarie–martie –, așa încât scăderile de iarnă nu trebuie interpretate ca sfârșit al epidemiei.

Global: OMS estimează pentru 2024 aproximativ 11 milioane de cazuri și 95.000 de decese, majoritatea la copii sub 5 ani nevaccinați

sau incomplet vaccinați. Acoperirea mondială a fost de 84% pentru prima doză și 76% pentru a doua, ceea ce lasă circa 30 de milioane de copii subprotejați. Mortalitatea a scăzut cu 88% între 2000 și 2024 (aproximativ 58 de milioane de decese evitate), însă incidența crește: 59 de țări au raportat focare mari sau perturbatoare, de aproape trei ori mai multe decât în 2021, iar un sfert dintre acestea în state declarate anterior indemne, inclusiv Canada și SUA. Regiunea Europeană a raportat în 2024 cel mai mare număr de cazuri din ultimii 25 de ani, aproximativ 20% din totalul mondial; în 2025 cazurile au scăzut cu circa 75% în Europa și Asia Centrală, dar peste 200.000 de persoane s-au îmbolnăvit în regiune în ultimii trei ani. Paradoxul „mai multe cazuri, mai puține decese" se explică prin deplasarea focarelor dinspre țările cu venit mic, unde letalitatea este maximă, spre țări cu venit mediu și înalt.

Acoperirea vaccinală în România:

Datele INSP arată o eroziune progresivă: în 2024, acoperirea pentru prima doză ROR a fost raportată în jur de 80% la nivel național, iar pentru doza a doua în jur de 60%. Evaluarea pe județe arată însă dispersia reală: un singur județ depășea 70% (Bihor, 73,8%), 14 județe se situau între 50,6% și 67,4%, 24 de județe între 31,3% și 49,7%, iar trei județe sub 30%, minimul fiind în Argeș (23,7%). ONG-urile care lucrează în teren raportează, în cohortele evaluate de ele, rate de acceptare de 47,4% pentru prima doză și până la 20% pentru a doua în unele comunități. Doza a doua, programată la 5 ani, este veriga cea mai fragilă, fiindcă intervine după încheierea contactelor dese cu medicul de familie din primul an de viață.

3.3.3. Vaccinurile antirujeolice (tabel 3)

Toate vaccinurile antirujeolice actuale sunt vii atenuate, derivate din tulpina sălbatică Edmonston izolată în 1954. Se administrează subcutanat, sunt liofilizate, se reconstituie extemporaneu și sunt marcat termosensibile și fotosensibile (lanț de frig obligatoriu, utilizare rapidă după reconstituire). Monovalentul practic nu se mai folosește în Europa; se utilizează combinațiile ROR (rujeolă–oreion–rubeolă) și RORV (tetravalent, cu componentă varicelică).

Tabel 3. Vaccinare antirujeolică

Tulpină atenuată	Produse uzuale	Observații
Enders–Edmonston (Moraten)	M-M-RVaxPro, ProQuad	Cea mai folosită la nivel mondial; derivată din tulpina Edmonston izolată în 1954
Schwarz	Priorix, Priorix-Tetra	Standard european; imunogenitate și reactogenitate similare
Edmonston–Zagreb	monovalent, programe OMS	Imunogenă și la 6–9 luni; folosită în campaniile de masă din zone endemice
AIK-C, CAM-70, Leningrad-16	programe naționale extraeuropene	Nu circulă în UE; utile la anamneza vaccinală a pacienților proveniți din alte regiuni

Schema din România: doza 1 la 12 luni, doza 2 la 5 ani, gratuit, prin medicul de familie.

Doza „zero”: în context epidemic sau înaintea unei călătorii în zonă endemică se poate administra între 6 și 11 luni; ea nu se contabilizează în schemă – copilul primește ulterior ambele doze standard, deoarece anticorpii materni reziduali diminuează răspunsul imun.

Eficacitate: ~93% după o doză, 97–99% după două doze, cu protecție de regulă pe viață. Interval minim între doze: 4 săptămâni. La persoanele născute înainte de 1957–1960 se prezumă imunitate naturală.

Contraindicații: imunodepresie severă (inclusiv CD4 scăzut), sarcină – se evită concepția o lună după vaccinare –, anafilaxie anterioară la vaccin sau la o componentă a sa. Se poate administra concomitent cu vaccinuri inactivate, în situsuri diferite; față de alte vaccinuri vii injectabile – simultan sau la interval de ≥4 săptămâni. Administrarea de imunoglobuline sau produse din sânge impune amânarea vaccinării, în funcție de preparat și doză.

Profilaxie postexpunere: vaccin în primele 72 de ore la persoanele receptive eligibile; imunoglobuline standard în primele 6 zile la sugarii sub 12 luni, gravidele receptive și imunodeprimați.

Siguranță: febră și erupție tranzitorie la 5–15% dintre vaccinați, la 7–12 zile; limfadenopatie, artralgii tranzitorii (mai ales la adolescente, prin componenta rubeolică); trombocitopenie imună autolimitată, rară. Convulsiile febrile sunt ușor mai frecvente după prima doză de RORV decât după ROR și varicelă administrate separat, motiv pentru care

unele ghiduri preferă ROR la prima doză. Asocierea cu autismul a fost infirmată repetat, cel mai solid de cohorta daneză a lui Hviid (2019, Annals of Internal Medicine), pe 657.461 de copii.

3.3.4. Varicela

Varicela este o boală infecțioasă foarte contagioasă, care poate surveni la orice vârstă. Calea se transmitere este interumană, respiratorie, prin intermediul secrețiilor nazofaringiene, dar și prin intermediul leziunilor cutanate veziculoase necrustificate.
Tabloul clinic: erupție polimorfă (maculă-papulă-veziculă-pseudopustulă-crustă), este intens pruriginoasă, are caracter centripet (bogată pe față, gât și trunchi, săracă pe membre), semne generale-febră, frison, odinofagie, stare generală influențată, micropoliadenopatii.
Diagnosticul pozitiv se bazează pe argumente epidemiologice, clinice și de laborator, cu mențiunea că în majoritatea cazurilor este suficient diagnosticul clinic. Testele serologice cele mai utilizate sunt de tip ELISA care pot diferenția între ei anticorpi de tip IgM anti VZV de anticorpi de tip IgG anti VZV.
Complicațiile (tabel 4) în varicelă sunt: pneumonia variceloasă primară (mai frecvent întâlnită la adulți, gravide, imunodeprimați și la nou-născuți), crupul varicelor, complicații neurologice (encefalite, meningite, etc.), sindrom Reye (la copii cu varicelă la care se administrează aspirină), suprainfecția bacteriană a leziunilor cutanate, în cazuri rare mai pot fi afectate și alte viscere-hepatită, pancreatită, apendicită, etc.
Aproximativ 1 din 50 de cazuri se complică, iar grupele cu risc crescut sunt sugarii, adulții, gravidele, nou-născuții și imunodeprimații. Un studiu prospectiv elvețian de supraveghere pediatrică (2021–2023) a găsit, la 224 de copii spitalizați pentru varicelă: complicații cutanate în 54% din cazuri (dintre care 52 de infecții cu S. pyogenes), complicații musculoscheletale 13%, neurologice 12%, două AVC ischemice, 14% internări în terapie intensivă, 18% intervenții chirurgicale și 1% decese – la o rată de spitalizare de 12,6 la 10.000 de cazuri. Majoritatea copiilor internați erau anterior sănătoși, ceea ce contrazice ideea că formele grave apar doar la cei cu comorbidități.

Tabel 4. Complicațiile varicelei

Complicație	Frecvență	Observații clinice esențiale
Suprainfecție cutanată bacteriană	cea mai frecventă	S. aureus și streptococ grup A; principala cauză de spitalizare
Infecție invazivă cu streptococ grup A	rară, gravă	Fasceită necrozantă, șoc toxic; varicela este factor de risc major
Ataxie cerebeloasă acută	~1/4.000	Cea mai frecventă complicație neurologică; prognostic în general bun
Encefalită	~1/50.000	Mai frecventă și mai severă la adult; convulsii, comă
Pneumonie varicelică	rară la copil	Cea mai frecventă complicație a adultului; risc crescut la fumători și gravide
AVC ischemic / vasculopatie VZV	rar	Poate surveni la săptămâni–luni după episod, inclusiv la copil sănătos
Trombocitopenie, hepatită, artrită	rare	De regulă autolimitate
Sindrom Reye	istoric	Legat de administrarea de aspirină – contraindicată în varicelă
Deces	1–3/100.000 cazuri	Risc semnificativ mai mare la adult, gravidă, nou-născut, imunodeprimat

Tratamentul etiologic antiviral cu aciclovir este indicat tuturor adulților care dezvoltă varicelă, indiferent de statusul lor imun, deoarece riscul de forme severe și deces prin varicelă la adult este de 25 ori mai mare decât la copil. Pacienți imunodeprimați care dezvoltă varicelă au indicație fermă de tratament. Copii imunocompetenți cu forme ușoare de varicelă pot fi tratați doar simptomatic.

Varicela și sarcina: infecția maternă în primele 20 de săptămâni se poate solda cu sindrom varicelos congenital (hipoplazie de membru, cicatrici cutanate în dermatom, corioretinită, microcefalie, atrofie corticală), cu un risc global sub 2%. Situația cea mai gravă este varicela neonatală: dacă erupția maternă apare între 5 zile înainte și 2 zile după naștere, nou-născutul primește virusul fără anticorpi materni protectori, iar letalitatea, în absența profilaxiei, a fost raportată istoric până la ~30%. Conduita include imunoglobuline specifice și aciclovir. Pneumonia varicelică a gravidei este, la rândul ei, o urgență medicală. Practic: la orice gravidă cu istoric negativ sau incert de varicelă merită documentat statusul serologic, iar vaccinarea se face înainte de sarcină.

Povara „invizibilă”: argumentul cost-eficacitate al vaccinării universale nu se sprijină doar pe formele grave, ci și pe povara indirectă: 7–10 zile de izolare pentru fiecare copil bolnav, absenteism parental, excluderea din colectivitate a contacților receptivi, riscul pentru frații mici și pentru rudele imunodeprimate din familie. În analizele economice europene, costurile indirecte reprezintă de regulă majoritatea costului total al bolii – motiv pentru care unele țări au adoptat UVV chiar în absența unei mortalități semnificative.

Situația epidemiologică în România:

Varicela este, în volum, cea mai frecventă boală eruptivă raportată în România. Datele CNSCBT/INSP indică 29.503 cazuri în 2022 (incidență națională 154,25 la 100.000 de locuitori, în creștere față de anii pandemici, dar sub nivelul din 2019) și 31.642 cazuri în 2023. Ratele de incidență specifică pe grupe de vârstă pentru 2023 arată tiparul clasic al unei boli necontrolate prin vaccinare: peste 1.116 cazuri la 100.000 la grupa 5–9 ani și aproximativ 998 la 100.000 la grupa 1–4 ani. Nu au fost raportate decese în anii recenți, ceea ce nu înseamnă absența poverii – decesele prin varicelă sunt rare, dar spitalizările și complicațiile sunt frecvente și insuficient contabilizate.

Interpretarea cifrelor: spre deosebire de rujeolă, varicela este masiv subraportată: diagnosticul este clinic, majoritatea cazurilor nu ajung la medic, iar raportarea se face numeric, nu nominal. Estimările seroepidemiologice sugerează că, într-o populație fără vaccinare de rutină, practic întreaga cohortă de naștere face boala până la vârsta adultă – ceea ce înseamnă un număr real de ordinul a 150.000–200.000 de cazuri anual în România, față de cele ~30.000 raportate. Pediatrii români atrag atenția că, în ultimii 15 ani, sute de mii de copii au trecut inutil prin boală, în condițiile existenței unui vaccin eficient. În 2026 au fost semnalate creșteri ale cazurilor și la adulți, cu extinderea sezonului dincolo de lunile reci și internări pentru forme severe – tiparul așteptat într-o populație în care o proporție crescândă de persoane ajunge la vârsta adultă fără să fi făcut boala și fără să fie vaccinată.

Situația în Europa:

Incidența anuală raportată variază enorm între țări, mai mult din cauza sistemelor de supraveghere decât a epidemiologiei reale: 300–1.291 la 100.000 în Europa de Vest (Franța, Țările de Jos, Germania,

Marea Britanie), 164–1.240 în Europa de Sud (Italia, Spania, Portugalia) și până la aproximativ 350 la 100.000 în Europa de Est (Polonia, România). Politicile de vaccinare sunt la fel de eterogene: aproximativ 16 țări europene au adoptat vaccinarea universală a copiilor (UVV) – integral la nivel național în state precum Germania, Grecia, Cipru, Letonia sau Lituania, respectiv regional în Italia și Spania – în timp ce circa 17 țări recomandă doar vaccinarea adolescenților susceptibili și a grupelor de risc. România se află în a doua categorie, fără vaccinare de rutină.

Dovezile din programele universale: o revizuire sistematică publicată în 2025 (41 de studii din 5 dintre cele 16 țări europene cu UVV) a găsit, după introducerea programelor, o reducere semnificativă a incidenței varicelei (IRR 0,46; IC95% 0,39–0,54) și a spitalizărilor (IRR 0,60; IC95% 0,53–0,69). Autorii subliniază două lucruri utile pentru discuția de stagiu: nu s-a identificat, până în prezent, o creștere concludentă nici a incidenței la grupele de vârstă mai mari, nici a poverii herpesului zoster – argumentul care a întârziat decizia în multe țări –, iar factorul cel mai puternic asociat cu acceptarea vaccinului este recomandarea explicită a medicului. Heterogenitatea studiilor rămâne mare, iar supravegherea diferită între țări limitează comparațiile directe.

3.3.5. Vaccinurile împotriva VZV (tabel 5)

Vaccinurile varicelice sunt vii atenuate, toate derivate din tulpina Oka, izolată în Japonia în 1974 de la un copil cu varicelă. Se administrează subcutanat, sunt termosensibile și se reconstituie extemporaneu. Pentru zoster există, separat, un vaccin recombinant nereplicativ, cu mecanism și indicație complet diferite.

Tabel 5. Vacinare VZV

Tulpină / tip	Produse	Observații
Oka/Merck (viu atenuat)	Varivax (monovalent), ProQuad (RORV)	Tulpina Oka izolată în Japonia (1974), atenuată prin pasaje succesive
Oka/RIT (viu atenuat)	Varilrix (monovalent), Priorix-Tetra (RORV)	Standard european; aceeași tulpină parentală, proces de producție diferit
gE recombinantă + AS01B (nereplicativ)	Shingrix (RZV) – doar pentru zoster	Nu previne varicela; se adresează reactivării la adult
Oka/Merck doză mare (viu)	Zostavax (ZVL) – doar pentru zoster	Retras/înlocuit progresiv de RZV din cauza eficacității în scădere

Schema din România: două doze, prima de la 12 luni, a doua de regulă la 4–6 ani (interval minim 4–8 săptămâni la copiii mari, adolescenți și adulți nevaccinați). O singură doză lasă un procent semnificativ de receptivi.

Eficacitate: ~80–85% după o doză pentru orice formă de boală, dar 97–99% pentru formele moderate și severe; ~92% pentru orice formă după două doze. Varicela „breakthrough" – la persoane vaccinate – este atipică: sub 50 de leziuni, adesea maculopapuloase, febră redusă, dar contagioasă, deci ușor de ratat diagnostic.

În România: vaccinul varicelic nu este inclus în Programul Național de Vaccinare; se eliberează pe bază de prescripție, contra cost. Consecința metodologică directă: nu există date naționale de acoperire vaccinală pentru varicelă, spre deosebire de ROR. Orice cifră vehiculată provine din estimări de vânzări sau din studii locale, nu dintr-un registru populațional – o distincție care merită subliniată studenților.

Profilaxie postexpunere: vaccinarea în primele 72 de ore (până la 5 zile) de la contact previne sau atenuează boala la persoanele receptive eligibile. Imunoglobuline specifice anti-VZV (sau, în lipsă, imunoglobuline standard) la nou-născuții expuși, gravidele receptive și imunodeprimați, ideal în primele 96 de ore.

Contraindicații: imunodepresie severă, sarcină (se evită concepția o lună după vaccinare), anafilaxie la o componentă. La pacienții cu HIV se poate lua în discuție dacă CD4 este peste pragurile recomandate.

Siguranță: reacții locale, febră, erupție variceliformă localizată la 3–5% dintre vaccinați. Transmiterea tulpinii vaccinale la contacți este excepțională și survine practic doar de la vaccinați cu erupție. Riscul de convulsii febrile este mai mare după prima doză de RORV decât după ROR și varicelă administrate separat – motiv pentru care multe ghiduri preferă administrarea separată la prima doză. Tulpina vaccinală poate persista latent și reactiva ca zoster, dar la rate mai mici decât după infecția naturală.

3.3.6. Herpesul zoster

După varicelă, VZV rămâne latent în ganglionii senzitivi spinali și cranieni. Reactivarea, favorizată de scăderea imunității mediate celular (vârstă, imunosupresie, neoplazii, stres, corticoterapie), produce zosterul: erupție veziculoasă dureroasă, tipic unilaterală, limitată la unul sau două dermatoame. Incidența este de aproximativ 3–5 cazuri la 1.000 persoane-an în populația generală și crește abrupt după 50 de ani; riscul cumulativ pe durata vieții este estimat la circa 30% pentru o persoană care a făcut varicelă. Formele cu relevanță clinică deosebită sunt zosterul oftalmic (ramura V1, risc de keratită și pierdere de vedere), sindromul Ramsay Hunt (ganglion geniculat: paralizie facială, hipoacuzie, vertij) și zosterul diseminat la imunodeprimați.

Complicații: cea mai frecventă este nevralgia postherpetică – durere persistentă peste 90 de zile de la erupție –, care apare la 5–30% dintre pacienți, cu frecvență și severitate crescând marcat cu vârsta și fiind adesea refractară la tratament. Studiile de cohortă au documentat și un risc tranzitoriu crescut de AVC și de evenimente cardiovasculare în lunile care urmează unui episod de zoster, în special după zosterul oftalmic. Tratamentul antiviral (aciclovir, valaciclovir, famciclovir) inițiat în primele 72 de ore de la apariția erupției reduce durata bolii și, parțial, riscul de nevralgie postherpetică.

Vaccinarea antizosteriană: primul vaccin, ZVL (Zostavax), viu atenuat cu doză mare de tulpină Oka, are o eficacitate care se pierde rapid: 51,3% în primii ani, 39,6% la 3,3–7,8 ani și 21,1% la 4,7–11,6 ani de la vaccinare. A fost înlocuit progresiv de RZV (Shingrix), vaccin recombinant nereplicativ, conținând glicoproteina E a VZV și adjuvantul AS01B, administrat în două doze la interval de 2 luni. În studiile pivot ZOE-50 și ZOE-70, eficacitatea împotriva zosterului a fost de 97,2% la adulții vaccinați la ≥50 de ani și 91,3% la cei de ≥70 de ani. Analiza finală a studiului de urmărire pe termen lung ZOE-LTFU, publicată în 2025, arată o eficacitate menținută la 79,8% la 11 ani de la vaccinarea inițială, cu răspunsuri imune umorale și celulare în platou peste nivelul prevaccinal și fără evenimente adverse grave atribuite vaccinului. Fiind nereplicativ, RZV poate fi administrat și imunodeprimaților, la care ZVL era contraindicat.

Situații care cer atenție: zosterul la copil sau la adultul tânăr fără factori de risc evidenți impune evaluarea unei imunodepresii subiacente – în primul rând infecție HIV, dar și hemopatii sau tratamente imunosupresoare nedeclarate. Există și forme fără erupție

(zoster sine herpete), cu durere radiculară izolată, în care diagnosticul se pune prin PCR pentru ADN VZV din LCR sau sânge; PCR-ul din lichidul veziculei rămâne metoda de referință atunci când erupția este atipică. Un episod de zoster nu contraindică vaccinarea ulterioară – dimpotrivă, ea este recomandată, de regulă la câteva luni după rezoluția episodului, pentru prevenirea recurențelor.

În Europa, vaccinarea antizosteriană este recomandată în 17 dintre cele 27 de state UE (63%), dar decontată integral în doar 7; vârsta de la care este recomandată variază – ≥50 de ani în 4 țări, ≥60 în 5 și ≥65 în 7. România nu are un program național de vaccinare antizosteriană, iar disponibilitatea comercială trebuie verificată punctual.

3.3.7. Scarlatina

Scarlatina este o infecție acută bacteriană datorată Streptococului B hemolitic de grup A. Afectează cel mai frecvent grupa de vârstă școlară, fiind rareori întâlnită la adult. Transmiterea este frecvent aerogenă dar și prin contact direct cu obiecte contaminate.

Tabloul clinic: debutul este deseori brusc cu febră T=38-39 grade C, frisoane, alterarea stării generale, disfagie, limbă saburală urmată în perioada de stare de exantem (erupție micropapuloeritematoasă, aspră, respectă fața, palmele și plantele, nu este pruriginoasă iar la nivelul plicilor de flexie se observă semnul Grozovici-Pastia-linii orizontale echimotice) și enantem (faringe "roșu ca flacăra" amigdale hiperemice hipertrofice cu sau fără depozite pultacee, ciclu lingual).

Diagnosticul de laborator: leucocitoză cu neutrofilie cu sau fără eozinofilie, sindrom inflamator bine exprimat, exudatul faringian cultură floră patogenă evidențiază prezența Streptococului B hemolitic de grup A.

Complicațiile date de patologie sunt: imediate (erupție hemoragică, șoc septic, nefrită toxică, miocardită toxică, etc.) și la distanță (reumatismul articular acut-titru ASLO, glomerulonefrita poststreptococică, eritem nodos, purpura Henoch-Schönlein).

Ghidurile AHA și IDSA sunt convergente: penicilina rămâne tratamentul de elecție, nefiind documentată rezistență a S. pyogenes la peniciline. Schemele standard sunt: penicilină V oral 10 zile (250 mg de 2–3 ori/zi la copil, 500 mg de 2 ori/zi la adolescent și adult); amoxicilină 50 mg/kg/zi (maximum 1 g) într-o priză, 10 zile – opțiune preferată la copil pentru complianță; sau benzatin-penicilină G

intramuscular în doză unică (600.000 UI sub 27 kg, 1.200.000 UI peste 27 kg), utilă când complianța este incertă. La pacienții alergici: cefalosporină orală cu spectru îngust (dacă reacția nu a fost anafilactică), clindamicină sau macrolide – acestea din urmă cu rezerva rezistenței variabile regional, motiv pentru care ghidurile nu le recomandă ca primă alegere. Durata de 10 zile este cerută pentru eradicare, nu pentru ameliorarea simptomelor, care survine în 24–48 de ore.

Dovezile: meta-analiza intervențiilor antibiotice în faringita cu suspiciune de SGA arată o reducere cu 70% a ratei de atac a RAA, respectiv până la 80% pentru penicilina intramusculară, cu un caz de RAA evitat la 50–60 de pacienți tratați. Rata „clasică” de 3% provine din studii de epidemie în colectivități militare (anii 1950–1960); în condiții endemice rata reală este substanțial mai mică. Un exemplu bun despre cum o cifră obținută în context epidemic ajunge citată ca valoare universală.

3.3.8. Reumatismul articular acut – tratament și profilaxie secundară

Diagnosticul se face pe criteriile Jones în revizuirea AHA din 2015, care introduce praguri diferite pentru populațiile cu risc înalt și acceptă cardita subclinică depistată ecocardiografic. Tratamentul episodului acut cuprinde: (1) eradicarea SGA – o cură completă de penicilină, chiar dacă exsudatul faringian este negativ la momentul diagnosticului; (2) antiinflamator – salicilați sau naproxen pentru artrită și febră, cu corticoterapie rezervată carditei severe cu insuficiență cardiacă; (3) tratamentul insuficienței cardiace; (4) pentru coreea Sydenham, repaus și, la nevoie, carbamazepină sau acid valproic. Antiinflamatoarele ameliorează simptomele, dar nu s-a demonstrat că modifică evoluția valvulopatiei.

Profilaxia secundară este intervenția cu cel mai mare impact: benzatin-penicilină G 1.200.000 UI (600.000 UI sub 27 kg) intramuscular la fiecare 4 săptămâni – la 3 săptămâni în zonele cu incidență mare sau la pacienții cu recurențe. Alternative orale: penicilină V 250 mg × 2/zi sau, în alergie, macrolid.

Se recomandă după infecția acută monitorizarea pacienților prin recoltare titru ASLO, markeri inflamatori, sumar și sediment de urină, examen general și EKG.

3.3.9. Glomerulonefrita acută poststreptococică

Apare după tulpini nefritigene, la 1–2 săptămâni de la faringită sau 3–6 săptămâni de la o infecție cutanată, cu vârf între 3 și 10 ani și predominanță masculină (~2:1). Incidența anuală raportată în țările cu resurse limitate este de aproximativ 9,5–28,5 cazuri la 100.000; în Europa este astăzi sporadică. Tratamentul este suportiv: restricție hidrosalină, diuretice de ansă pentru supraîncărcarea volemică, antihipertensive, tratamentul complicațiilor hipervolemiei (edem pulmonar acut, encefalopatie hipertensivă). Antibioticul se dă pentru eradicare și limitarea transmiterii, nu pentru a modifica evoluția nefritei. Imunosupresia și puls-terapia cortizonică se rezervă formelor rapid progresive cu semilune pe biopsie; biopsia renală nu este de rutină, ci indicată în incertitudine diagnostică, evoluție atipică sau deteriorare rapidă a funcției renale. Terapia de substituție renală este rar necesară. Prognosticul pe termen scurt la copil este excelent, dar hematuria microscopică poate persista 1–2 ani, iar studiile recente semnalează proteinurie persistentă și risc de boală cronică de rinichi la o minoritate – de unde urmărirea stratificată pe risc recomandată în standardul de tratament publicat în Nephrol Dial Transplant, 2025). Spre deosebire de RAA, nu se face profilaxie secundară – recurențele sunt excepționale.

3.3.10. Alte entități poststreptococice

Artrita reactivă poststreptococică: latență mai scurtă decât în RAA (sub 10 zile), artrită nemigratorie, adesea a membrelor inferioare, cu răspuns slab la salicilați. Conduita este controversată; multe centre recomandă profilaxie antistreptococică timp de 12 luni, cu evaluare ecocardiografică – dacă apare cardită, pacientul se reclasifică drept RAA și se continuă profilaxia conform tabelului de mai sus.

PANDAS / **PANS**: asocierea dintre infecția streptococică și debutul brusc de simptome obsesiv-compulsive sau ticuri rămâne neconfirmată de studii prospective solide și nu figurează ca entitate în ghidurile majore de boli infecțioase. Antibioterapia prelungită sau imunoterapia în afara studiilor clinice nu sunt recomandate; conduita rezonabilă este tratamentul standard al unei infecții streptococice documentate și evaluarea psihiatrică a simptomelor.

3.3.11. Mononucleoza infecțioasă

Mononucleoza infecțioasă este o boală infecțioasă transmisibilă, autolimitantă, produsă de virusul Epstein-Barr, care se caracterizează prin febră, anginǎ, adenopatie și prezența de limfocite atipice în sângele periferic Etiologie și epidemiologie: virusul Epstein-Barr (EBV, herpesvirusul uman 4) este un virus ADN din familia Herpesviridae, cu tropism pentru limfocitele B și epiteliul orofaringian. Infecția este ubicuitară, peste 90% din populația adultă având anticorpi. Sursa de infecție este omul, bolnav sau purtător asimptomatic, care elimină intermitent virusul prin salivă luni sau ani după infecția primară. Transmiterea se face predominant prin contact direct cu saliva („boala sărutului"), mai rar prin transfuzii sau transplant de organe. Incubația este lungă, de 30-50 de zile. În țările cu nivel socio-economic scăzut infecția primară survine în copilărie și este de obicei asimptomatică sau paucisimptomatică; forma clinică clasică de mononucleoză apare mai ales la adolescenți și adulți tineri (15-25 de ani).

Patogenie: după replicarea inițială în epiteliul orofaringian, virusul infectează limfocitele B, pe care le imortalizează și le activează policlonal, cu producere de anticorpi heterofili. Răspunsul imun celular, dominat de limfocitele T CD8+ citotoxice, este responsabil de manifestările clinice și de apariția limfocitelor atipice (celule Downey) în sângele periferic, care sunt în realitate limfocite T activate, nu limfocite B infectate. După vindecare, EBV persistă latent în limfocitele B de memorie pe toată durata vieții, cu posibile reactivări, de regulă asimptomatice la imunocompetenți.

Tabloul clinic: apare după o perioadă prodromală (3-5 zile) manifestată prin febră, cefalee, astenie fizică, mialgii transpirații, inapetență și stare de indispoziție. Perioada de stare durează în medie 2-3 săptămâni caracterizată prin febră înaltă (39-40 grade C), anginǎ acută care poate fi pseudomembranoasă, foliculară sau eritematoasă, poliadenopatie, splenomegalie, hepatomegalie, exantem maculos sau maculo-papulos (brațe, trunchi, în special după administrare de ampicilină sau amoxicilină), edeme palpebrale sau periorbitare.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe argumente epidemiologice, clinice și de laborator. Pacientul prezintă leucocitoză importantă cu limfomonocitoza în absența unui sindrom inflamator specific.

Testele serologice specifice pentru diagnostic: anticorpii de tip IgM anti VCA-EBV (pot fi decelați în primele luni de boală), anticorpi IgG anti VCA-EBV (persistă toată viață, fiind utili în a evalua expunerea

anterioară la boală). Diagnosticul de laborator poate fi completat cu testul anticorpilor heterofili (reacția Paul-Bunnell-Hăngănuțiu sau testele rapide tip Monospot), pozitiv la 85-90% dintre adulți în săptămânile 2-3 de boală, dar frecvent negativ la copiii sub 4 ani. Anticorpii anti-EBNA apar tardiv, la 6-12 săptămâni de la debut, astfel încât prezența lor exclude practic o infecție primară recentă. Determinarea ADN-ului viral prin PCR este rezervată formelor severe sau pacienților imunodeprimați. Hepatocitoliza moderată (creșterea transaminazelor de 2-5 ori) este prezentă la majoritatea pacienților, chiar în absența hepatomegaliei clinice.

Complicațiile în mononucleoza infecțioasă sunt: hematologice (anemia hemolitică autoimună), complicații neurologice (sindrom Guillain-Barre, paralizia facială Bell, mielită acută, etc.), ruptura splenică, obstrucția de căi respiratorii superioare, suprainfecții bacteriene, etc.

Tratamentul este simptomatic, NU există tratament antiviral specific. Se administrează în general antitermice, analgezice și medicație antiinflamatorie nesteroidiană.

BIBLIOGRAFIE:

1. Streinu-Cercel A, Aramă V, Calistru PI, editors. Boli infecțioase: curs pentru studenți și medici rezidenți. Vol. 1. București: Editura Universitară „Carol Davila"; 2019.
2. Feather A, Randall D, Waterhouse M. Kumar și Clark Medicină clinică. Ed. a 10-a. Azamfirei L, Buzoianu AD, Gheonea DI, coordonatorii ediției în limba română. București: Editura Hipocrate; 2021.
3. Blaser MJ, Cohen JI, Holland SM, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025.
4. Spec A, Escota G, Chrisler C, Davies B. Comprehensive Review of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier; 2026.
5. Crișan A, Musta V, Lăzureanu V, Nicolescu N, Nicoară E, Laza R, et al. Curs de boli infecțioase. Timișoara: Editura de Vest; 2015.
6. Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile. Rujeola: situația epidemiologică în România [Internet]. București: Institutul Național de Sănătate Publică; 2026

CAPITOLUL 4
SINDROMUL ICTERIC. HEPATITELE VIRALE

Asist. univ. dr. Alexandra Herlo

4.1. Sindromul icteric — definiție și recunoaștere clinică

Icterul este colorația galbenă a tegumentelor, sclerelor și mucoaselor, produsă de acumularea bilirubinei în țesuturi. Devine vizibil când bilirubina totală depășește 2–2,5 mg/dL, adică aproximativ dublul limitei superioare a normalului. Între 1,5 și 2 mg/dL colorația se observă doar la nivelul sclerelor, în lumină naturală — subicterul scleral, ușor de ratat la lumina artificială a saloanelor.

Ordinea în care apar semnele are valoare practică. Urina se închide la culoare înaintea oricărei modificări tegumentare, astfel încât întrebarea despre culoarea urinii datează debutul hiperbilirubinemiei mai exact decât momentul în care pacientul sau familia au observat îngălbenirea. Urmează sclerele, bogate în elastină, proteină cu afinitate mare pentru bilirubină, apoi tegumentele. Regresia se face în ordine inversă, sclerele decolorându-se ultimele.

Bilirubina difuzează în lichidele bogate în albumină — ascită, transsudate, lichid cefalorahidian — dar lipsește din salivă, lacrimi și suc pancreatic. Zonele edemațiate, cicatricile și tegumentele unui membru paralizat rămân necolorate, pentru că depunerea depinde de perfuzia locală.

Nu orice tegument galben înseamnă icter. În carotenemie — consum mare de morcovi, dovleac, suplimente cu beta-caroten, hipotiroidism — colorația este portocalie, predomină la palme, plante și șanțul nazolabial, iar sclerele rămân albe. Colorația indusă de mepacrină sau de expunerea la acid picric respectă de asemenea sclerele. Invers, la pacientul cu anemie severă icterul poate fi mascat de paloare, iar la cel cu tegument hiperpigmentat trebuie căutat pe mucoasa sublinguală și pe palatul dur.



Poza 1. Icter tegumentar intens, cu nuanță verdinic-teroasă, la un pacient vârstnic. Colorația cuprinde uniform tegumentul trunchiului; comparația cu mâna examinatorului arată cât de intensă este. Se observă și câteva leziuni punctiforme roșietice pe flanc. Sclerele se colorează înaintea tegumentelor și rămân locul cel mai fidel de căutare a icterului, examinat la lumină naturală.

4.2. Metabolismul bilirubinei

Zilnic se produc 250–350 mg de bilirubină. Aproximativ 80–85% provin din hemoglobina hematiilor senescente distruse de macrofagele sistemului reticulo-endotelial, iar restul din eritropoieza ineficientă medulară și din alte hemoproteine — citocromi, mioglobină, catalaze. Fierul este reciclat, globina este catabolizată, iar inelul porfirinic este clivat de hem-oxigenază cu formare de biliverdină, redusă apoi la bilirubină.

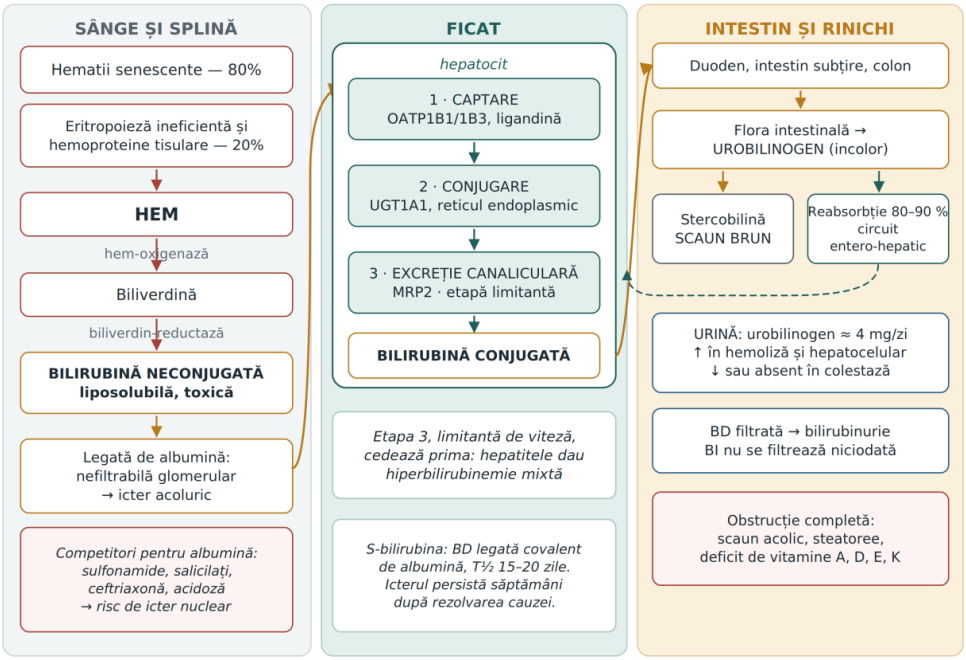


Figura 1. Metabolismul bilirubinei: producere, transport plasmatic, cele trei etape hepatice, circuitul entero-hepatic și eliminarea renală.

Bilirubina neconjugată este liposolubilă și circulă legată de albumină. În această formă nu se filtrează glomerular, ceea ce explică absența pigmenților biliari din urină în icterele hemolitice. Legătura cu albumina slăbește în acidoză, hipoalbuminemie și în prezența unor medicamente care concurează pentru aceleași situsuri: salicilați, sulfonamide, ceftriaxonă, acizi grași liberi. La nou-născut, fracțiunea liberă traversează bariera hemato-encefalică și se fixează pe neuronii ganglionilor bazali — motivul pentru care ceftriaxona este contraindicată în primele patru săptămâni de viață. La polul sinusoidal al hepatocitului, bilirubina este preluată prin transportorii OATP1B1 și OATP1B3, fără albumina purtătoare. Urmează conjugarea cu acid glucuronic sub acțiunea UDP-glucuronil-transferazei (UGT1A1), din care rezultă mono- și diglucuronidul, hidrosolubili. Excreția canaliculară prin pompa MRP2 este consumatoare de ATP și constituie etapa limitantă a întregului proces. Consecința practică este importantă: orice suferință hepatocitară afectează prima și cel mai sever excreția, astfel încât în hepatite predomină creșterea bilirubinei conjugate, chiar dacă și captarea și conjugarea sunt alterate.

În intestin, flora bacteriană deconjugă și reduce bilirubina la urobilinogen. O parte este oxidată la stercobilină, care dă scaunului culoarea brună; aproximativ 80% se reabsoarbe și reintră în ciclul entero-hepatic, iar o fracțiune mică ajunge în urină, unde în mod normal nu depășește 4 mg/24 h.

Bilirubina delta este fracțiunea legată covalent de albumină, cu timp de înjumătățire egal cu al albuminei (aproximativ 20 de zile). Ea nu se filtrează renal și explică de ce icterul persistă săptămâni după rezolvarea unei obstrucții biliare sau după vindecarea unei hepatite, în timp ce bilirubinuria a dispărut deja. Fenomenul nu semnifică persistența bolii.

4.3. Fiziopatologia hiperbilirubinemiei

Tulburarea poate apărea în oricare dintre cele patru etape. Supraproducția, scăderea captării și deficitul de conjugare determină hiperbilirubinemie neconjugată; deficitul de excreție canaliculară și obstrucția căilor biliare determină hiperbilirubinemie conjugată. Convenția de lucru este simplă: icterul se consideră neconjugat când bilirubina indirectă reprezintă peste 80–85% din total și conjugat când fracțiunea directă depășește 50%.

Nivelul la care se rupe lanțul bilirubinei este ilustrat în figura 3. În practică mecanismele pure sunt rare. Boala hepatocelulară interferează simultan cu toate cele trei etape hepatice, iar în ciroză icterul hepatocelular se poate asocia cu hemoliză și cu colestază intrahepatică. Clasificarea rămâne însă utilă pentru că orientează primii pași ai investigației.

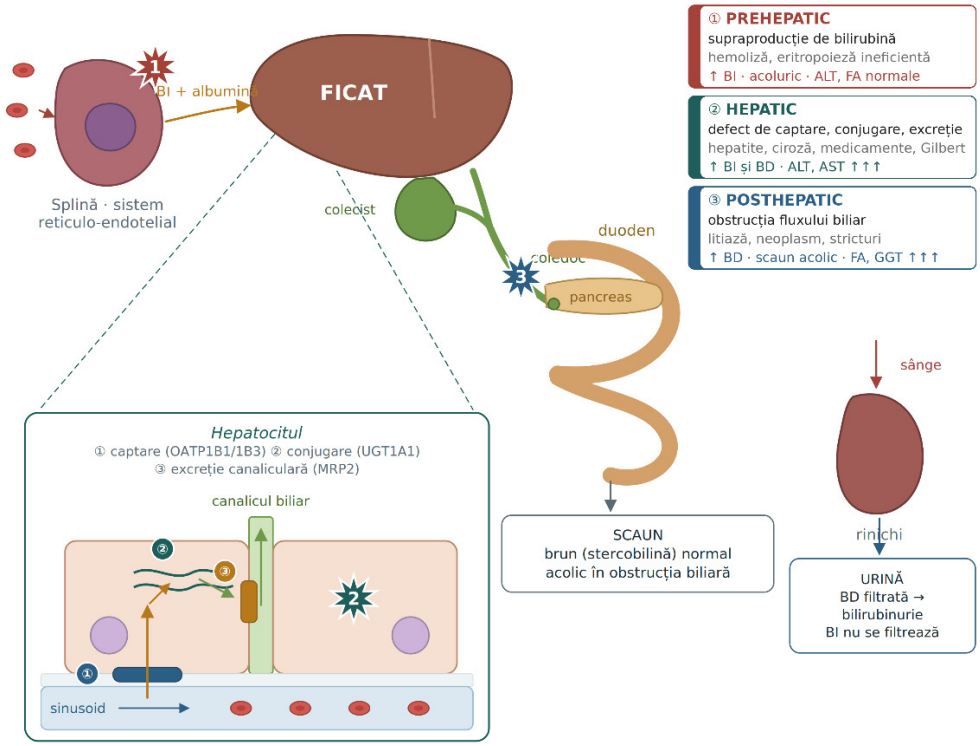


Figura 2. Cele trei niveluri la care se poate rupe lanțul bilirubinei: 1 supraproducție prehepatică, 2 defect hepatocitar, 3 obstrucție biliară. În detaliu, hepatocitul cu cele trei etape și transportorii corespunzători.

Tabelul 1. Profilul biologic în cele trei tipuri de icter

	Prehepatic (hemolitic)	**Hepatocelular**	**Posthepatic (colestatic)**
Bilirubină	BI ↑↑, BD normală	BI ↑ și BD ↑ (mixt)	BD ↑↑, BI normală
Pigmenți biliari urinari	Absenți	prezenți	intenși
Urobilinogen urinar	↑↑	variabil	↓ sau absent
ALT / AST	Normale	↑↑↑ (frecvent > 10 × LSN)	normale sau ↑ moderat
FA / GGT	Normale	normale sau ↑ discret	↑↑
Scaun	normal / hipercrom	normal / hipocrom	acolic
Alte elemente	anemie, reticulocitoză, LDH ↑, haptoglobină ↓	IP ↓, albumină ↓, semne de insuficiență hepatică	prurit, colesterol ↑, steatoree

Indicele R = (ALT/LSN) ÷ (FA/LSN) cuantifică acest tipar: valori peste 5 indică un pattern hepatocelular, sub 2 unul colestatic, iar între 2 și 5 unul mixt.

4.3.1. Consecințele clinice ale hiperbilirubinemiei

Bilirubina ca atare nu produce prurit. Pruritul din colestază este generat de acizii biliari și de acidul lizofosfatidic rezultat din activitatea autotaxinei, ceea ce explică de ce intensitatea lui nu se corelează cu nivelul bilirubinei și de ce răspunde la colestiramină, rifampicină sau naltrexonă, nu la măsuri care scad bilirubina.

La nou-născut, bilirubina neconjugată peste 20 mg/dL traversează bariera hemato-encefalică și produce leziuni ireversibile în ganglionii bazali — icterul nuclear. Riscul crește în prematuritate, hipoalbuminemie, acidoză și hemoliză. Fototerapia cu lumină albastră transformă bilirubina în lumirubină, izomer hidrosolubil eliminat biliar fără conjugare prealabilă.

Colestaza prelungită antrenează malabsorbția vitaminelor liposolubile. Deficitul de vitamină K produce prelungirea timpului de protrombină, iar testul de corecție are valoare diagnostică imediată: în colestază administrarea parenterală a 10 mg de vitamină K normalizează indicele de protrombină în 24–48 de ore, în timp ce în insuficiența hepatocelulară nu îl modifică, pentru că defectul este de sinteză proteică, nu de absorbție.

4.4. Evaluarea pacientului icteric

Majoritatea erorilor de diagnostic în fața unui icter provin dintr-o anamneză superficială și din încrederea excesivă acordată unui singur rezultat de laborator. Ordinea corectă rămâne anamneza, examenul obiectiv, apoi investigațiile.

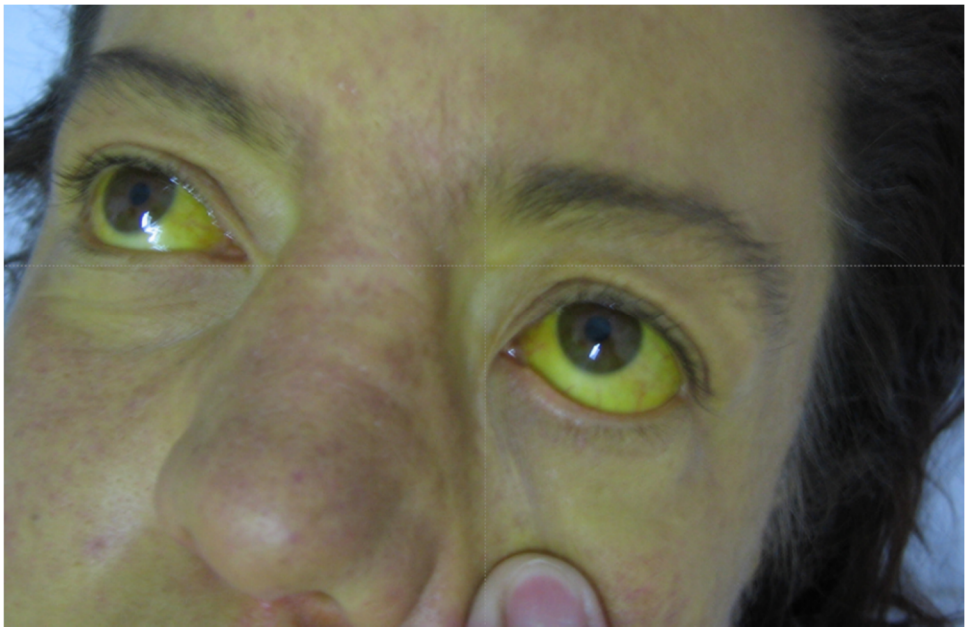
Anamneza

Se caută expunerea profesională la tetraclorură de carbon, tricloretilenă, clorură de vinil sau la dejecte animale și ape reziduale; contactul cu bolnavi de hepatită; consumul de alcool, de paracetamol, de suplimente și ceaiuri, de ciuperci; călătoriile recente în zone endemice; transfuziile, intervențiile chirurgicale și stomatologice, tatuajele, piercingul, manichiura, consumul de droguri injectabile; antecedentele familiale de icter, anemie, splenectomie sau litiază.

Modul de instalare orientează la fel de mult ca datele de laborator. Grețurile și vărsăturile care precedă icterul sugerează hepatită acută sau obstrucție litiazică; durerea colicativă și frisonul înclină balanța spre a doua ipoteză. Anorexia și degradarea progresivă a stării generale apar în hepatopatia alcoolică, în hepatitele cronice și în neoplaziile hepatice.

Examenul clinic

Nuanța icterului are valoare orientativă: flavinic (galben-pal, cu paloare) în icterele hemolitice, rubinic (galben-roșiatic) în hepatitele acute virale, verdinic în colestazele prelungite, prin oxidarea bilirubinei la biliverdină, și melanic sau teros în insuficiența hepatică și în neoplazii.



Poza 2. Icter intens al sclerelor și al tegumentelor feței, cu nuanță rubinică. Este aspectul obișnuit în hepatitele acute virale



Poza 3. Icter tegumentar cu nuanță verdinică la aceeași pacientă, în forma colestatică de hepatită acută. Culoarea verzuie se datorează oxidării bilirubinei la biliverdină și apare în colestazele prelungite.

Palparea ficatului completează tabloul. Hepatomegalia de consistență parenchimatoasă, cu margine rotunjită, suprafață netedă și mobilă cu respirația apare în hepatita acută virală; consistența crescută cu margine ascuțită sugerează hepatita cronică; ficatul mic, dur, cu suprafață neregulată indică ciroza, iar cel dur, nodular și dureros, metastazele. Vezicula biliară palpabilă, nedureroasă, la un pacient icteric — semnul Courvoisier–Terrier — orientează spre obstrucție neoplazică, nu litiazică. Se caută sistematic steluțele vasculare, eritroza palmară, circulația colaterală abdominală, ascita, ginecomastia, echimozele, splenomegalia și adenopatiile. Distensia jugularelor la un pacient cu hepatomegalie și ascită mută diagnosticul spre insuficiența cardiacă dreaptă sau pericardita constrictivă. Encefalopatia și alterarea stării de conștiență, la un pacient cu icter instalat rapid, impun evaluarea urgentă pentru insuficiență hepatică acută.

Investigații

Primul set cuprinde bilirubina totală și fracționată, ALT, AST, fosfataza alcalină, GGT, hemograma cu reticulocite, indicele de protrombină/INR, albumina și sumarul de urină. Ecografia abdominală este examenul imagistic de primă intenție și răspunde la întrebarea decisivă — sunt căile biliare dilatate? Colangio-RM, ecoendoscopia și CT completează evaluarea unei obstrucții, iar ERCP se rezervă situațiilor în care se intenționează un gest terapeutic. Elastografia hepatică și scorurile serice de fibroză au înlocuit în mare parte biopsia în evaluarea hepatitelor cronice.

4.5. Hepatitele acute virale

Cinci virusuri cu hepatotropism primar produc hepatite acute la om: VHA, VHB, VHC, VHD și VHE. Toate pot evolua spre forme fulminante, iar VHB, VHC, VHD și, la imunodeprimat, VHE se pot croniciza. La acestea se adaugă virusuri facultativ hepatotrope — EBV, CMV, HSV, VZV, HHV-6, virusul febrei galbene, virusurile febrelor hemoragice — care produc hepatite în cadrul unei infecții sistemice.

Tabelul 2. Caracteristici comparative ale virusurilor hepatitice A–E

	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE
Genom	ARN, Picornaviridae	ADN, Hepadnaviridae	ARN, Flaviviridae	ARN circular, virus defectiv	ARN, Hepeviridae
Transmitere	fecal-orală	parenterală, sexuală, verticală	parenterală	Ca VHB (necesită AgHBs)	fecal-orală, zoonotică (G3, G4)
Incubație (zile)	15–45	60–150	15–90	30–45	15–60
Cronicizare	nu	5–10% adult, > 90% nou-născut	50–85%	coinfecție < 5%; suprainfecție > 80%	doar la imunodeprimați (G3)
Forme fulminante	< 0,5%	≈ 1%	excepțional	până la 20% în coinfecție	20% la gravide în trim. III (G1, G2)
Vaccin	da	Da	acolic	indirect, prin vaccinarea anti-VHB	da (Hecolin, doar în China și Pakistan)

Tabloul clinic comun. Forma icterică tipică parcurge trei faze. Faza preicterică, de 3–7 zile, este nespecifică: astenie, anorexie, greață, disconfort în hipocondrul drept, uneori sindrom pseudogripal, artralgii sau erupții urticariene (mai frecvente în hepatita B, prin complexe imune). Faza icterică se anunță prin urini hipercrome, apoi icter care se accentuează 1–2 săptămâni; paradoxal, starea generală se ameliorează odată cu apariția icterului în hepatita A. Faza de convalescență durează săptămâni, cu astenie persistentă. Formele anicterice și cele asimptomatice sunt mult mai frecvente decât cele manifeste, mai ales la copil și în infecția cu VHC. Semne de alarmă care impun internarea într-o unitate cu posibilitate de transplant hepatic: indice de protrombină sub 50% sau INR peste 1,5, somnolență sau inversarea ritmului somn-veghe, scăderea rapidă a dimensiunilor ficatului, reducerea transaminazelor concomitent cu accentuarea icterului (disociație enzimo-bilirubinică), hipoglicemie, vărsături incoercibile.

4.5.1. Hepatita virală A

VHA este un virus ARN neanvelopat din familia Picornaviridae, genul Hepatovirus. Absența anvelopei îi conferă rezistență la aciditatea gastrică, la clorul din apa potabilă în concentrațiile uzuale, la congelare și la temperaturi de 60 °C timp de o oră; este inactivat prin fierbere, prin autoclavare și prin clorinare la concentrații ridicate.

Transmiterea este fecal-orală, direct interuman sau prin apă și alimente contaminate — în special moluște și fructe de mare consumate crude, legume și fructe spălate cu apă contaminată. Excreția fecală este intensă cu câteva zile înaintea debutului clinic și continuă până la trei luni după apariția icterului, ceea ce explică contagiozitatea maximă în perioada preicterică, când diagnosticul nu este încă pus. Colectivitățile de copii, instituțiile pentru persoane cu dizabilități și zonele cu salubritate deficitară concentrează cazurile.

Virusul nu are efect citopatic direct; leziunile hepatocitare sunt mediate imun, prin limfocitele T citotoxice care recunosc antigenele virale exprimate pe suprafața hepatocitului. Infecția nu se cronicizează niciodată. Severitatea crește cu vârsta: la copilul sub 6 ani peste 70% dintre infecții sunt anicterice, în timp ce la adultul peste 50 de ani riscul de formă fulminantă este semnificativ.

Tablou clinic. Incubația durează în medie 21 de zile, cu limite între 10 și 45. Perioada preicterică se întinde pe 7–14 zile și îmbracă cel

mai des forma pseudogripală — febră moderată, cefalee, mialgii, astenie —, tipar de debut mai caracteristic hepatitei A decât celorlalte hepatite virale. Se adaugă anorexia, aproape constantă și uneori selectivă, cu aversiune față de tutun, greața, vărsăturile postprandiale, meteorismul și durerea intermitentă în epigastru sau în hipocondrul drept, accentuată de ortostatism. La copil debutul poate mima o urgență chirurgicală abdominală, iar operarea unui bolnav aflat la începutul unei hepatite acute îi agravează evoluția. Icterul apare după ce urinile s-au închis la culoare, cu 3–7 zile înainte, și scaunele s-au decolorat. Perioada de stare durează 14–21 de zile, cu icter propriu-zis de 7–10 zile, discret sau absent la copil și mai intens la vârstnic. Odată cu instalarea lui febra cedează și simptomele digestive se atenuează — virajul clinic. Persistența sau accentuarea grețurilor și a vărsăturilor după apariția icterului se interpretează ca semn de gravitate. Examenul clinic este sărac. Hepatomegalia, prezentă la majoritatea bolnavilor, este moderată, de 2–3 cm sub rebordul costal, mai netă pe lobul stâng, de consistență moale, cu marginea inferioară rotunjită și sensibilă la palpare; scade lent, pe parcursul convalescenței. Reducerea rapidă a diametrului prehepatic de la o zi la alta anunță necroza masivă. Splenomegalia moale se întâlnește la aproximativ o treime dintre cazuri, mai ales la copil, uneori împreună cu poliadenopatii.

Formele anicterice le depășesc net pe cele manifeste: un caz icteric la 20–30 anicterice la copil și unul la 10 la adult. Formele colestatice apar la 4–10% dintre adulți, cu icter verdinic, prurit supărător și durată peste 30 de zile, fără risc de cronicizare. Formele prelungite mențin astenia și citoliza săptămâni sau luni. Recăderile survin la 1–2% dintre bolnavi, pot fi unice sau repetate și au prognostic bun. Convalescența se întinde pe 1–3 luni, cu astenie care persistă adesea după normalizarea transaminazelor; în acest interval efortul fizic, stresul și intervențiile chirurgicale pot precipita o recădere.

Diagnostic. IgM anti-VHA confirmă infecția acută și persistă 3–6 luni. IgG anti-VHA apar în convalescență și persistă toată viața, semnificând imunitate. Determinarea ARN-VHA în ser sau materii fecale nu se practică de rutină. Biologic se constată citoliză marcată, cu ALT frecvent peste 1000 U/L și raport ALT > AST.

Tratament. Nu există terapie etiologică; conduita este comună tuturor hepatitelor acute virale — A, B, C și E. Se recomandă repaus fizic și psihic, cu interzicerea consumului de alcool pe toată durata bolii și în convalescență. Dieta se adaptează toleranței digestive, cu mese mici și dese, din alimente ușor digerabile, fără condimente și fără grăsimi

prăjite; hidratarea se face cu apă, ceai, compot și sucuri naturale de fructe. Principiile și lista alimentelor permise sunt detaliate în subcapitolul 5.6.

Tratamentul simptomatic cuprinde antiemetice, antispastice și coleretice. Se evită medicamentele hepatotoxice — în primul rând paracetamolul în doze mari — și contraceptivele orale pe durata puseului; vitamina C se evită, în timp ce vitaminele din grupul B sunt permise. Corticoterapia nu are indicație. Formele fulminante se transferă într-un centru cu acces la transplant hepatic.

Profilaxia hepatitei A

Măsurile nespecifice — igiena mâinilor, apă potabilă sigură, evitarea consumului de moluște crude în zonele endemice, izolarea cazului în prima săptămână de la debutul icterului — rămân esențiale în controlul focarelor.

Vaccinurile disponibile conțin virus întreg inactivat cu formaldehidă și adsorbit pe hidroxid de aluminiu:

- **Havrix** — 1440 unități ELISA pentru adult, 720 unități (Havrix Junior) pentru copiii de 1–15 ani;
- **Avaxim** — 160 U pentru adult, 80 U pediatric;
- **Vaqta** — 50 U pentru adult, 25 U pediatric;
- **Twinrix** — vaccin combinat hepatită A + hepatită B (720 U VHA + 20 µg AgHBs pentru adult).

Schema de vaccinare: două doze intramuscular în deltoid, la 0 și 6–12 luni (Avaxim admite intervalul 6–36 de luni). Seroconversia apare la peste 95% dintre vaccinați la 2–4 săptămâni de la prima doză, iar protecția după schema completă este estimată la cel puțin 25 de ani, fără rapeluri. Twinrix la adult se administrează 0, 1 și 6 luni, cu o schemă accelerată de 0, 7 și 21 de zile plus rapel la 12 luni, utilă înaintea unei plecări urgente în zonă endemică.

Vaccinarea este indicată călătorilor în zone endemice, lucrătorilor din canalizare și alimentație, bărbaților care fac sex cu bărbați, consumatorilor de droguri, pacienților cu hepatopatie cronică și celor cu tulburări de coagulare tratați cu derivate de plasmă. Postexpunere, contacții susceptibili primesc vaccin în primele 14 zile; imunoglobulina standard (0,02 mL/kg i.m.) rămâne pentru sugarii sub 12 luni, imunodeprimați, hepatopații cronici și cei cu contraindicație la vaccin.

4.5.2. Hepatita virală B

VHB este un virus ADN parțial dublucatenar din familia Hepadnaviridae. Particula infectantă completă (particula Dane) are 42 nm și cuprinde anvelopa cu AgHBs, nucleocapsida cu AgHBc, ADN-polimeraza cu activitate de reverstranscriptază și genomul circular. Se descriu zece genotipuri, A–J; în România predomină genotipul D, cunoscut pentru răspunsul slab la interferon.

Elementul care explică incurabilitatea actuală a infecției este ADN-ul circular covalent închis (cccADN), care persistă în nucleul hepatocitului ca minicromozom, nu este atins de analogii nucleoz(t)idici și constituie rezervorul din care infecția se poate reactiva oricând sub imunosupresie. Din acest motiv obiectivul terapeutic realist rămâne supresia replicării, iar vindecarea funcțională — pierderea AgHBs — se obține rar.

Transmiterea se face parenteral, sexual și vertical. VHB este de aproximativ 100 de ori mai infecțios decât HIV și supraviețuiește pe suprafețe până la șapte zile. Riscul de cronicizare depinde decisiv de vârsta la infectare: peste 90% la nou-născutul din mamă AgHBs pozitivă, 20–50% la copilul mic, 5–10% la adultul imunocompetent.

Tablou clinic. Aproximativ 90% dintre infecțiile acute cu VHB trec neobservate, asimptomatice sau anicterice, și rămân nediagnosticate — de aici și rolul lor de rezervor. Formele manifeste parcurg aceleași etape ca hepatita A, dar fiecare dintre ele este mai lungă.

Incubația este de 60–90 de zile în medie, cu limite între 45 și 180. Perioada preicterică durează 1–2 săptămâni și are două tipare de debut aproape caracteristice. Sindromul pseudoreumatismal constă în artralgii sau artrite fixe, simetrice, la articulațiile mici ale mâinilor sau la cele mari ale membrelor, fără sindrom inflamator biologic — expresia depunerii de complexe imune în sinovială. Sindromul cutanat se manifestă prin erupție urticariană la persoane fără teren atopic, mai rar rujeoliformă, scarlatiniformă sau purpurică, prin complexe imune depuse în peretele vaselor mici din derm. La copil se descrie acrodermatita papuloasă Gianotti-Crosti, cu erupție pe membre, adenopatii și hepatosplenomegalie. Debutul pseudogripal, obișnuit în hepatita A, este rar aici. Icterul se instalează mai lent, este mai intens și depășește frecvent trei săptămâni, adesea cu evoluție ondulantă; formele colestatice sunt mai frecvente decât în hepatita A. Convalescența durează 3–6 luni. Nouă din zece adulți imuno-competenți se vindecă, cu normalizarea ALT, dispariția AgHBs și apariția anti-HBs în titru protector; restul evoluează spre infecție cronică. Formele fulminante apar la aproximativ 1% din cazuri.

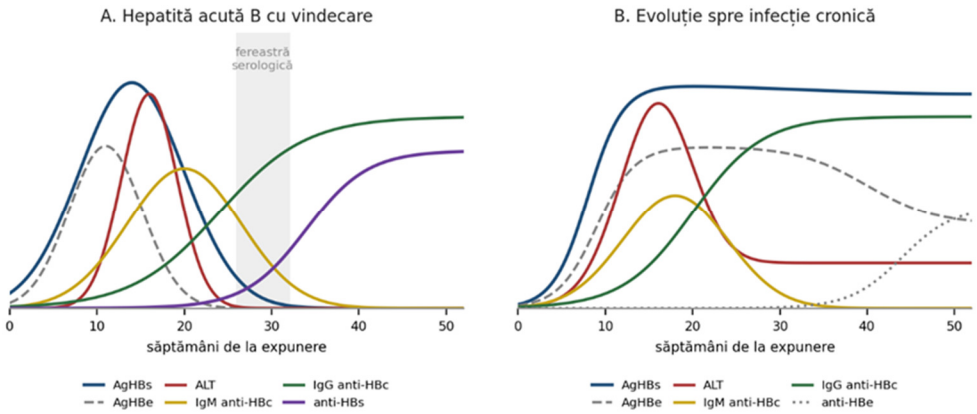


Figura 3. Cinetica markerilor serologici în infecția cu VHB: A — hepatită acută cu vindecare; B — evoluție spre infecție cronică.

Interpretarea markerilor. AgHBs apare primul, la 1–10 săptămâni de la expunere, și persistă peste 6 luni în infecția cronică. IgM anti-HBc apar odată cu debutul clinic și sunt markerul infecției acute; ele rămân singurul marker detectabil în fereastra serologică, intervalul dintre dispariția AgHBs și apariția anti-HBs. Anti-HBs semnifică imunitate, fie postinfecțioasă — asociată cu anti-HBc totali —, fie postvaccinală, când anti-HBc lipsesc. AgHBe indică replicare activă; mutantele precore nu îl exprimă, deși replicarea continuă, motiv pentru care ADN-VHB este singurul indicator fiabil al replicării.

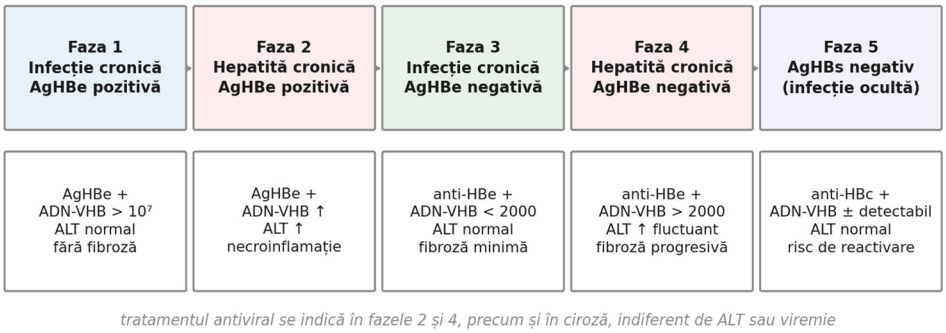


Figura 4. Fazele infecției cronice cu VHB (valorile ADN-VHB exprimate în UI/mL).

Tratamentul hepatitei acute B

În România hepatita acută B este boală cu declarare nominală obligatorie și cu internare obligatorie într-o secție de boli infecțioase. Măsurile igieno-dietetice sunt cele descrise la hepatita acută A: repaus fizic și psihic, interzicerea alcoolului, dietă adaptată toleranței digestive, hidratare corespunzătoare, tratament simptomatic cu antiemetice, antispastice și coleretice. Se evită medicamentele hepatotoxice și vitamina C; vitaminele din grupul B sunt permise.

Formele comune nu se tratează antiviral: suprimarea precoce a replicării ar scurta expunerea sistemului imun la antigenele virale și ar putea crește riscul de cronicizare. Corticoterapia este contraindicată în hepatita acută B, pentru că imunosupresia indusă stimulează replicarea virală și agravează prognosticul.

Formele fulminante beneficiază de tratament antiviral cu analogi nucleoz(t)idici, care inhibă replicarea virală, alături de măsuri patogenice și simptomatice de terapie intensivă: depletive cerebrale — manitol, diuretice — pentru edemul cerebral; antibiotic neresorbabil (rifaximină), lactuloză, clisme înalte și dietă hipoproteică pentru hiperamoniemie; perfuzii cu glucoză 10% și vitamina B1 pentru hipoglicemie; plasmă proaspătă, sânge și hemostatice pentru tulburările de coagulare; reechilibrare hidroelectrolitică, tratamentul colapsului și controlul diurezei. Corticoterapia precoce rămâne controversată, fiind recomandată de unii autori numai în asociere cu terapia antivirală. Evaluarea pentru transplant hepatic se face precoce.

Tratamentul hepatitei cronice B

Indicația de tratament antiviral se stabilește pe baza a trei criterii: nivelul replicării virale, nivelul transaminazelor și gradul de necroinflamație sau de fibroză hepatică. Se tratează pacienții cu ADN-VHB peste 2000 UI/mL și ALT peste limita superioară a normalului și/sau necroinflamație ori fibroză cel puțin moderată, indiferent de statutul AgHBe, precum și toți pacienții cu ciroză compensată sau decompensată, indiferent de viremie și de ALT. Pot fi tratați și pacienții cu ADN-VHB peste 20 000 UI/mL și ALT peste dublul normalului, indiferent de fibroză, ca și cei cu antecedente familiale de carcinom hepatocelular sau cu manifestări extrahepatice. Se folosesc două clase, cu obiective diferite. Tratamentul imunomodulator cu interferon alfa pegylat are durată fixă, de un an, și

urmărește eliminarea definitivă a virusului. Analogii nucleoz(t)idici — lamivudină, adefovir, entecavir, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamidă, telbivudină, iar la pacienții coinfectați HIV-VHB și emtricitabina — au ca obiectiv controlul replicării virale, se administrează pe termen lung și nu se întrerup decât la apariția seroconversiei în sistemul HBs, adică dispariția AgHBs cu apariția anticorpilor anti-HBs.

Tabelul 3. Medicația antivirală în hepatita cronică B

Moleculă	Doză zilnică	Observații
Entecavir (ETV)	0,5 mg p.o.	Primă intenție. 1 mg dacă există rezistență la lamivudină. Se administrează pe stomacul gol.
Tenofovir disoproxil fumarat (TDF)	245 mg p.o.	Primă intenție. Activ și pe tulpinile rezistente la lamivudină. Monitorizare renală și a densității osoase.
Tenofovir alafenamidă (TAF)	25 mg p.o.	Primă intenție. Toxicitate renală și osoasă mai redusă; preferat la pacienții cu eRFG scăzută sau osteopenie.
Lamivudină, adefovir, telbivudină	—	Nu se mai recomandă în prima linie: barieră genetică joasă și rezistență frecventă.
Peginterferon alfa-2a	180 µg s.c./săptămână, 48 de săptămâni	Durată finită, fără rezistență. Candidați: tineri, ALT crescut, viremie redusă, genotip A sau B. Contraindicat în ciroza decompensată, boli autoimune, depresie severă, sarcină.

Analogii nucleoz(t)idici controlează replicarea, dar nu elimină cccADN-ul; tratamentul este pe termen nedefinit. Oprirea se poate discuta la pacientul non-cirotic care a obținut seroconversia în sistemul HBe și viremie nedetectabilă, după cel puțin 12 luni de consolidare, sau la cel AgHBe negativ cu ADN-VHB nedetectabil peste trei ani, întotdeauna cu monitorizare strânsă pentru reactivare. Seroconversia în sistemul HBs este singurul criteriu ferm de întrerupere.

Profilaxia reactivării. Înaintea unei chimioterapii sau a unei terapii biologice — în special rituximab — toți pacienții AgHBs pozitivi și cei AgHBs negativi cu anti-HBc pozitivi trebuie evaluați. La cei cu risc înalt se începe entecavir sau tenofovir cu 2 săptămâni înaintea imunosupresiei și se continuă pe toată durata acesteia și încă 6–12 luni după oprire. Reactivarea VHB sub rituximab poate fi fatală.

Profilaxia hepatitei B

Imunoglobulinele specifice anti-HBs (IgHBs) asigură protecție pasivă timp de 3–6 luni și se administrează întotdeauna împreună cu prima doză de vaccin, în locuri anatomice diferite, ideal în primele 24 de ore de la expunere: 500 UI intramuscular la personalul medical nevaccinat expus accidental, 30 UI/kg la nou-născutul din mamă AgHBs pozitivă, 8 UI/kg (maximum 500 UI) în hemodializă, precum și după un contact sexual neprotejat cu o persoană infectată.

Vaccinurile recombinante conțin AgHBs produs prin inginerie genetică în levuri și se administrează intramuscular în deltoid (la sugar, în coapsă):

- **Engerix-B** — 20 µg (adult), 10 µg (pediatric), 40 µg pentru pacienții dializați și imunodeprimați;
- **HBVaxPro** / **Recombivax HB** — 5, 10 și 40 µg;
- **Fendrix** — adjuvantat cu AS04, destinat pacienților cu insuficiență renală, schema 0–1–2–6 luni;
- **Heplisav-B** — adjuvant CpG 1018, două doze la 0 și 1 lună, la adulți peste 18 ani;
- **Twinrix** — combinat A + B; vaccinuri hexavalente pediatrice (Infanrix hexa, Hexacima/Hexyon, Vaxelis), în care AgHBs este coformulat cu anatoxinele difterică și tetanică, pertussis acelular, poliomielitic inactivat și Hib.

Schema din Programul Național de Vaccinare (România): prima doză de vaccin monovalent în maternitate, în primele 24 de ore de la naștere, urmată de trei doze de vaccin hexavalent la 2, 4 și 11 luni.

Nou-născutul din mamă AgHBs pozitivă: IgHBs 30 UI/kg și prima doză de vaccin în primele 12 ore de la naștere, în locuri anatomice diferite, apoi dozele următoare la 1, 2 și 6 luni la prematur sau la greutate sub 2000 g. Eficiența se verifică la vârsta de 9 luni prin dozarea AgHBs și a anti-HBs.

Copil peste 1 an, adolescent și adult: trei doze, 0–1–6 luni sau 0–2–6 luni. Scheme accelerate: 0–1–2–12 luni, cu protecție de la 3 luni, sau 0–7–21 de zile plus rapel la 12 luni pentru Twinrix la adult. Pacienții hemodializați și imunodeprimații primesc doză dublă (40 µg) în patru administrări (0–1–2–6 luni), cu dozare anuală a anti-HBs și rapel la titru sub 10 UI/mL. Seroprotecția (anti-HBs >10 UI/mL la 1–2 luni după schemă) atinge 98% la nou-născuții la termen, peste 90% sub 40 de ani și 65–75% peste 60 de ani; diabetul, obezitatea,

fumatul, alcoolul, sexul masculin și imunodepresia o reduc. Rapelurile și serologia de rutină nu se mai recomandă; titrul se verifică doar la grupurile cu risc (personal medical, dializați, imunodeprimați, HIV, copii din mame AgHBs pozitive, parteneri ai infectaților).

4.5.3. Hepatita virală D (delta)

VHD este un virus ARN circular defectiv, care are nevoie de anvelopa cu AgHBs a VHB pentru asamblare și pentru intrarea în hepatocit. Infecția delta apare deci exclusiv la persoane infectate cu VHB și reprezintă forma cea mai severă de hepatită virală cronică. Se estimează că 5% dintre purtătorii de AgHBs din lume sunt coinfectați.

Coinfecția simultană VHB + VHD produce o hepatită acută adesea bifazică, cu risc de formă fulminantă de până la 20%, dar cu cronicizare sub 5%, pentru că vindecarea infecției B antrenează și dispariția VHD. Suprainfecția unui purtător cronic de AgHBs este mult mai gravă: se cronicizează în peste 80% dintre cazuri, accelerează fibroza și scurtează intervalul până la ciroză și carcinom hepatocelular.

Tablou clinic. Cele două modalități de infecție se recunosc și clinic. Coinfecția produce o hepatită acută care la prima vedere nu se deosebește de o hepatită B obișnuită, dar la o parte dintre bolnavi icterul și citoliza au evoluție bifazică, cu două vârfuri separate de câteva zile sau săptămâni, corespunzând replicării succesive a celor două virusuri. Riscul de formă fulminantă este mult mai mare decât în hepatita B izolată. Evoluția ulterioară o urmează pe cea a infecției B: vindecarea hepatitei acute B, marcată de apariția anti-HBs, antrenează și eliminarea VHD.

Suprainfecția arată altfel. La un purtător cronic de AgHBs, cunoscut sau nu, apare o hepatită acută de sine stătătoare: astenie marcată, icter, uneori decompensarea unei hepatopatii până atunci silențioase. Tabloul poate fi luat drept exacerbare spontană a hepatitei B sau hepatită toxică. Elementul de laborator care orientează este creșterea ALT însoțită de scăderea ADN-VHB, pentru că VHD inhibă replicarea virusului ajutător. La imunodeprimat, în special în coinfecția cu HIV, această inhibiție poate lipsi, iar cele două virusuri replică simultan.

Orice pacient AgHBs pozitiv trebuie testat cel puțin o dată pentru anticorpi anti-VHD, ideal prin testare reflexă automată. La cei cu anti-VHD pozitivi se determină ARN-VHD prin PCR pentru a confirma infecția activă. O agravare bruscă a unei hepatite cronice B stabile, cu

creșterea ALT și scăderea ADN-VHB, sugerează suprainfecție delta până la proba contrarie.

Tratament. Bulevirtida, lipopeptid sintetic care mimează domeniul preS1 al AgHBs și blochează receptorul NTCP, este tratamentul de primă linie al hepatitei cronice D compensate: 2 mg subcutanat zilnic, în monoterapie sau în asociere cu peginterferon. La 48 de săptămâni, aproximativ jumătate dintre pacienți obțin răspuns virusologic și biochimic. Durata optimă nu este stabilită; tratamentul se continuă cât timp există beneficiu, iar oprirea expune la exacerbări severe ale hepatitei D și B. Interferonul alfa-2a pegylat, 180 µg subcutanat săptămânal timp de 48 de săptămâni, rămâne alternativa, singur sau asociat bulevirtidei. Răspunsul susținut după oprire nu depășește 25–30%, cu recăderi tardive frecvente. Entecavirul și tenofovirul nu acționează asupra VHD, dar se asociază când ADN-VHB depășește 2.000 UI/mL sau în prezența cirozei.

Profilaxie. Nu există vaccin anti-VHD. Vaccinarea anti-hepatită B protejează integral persoanele susceptibile, dar nu oferă niciun beneficiu purtătorilor cronici de AgHBs, la care singura protecție rămâne evitarea expunerii parenterale și sexuale.

4.5.4. Hepatita virală C

VHC este un virus ARN monocatenar din familia Flaviviridae, cu opt genotipuri și numeroase subtipuri. Variabilitatea genetică ridicată, consecință a lipsei de activitate corectoare a ARN-polimerazei, explică circulația virusului sub formă de quasispecii și absența unui vaccin. În România predomină net genotipul 1b, în peste 90% dintre cazuri, motiv pentru care genotiparea înaintea tratamentului nu mai este necesară de rutină. Transmiterea este predominant parenterală: consum de droguri injectabile, manevre medicale cu instrumentar insuficient sterilizat, transfuzii înaintea introducerii screeningului donatorilor în 1992, hemodializă, tatuaje și piercing în condiții improprii. Transmiterea sexuală este rară în cuplurile heterosexuale stabile, dar semnificativă la bărbații care fac sex cu bărbați, în special în contextul coinfecției HIV și al raporturilor traumatice. Transmiterea verticală se produce în 4–8% dintre cazuri, procent care se dublează în coinfecția cu HIV.

Hepatita acută C este asimptomatică în 70–80% dintre cazuri, ceea ce explică de ce majoritatea pacienților se prezintă abia în stadiul cronic. Vindecarea spontană apare la 15–45% dintre cei infectați, mai

frecvent la femei tinere, la cei cu forme icterice și la purtătorii genotipului IL28B CC. Restul dezvoltă infecție cronică, definită prin persistența ARN-VHC peste 6 luni, cu evoluție lentă spre fibroză; după 20–30 de ani, 15–30% ajung la ciroză.

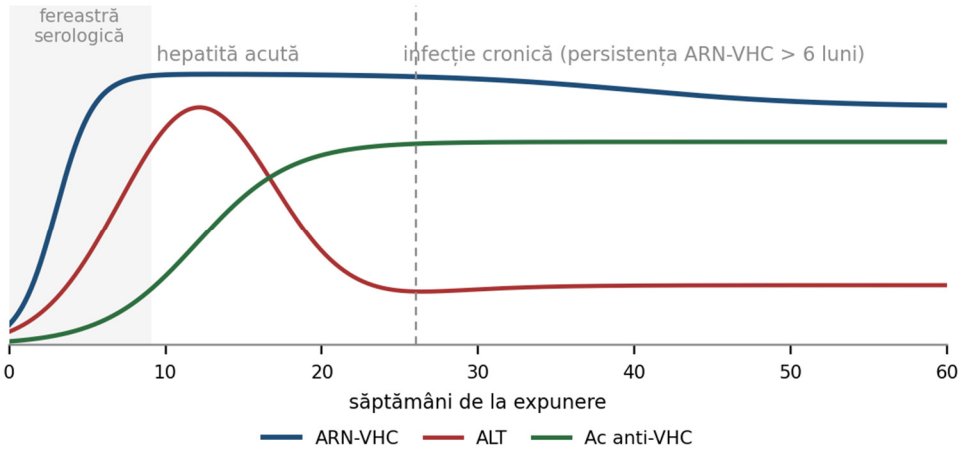


Figura 5. Cinetica markerilor în infecția cu VHC și trecerea spre cronicizare.

Tablou clinic. Hepatita acută C este cea mai discretă dintre hepatitele virale. Incubația durează 15–90 de zile, în medie în jur de o lună, iar majoritatea infecțiilor rămân asimptomatice și anicterice, deși ALT poate depăși de zece până la douăzeci de ori limita superioară a normalului. Diagnosticul în faza acută se pune aproape exclusiv la persoane monitorizate sistematic: consumatori de droguri injectabile, personal medical după expunere accidentală, contacți ai unui caz cunoscut.

În formele manifeste perioada preicterică este scurtă, de aproximativ o săptămână, iar icterul se prelungește și evoluează ondulant, în paralel cu citoliza. Forma icterică are însă prognostic mai bun: vindecarea spontană este mai frecventă la acești bolnavi decât la cei cu infecție silențioasă. Formele fulminante sunt excepționale.

Hepatita cronică C rămâne la rândul ei asimptomatică la majoritatea bolnavilor, ani sau decenii. Când există acuze, astenia domină — nespecifică, dar suficientă uneori pentru a motiva un bilanț biologic care descoperă citoliza. Primele semne clinice pot apărea abia în stadiul de ciroză, iar la bolnavii cu manifestări extrahepatice tabloul hepatic trece cu totul în plan secund.

Manifestările extrahepatice sunt frecvente și pot domina tabloul: crioglobulinemie mixtă cu purpură, artralgii și neuropatie periferică, glomerulonefrită membranoproliferativă, limfom non-Hodgkin cu celule B, porfirie cutanată tardivă, lichen plan, tiroidită autoimună, sindrom sicca, rezistență la insulină și diabet zaharat tip 2.

Diagnostic. Screeningul se face cu anticorpi anti-VHC, care apar la 4–10 săptămâni de la infecție. Un rezultat pozitiv arată contactul cu virusul, nu infecția activă, și impune obligatoriu determinarea ARN-VHC. La imunodeprimați și la dializați serologia poate fi fals negativă, astfel încât în caz de suspiciune se trece direct la testarea moleculară. Evaluarea fibrozei se face prin elastografie (FibroScan) sau prin scoruri serice (FibroTest, FIB-4, APRI).

Tratamentul antiviral cu acțiune directă

Obiectivul tratamentului este vindecarea infecției, definită prin ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni după încheierea terapiei. Antiviralele cu acțiune directă (AAD) țintesc proteinele-cheie ale replicării virale: proteaza NS3/4A, proteina NS5A și polimeraza NS5B. Asocierea a două molecule cu mecanisme și ținte diferite crește eficiența antivirală și reduce riscul mutațiilor de rezistență.

Tratamentul este oral, cu durata de 8–12 săptămâni și rată de vindecare virusologică de peste 95%. Schemele actuale prevăd, în majoritate, un singur comprimat pe zi, ceea ce crește considerabil aderența și scade riscul de rezistență; efectele adverse se reduc de regulă la astenie și cefalee ușoară. În prezent au acces la tratament toți pacienții cu infecție cronică VHC, indiferent de gradul fibrozei. În hepatita acută C schemele terapeutice sunt identice cu cele din infecția cronică. Organizația Mondială a Sănătății și-a propus eliminarea infecției cu VHC ca problemă de sănătate publică până în 2030.

Tabelul 4. Scheme terapeutice cu antivirale cu acțiune direct

Combinație	Administrare	Durată	Indicații și observații
Sofosbuvir/ velpatasvir (Epclusa)	1 cp/zi, p.o.	12 săpt.	Pangenotipic (genotipurile 1–6), primă intenție. Se asociază ribavirină în ciroza decompensată.
Glecaprevir/ pibrentasvir (Maviret)	3 cp/zi, în timpul mesei	8–16 săpt.	Pangenotipic, primă intenție. 8 săpt. la pacientul naiv fără ciroză; 12 săpt. în ciroza compensată; 16 săpt. la cei aflați în eșec după un tratament anterior. Contraindicat în ciroza decompensată (Child B/C).
Sofosbuvir/ ledipasvir (Harvoni)	1 cp/zi, p.o.	12 săpt.	Numai genotipurile 1, 4, 5 și 6.
Grazoprevir/ elbasvir (Zepatier)	1 cp/zi, p.o.	12 săpt.	Numai genotipurile 1b și 4, fără ciroză decompensată.
Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir ± dasabuvir (Viekirax/Exviera)	p.o., zilnic	12 săpt.	Schemă din protocoalele naționale anterioare, înlocuită în prezent de combinațiile pangenotipice.
Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir (Vosevi)	1 cp/zi, p.o.	12 săpt.	Retratament după eșec la o schemă anterioară cu AAD.

Interacțiuni de verificat obligatoriu înaintea inițierii: amiodarona asociată cu sofosbuvir poate produce bradicardie severă și este contraindicată; inductorii enzimatici (rifampicină, carbamazepină, fenitoină, sunătoare) scad concentrațiile AAD; statinele necesită reducerea dozei sau întrerupere temporară; etinilestradiolul este contraindicat cu glecaprevir/pibrentasvir; inhibitorii de pompă de protoni reduc absorbția ledipasvirului.

Inhibitorii de protează (glecaprevir, voxilaprevir, grazoprevir) sunt contraindicați în ciroza decompensată Child-Pugh B și C.

Evaluarea răspunsului se face prin determinarea ARN-VHC la 12 săptămâni după încheierea tratamentului. Vindecarea virusologică nu anulează riscul de carcinom hepatocelular la pacientul care avea deja ciroză sau fibroză avansată (F3–F4): la aceștia supravegherea ecografică semestrială se continuă indefinit. Reinfecția rămâne posibilă, motiv pentru care persoanele cu expunere continuă necesită testare periodică.

Profilaxie. Nu există vaccin. Prevenția se bazează pe controlul donatorilor de sânge și organe, pe utilizarea materialului de unică folosință, pe programele de schimb de seringi și de substituție cu opioide, pe precauțiile universale în unitățile sanitare și pe tratamentul persoanelor infectate, care reduce rezervorul de infecție.

4.5.5. Hepatita virală E

VHE este un virus ARN neanvelopat din familia Hepeviridae, cu patru genotipuri patogene pentru om, care se comportă foarte diferit. Genotipurile 1 și 2 au rezervor exclusiv uman, se transmit hidric și produc epidemii mari în Asia de Sud și de Sud-Est, Africa și America Centrală. Genotipurile 3 și 4 sunt zoonotice, cu rezervor la porcul domestic, mistreț și cerb; se transmit prin consumul de carne insuficient preparată termic — mezeluri crude, ficat de porc, vânat — și sunt răspândite în Europa, inclusiv în România, unde seroprevalența depășește în unele studii 20%.

Infecția este de regulă asimptomatică sau autolimitată. Două situații sunt însă grave. Prima este sarcina: în trimestrul al treilea, infecția cu genotipurile 1 și 2 evoluează spre formă fulminantă la până la 20% dintre gravide, cu mortalitate maternă și fetală ridicată. A doua este imunodepresia — transplantați de organ, pacienți sub chimioterapie, infecție HIV avansată — la care genotipul 3 se cronicizează în aproximativ 60% dintre cazuri și poate produce ciroză în 2–3 ani.

Tablou clinic. Incubația durează 15–60 de zile. Formele asimptomatice predomină net, indiferent de genotip. Când boala este manifestă, debutul este mai zgomotos decât în celelalte hepatite virale: febră, mialgii, greață și astenie marcată, urmate de icter, dureri abdominale și hepatomegalie, cu ALT crescut. Febra de la debut, mai constantă aici decât în hepatita A sau B, poate orienta diagnosticul la un bolnav icteric întors dintr-o zonă endemică sau după consum de carne de porc ori de vânat insuficient preparată termic.

Genotipurile 1 și 2 produc forme ușoare, autolimitate, fără risc de cronicizare — cu excepția gravidei în trimestrul al treilea. Genotipurile 3 și 4 rămân silențioase la imunocompetent, fiind simptomatice la doar 5–10% dintre cei infectați. Bolnavul cu hepatopatie cronică preexistentă face în schimb forme severe, până la decompensare acută pe fond cronic. La imunodeprimat infecția cronică este de regulă asimptomatică sau se manifestă doar prin astenie și citoliză

persistentă, ceea ce explică diagnosticarea ei tardivă, uneori direct în stadiul de fibroză avansată.

Se descriu și manifestări extrahepatice: sindrom Guillain-Barré, nevralgie amiotrofică (sindrom Parsonage-Turner), meningo-encefalită, glomerulonefrită, pancreatită acută.

Diagnostic. IgM anti-VHE indică infecție acută; la imunodeprimat serologia poate rămâne negativă, astfel încât diagnosticul se pune prin ARN-VHE în ser sau materii fecale. Cronicizarea se definește prin persistența ARN-VHE peste 3 luni.

Tratament. Formele ușoare și medii se vindecă spontan, cu tratament suportiv. Ribavirina orală rămâne rezervată formelor severe și decompensărilor pe hepatopatie cronică, pe o bază de evidență slabă. La imunodeprimat, unde infecția se poate croniciza, primul gest este reducerea imunosupresiei — o treime dintre transplantați elimină astfel virusul. Dacă ARN-VHE persistă la trei luni, se administrează ribavirină 12 săptămâni, cu doze ajustate după funcția renală și toleranța hematologică; virusul se caută la final în ser și în scaun, iar persistența în oricare prelungește tratamentul până la șase luni. Peginterferonul alfa rămâne soluția de salvare la transplantatul hepatic nonresponder, contraindicat însă la grefele renale, pancreatice, cardiace și pulmonare, prin risc de rejet acut. Ribavirina e contraindicată în sarcină; gravidele cu formă severă (genotipurile 1 și 2) se internează în terapie intensivă, cu acces rapid la transplant hepatic.

Profilaxie. Nespecific: apă potabilă sigură, evitarea consumului de carne de porc și de vânat insuficient preparată termic (temperatură internă de cel puțin 71 °C timp de 20 de minute), precauții la gravidele care călătoresc în zone endemice.

4.5.6. Regimul alimentar în hepatita acută

Nicio dietă nu scurtează hepatita acută virală și niciun aliment nu grăbește normalizarea transaminazelor. Alimentația acoperă nevoile energetice ale ficatului în regenerare și trebuie să fie tolerată de un bolnav cu greață și inapetență. Riscul primelor zile nu este excesul de grăsimi, ci aportul insuficient: pacientul care nu mănâncă intră în catabolism, iar hipoglicemia este un semn de gravitate. Se recomandă 30–35 kcal/kg/zi și 1–1,2 g proteine/kg/zi, cu glucidele ca sursă principală de energie; restricția proteică se discută doar tranzitoriu, în encefalopatia hepatică.

Alcoolul se interzice pe toată durata bolii și în convalescență — un an de la debut în practica clinicilor românești, minimum șase luni după normalizarea transaminazelor, definitiv la cei cu hepatită cronică B sau C suprapusă

Tabelul 5. Alimente permise și de evitat în hepatita acută

Categorie	Permise	De evitat
Supe și ciorbe	Supe de zarzavat și de făinoase, supe-creme de legume, supe degresate de pasăre sau de vită, ciorbe acrite cu borș, cu perișoare fierte	Supe grase, ciorbe drese cu smântână, supe-creme cu rântaș
Carne	Vită, vițel, pui, curcan — slabă, fiartă, înăbușită sau la grătar; șuncă slabă, puțin sărată	Porc, miel, oaie, gâscă, rață, vânat; afumături, pastramă, mezeluri și cârnați; mititei, sarmale, ardei umpluți, carne tocată prăjită; măruntaie (creier, rinichi, drob)
Pește	Pește slab — șalău, știucă, lin, păstrăv, clean, mreană, cod, merluciu — rasol sau la grătar	Pește gras (crap, somn, morun, nisetru, cegă), sărat, afumat, prăjit, conserve, icre, marinate, moluște
Lapte și derivate	Lapte dulce sau bătut, iaurt, caș, urdă, telemea desărată; brânză de vaci proaspătă, 300–400 g/zi	Smântână, frișcă, brânzeturi grase și fermentate — burduf, cașcaval, brânzeturi topite, trapist, schweitzer
Ouă	Fierte moi sau ochiuri românești (fierte în apă, cu unt proaspăt adăugat la sfârșit), cel mult două pe săptămână	Răscoapte, omletă, prăjite în untură sau ulei, preparate din gălbenuș crud
Grăsimi	Unt proaspăt și uleiuri vegetale (floarea-soarelui, măsline, porumb) adăugate crude, la sfârșit; maximum 40–50 g/zi	Untură, slănină, seu, margarină; orice grăsime prăjită sau încinsă
Făinoase și pâine	Orez, griș, paste bine fierte, budinci, papanași cu brânză de vaci, cereale, biscuiți; pâine albă veche sau prăjită	Pâine neagră și pâine proaspătă, aluaturi dospite, foietaje, croissant, pateuri, saleuri

Legume și zarzavaturi	Cartofi fierți sau copți, morcov, sfeclă roșie, dovlecel, spanac, urzici, salată verde, mazăre verde, conopidă, ardei gras, roșii — piureuri, soteuri, salate cu untdelemn crud și zeamă de lămâie	Varză, ceapă, usturoi, castraveți, gulii, ridichi de iarnă, vinete, ciuperci, cartofi prăjiți; leguminoase uscate — fasole, mazăre, linte, bob
Fructe	Mere, pere, caise, piersici, prune, struguri, zmeură, căpșuni, pepene, banane; sucuri naturale și compoturi	Nuci, alune, migdale, arahide, fistic, semințe; smochine, curmale
Dulciuri	Miere, gem, marmeladă, magiun, jeleuri, rahat, bezele, spumă de albuș; budinci de griș sau orez, tarte și plăcinte cu mere ori cu brânză, compoturi	Ciocolată, cacao, înghețată, creme cu unt sau cu mult gălbenuș, gogoși, clătite, foietaje, prăjituri grase
Condimente și sosuri	Pătrunjel, mărar, leuștean, tarhon, cimbru, dafin, chimen, țelină; vanilie și coajă de lămâie la deserturi; acrire cu suc de lămâie, acid citric sau oțet slab de fructe; sosuri dietetice — sos alb, de roșii, de zarzavat	Piper, ardei iute, boia iute, muștar, hrean, ketchup, oțet tare; rântaș, ceapă prăjită, maioneză, sosuri pe bază de smântână
Băuturi	Apă, ceai de mentă, tei sau cozi de cireșe, compot, sucuri naturale de fructe, limonadă, oranjadă, cafea slabă	Orice băutură alcoolică, inclusiv bere și vin; băuturi foarte reci, cacao

Recomandările din tabel se aplică fazei acute și primelor săptămâni de convalescență. Ele nu înlocuiesc evaluarea nutrițională a pacientului cu formă severă, la care aportul caloric și proteic se calculează individual.

4.6. Diagnosticul diferențial al sindromului icteric

Prima decizie în fața unui icter nu este etiologică, ci de orientare: este icterul hepatocelular, colestatic sau hemolitic? Are pacientul nevoie de un serviciu chirurgical sau de unul medical? Există semne de insuficiență hepatică sau de sepsis care impun terapie intensivă? Algoritmul din figura 15 pornește de la fracționarea bilirubinei și de la profilul enzimatic.

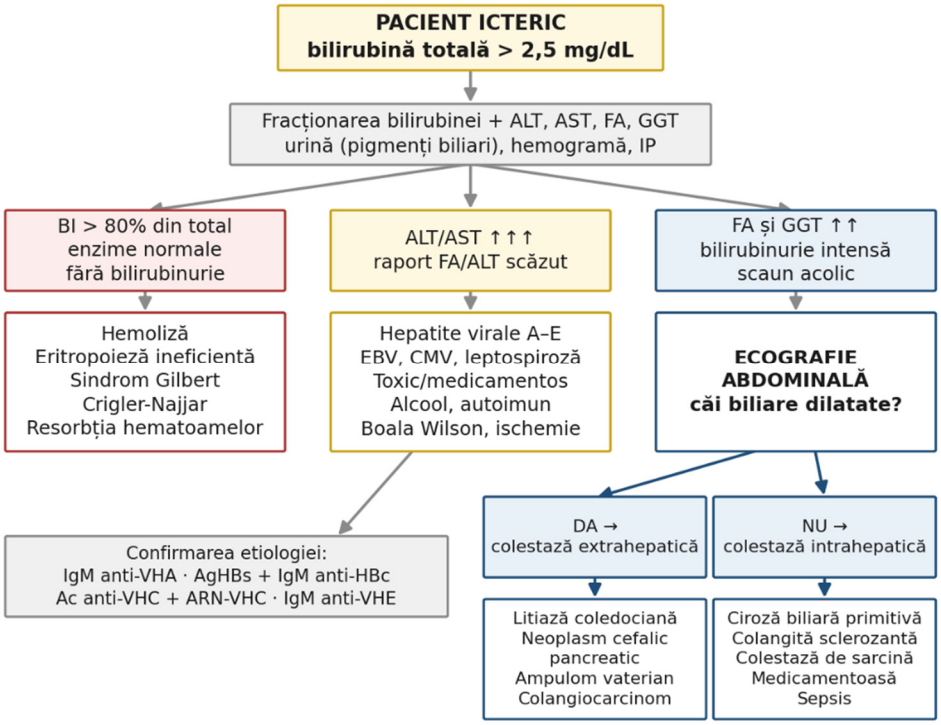


Figura 6. Algoritm de orientare diagnostică în sindromul icteric.

4.6.1. Ictere prin hiperbilirubinemie neconjugată

Hemoliza produce icter flavinic, moderat — bilirubina depășește rar 5 mg/dL dacă ficatul este normal —, cu anemie, reticulocitoză, LDH crescut, haptoglobină scăzută și test Coombs pozitiv în formele autoimune. Urina este închisă la culoare prin hemoglobinurie, nu prin bilirubinurie: pigmenții biliari lipsesc din urină, detaliu care tranșează adesea diagnosticul la patul bolnavului. Cauze infecțioase de hemoliză utile de reținut: malaria, sepsisul cu Clostridium perfringens, infecția cu Mycoplasma pneumoniae prin aglutinine la rece și hemoliza declanșată de primachină la pacienții cu deficit de G6PD. Resorbția marilor hematoame, infarctele pulmonare întinse și transfuziile masive supraîncarcă de asemenea capacitatea de conjugare.

Sindromul Gilbert afectează 5–8% din populație și este cea mai frecventă cauză de icter neconjugat la adultul tânăr. Activitatea UGT1A1 este redusă la aproximativ 30% din normal; bilirubina, de obicei sub 4 mg/dL, crește la post prelungit, efort, febră, stres sau consum de alcool. Enzimele hepatice și hemograma sunt normale, ficatul este normal ecografic — nu este necesară nicio investigație

suplimentară și nici tratament. Recunoașterea lui scutește pacientul de explorări repetate. Are însă o consecință practică: pacienții cu Gilbert metabolizează mai lent irinotecanul și atazanavirul.

Sindromul Crigler-Najjar este rar: tipul I, cu deficit enzimatic total, produce icter nuclear neonatal și necesită fototerapie și transplant hepatic; tipul II, parțial, răspunde la fenobarbital. Sindroamele Dubin-Johnson și Rotor sunt hiperbilirubinemii conjugate ereditare benigne, prin defect de excreție canaliculară, respectiv de stocare, fără evoluție spre boală hepatică.

4.6.2. Ictere de cauză infecțioasă, altele decât hepatitele A–E

Leptospiroza este principalul diagnostic diferențial al unei hepatite acute febrile. Sugestive sunt contactul cu apă sau sol contaminate de urina rozătoarelor, debutul brusc cu febră înaltă și frison, mialgiile intense — în special în molet, aproape caracteristice —, hemoragiile subconjunctivale, sindromul meningian și afectarea renală. Spre deosebire de hepatitele virale, citoliza este modestă (ALT rareori peste 200 U/L) în timp ce bilirubina poate atinge valori foarte mari, iar leucocitoza cu neutrofilie, VSH accelerat, creatinina crescută și trombocitopenia completează tabloul. Sindromul Weil asociază icter, insuficiență renală acută și diateză hemoragică. Tratamentul cu penicilină G sau ceftriaxonă se începe pe suspiciune clinică, fără a aștepta confirmarea serologică.

Mononucleoza infecțioasă produce citoliză la peste 80% dintre pacienți, dar icter la mai puțin de 10%. Angina cu false membrane, adenopatiile cervicale, splenomegalia, limfocitoza cu limfocite atipice și IgM anti-VCA stabilesc diagnosticul. Erupția care apare după administrarea de ampicilină este un indiciu clasic. Primoinfecția cu citomegalovirus dă un tablou asemănător, fără angină; la imunodeprimat poate produce hepatită severă.

Hepatita din sepsis apare la pacientul cu teren compromis, cateterizat, operat, provenind din terapie intensivă. Icterul este predominant colestatic, disproporționat față de citoliza modestă, și se însoțește de disfuncții multiple de organ. Hemocultura este examenul decisiv. Alte cauze infecțioase de reținut: abcesul hepatic (piogen sau amoebian), angiocolita acută — triada Charcot: durere în hipocondrul drept, febră cu frison, icter —, tuberculoza hepatică, febra galbenă și celelalte febre hemoragice virale la pacientul întors din zone endemice, sifilisul secundar.

4.6.3. Ictere hepatocelulare neinfecțioase

Hepatita toxică medicamentoasă rămâne prima cauză de insuficiență hepatică acută în țările dezvoltate. Paracetamolul produce necroză centrolobulară cu transaminaze de ordinul miilor și necesită N-acetilcisteină, cu atât mai eficientă cu cât este administrată mai precoce. Alte medicamente frecvent implicate: amoxicilină-clavulanat (cea mai frecventă cauză de hepatită colestatică medicamentoasă), izoniazidă, rifampicină, antiinflamatoare nesteroidiene, antifungice azolice, metotrexat, amiodaronă, steroizi anabolizanți. Suplimentele alimentare și ceaiurile de plante trebuie chestionate explicit, pentru că pacienții nu le declară spontan.

Intoxicația cu Amanita phalloides urmează un tipar caracteristic: latență de 6–24 de ore, apoi sindrom gastroenteritic sever, o perioadă înșelătoare de ameliorare și, la 3–5 zile, insuficiență hepatică fulminantă.

Hepatita alcoolică acută se recunoaște prin raportul AST/ALT peste 2, cu valori absolute rareori peste 300 U/L, GGT mult crescut, hepatomegalie dureroasă, febră și leucocitoză care pot mima o infecție. Hepatita autoimună apare predominant la femei, cu hipergamaglobulinemie, anticorpi antinucleari, anti-fibră musculară netedă sau anti-LKM1, și răspunde la corticoterapie. La orice pacient sub 40 de ani cu hepatită de cauză neprecizată trebuie exclusă boala Wilson: ceruloplasmină scăzută, cupru urinar crescut, inel Kayser-Fleischer, anemie hemolitică cu test Coombs negativ și fosfatază alcalină paradoxal scăzută.

4.6.4. Ictere colestatice și obstructive

Colestaza extrahepatică se recunoaște ecografic prin dilatarea căilor biliare (figurile 9 și 10). Litiaza coledociană se instalează brusc, după un prânz copios, cu colică biliară, febră și frison; icterul este fluctuant. Neoplasmul cefalic pancreatic dă un icter progresiv, nedureros inițial, cu prurit intens, scădere ponderală și veziculă palpabilă. Ampulomul vaterian se manifestă prin icter fluctuant asociat cu anemie prin sângerare digestivă ocultă. Alte cauze: colangiocarcinomul, stenozele postoperatorii, pancreatita cronică cefalică, chistul hidatic rupt în căile biliare, ascarizii migrați, adenopatiile voluminoase din hilul hepatic.

Colestaza intrahepatică nu dilată căile biliare. Ciroza biliară primitivă apare la femei de vârstă mijlocie, cu prurit precedând icterul cu luni sau ani, fosfatază alcalină mult crescută și anticorpi antimitocondriali

pozitivi. Colangita sclerozantă primitivă se asociază frecvent cu rectocolita ulcero-hemoragică și se diagnostichează prin colangio-RM. Colestaza intrahepatică de sarcină, din trimestrul al treilea, se manifestă prin prurit generalizat cu acizi biliari serici crescuți și comportă risc fetal. Se adaugă colestaza medicamentoasă, cea din nutriția parenterală totală, cea postoperatorie și infiltrațiile hepatice — limfom, amiloidoză, sarcoidoză, metastaze.

4.7. Cazuri clinice

Caz 1- Hepatită acută cu VHC după expunere profesională, diagnosticată în fereastra imună

Prezentare

Femeie de 41 de ani, asistentă medicală într-un centru de hemodializă. Cu șapte săptămâni înainte s-a înțepat accidental cu un ac de puncție folosit la un pacient cunoscut cu infecție cronică cu VHC, ARN-VHC pozitiv. Expunerea a fost declarată și înregistrată. La momentul zero: anticorpi anti-VHC negativi, ALT 24 U/L, AgHBs negativ, anti-HBs 180 mUI/ml după vaccinare completă, HIV negativ. Se prezintă acum pentru astenie marcată, inapetență, greață și urini hipercrome, instalate de patru zile. Neagă consumul de alcool, medicamente hepatotoxice sau suplimente.

Examen clinic obiectiv

Afebrilă, stare generală moderat influențată, indice de masă corporală 23. Subicter scleral, fără icter tegumentar franc. Ficat palpabil la 2 cm sub rebordul costal, sensibil, de consistență elastică; splină nepalpabilă. Fără ascită, fără circulație colaterală, fără flapping tremor. TA 115/70 mmHg.

Diagnostic prezumtiv

Expunerea percutanată documentată la o sursă cu viremie C pozitivă, urmată la șapte săptămâni de un tablou de hepatită acută, îndreaptă diagnosticul spre infecția acută cu VHC încă înainte de orice test. Capcana este că anticorpii anti-VHC pot fi încă negativi: ei se pozitivează de regulă între săptămânile 8 și 12 de la infecție, iar la debutul clinic doar 50–70% dintre pacienți îi au prezenți. Un rezultat negativ în acest interval nu exclude nimic, iar așteptarea seroconversiei întârzie inutil diagnosticul. Confirmarea se face prin ARN-VHC.

Hepatită acută icterigenă la o persoană cu expunere profesională percutanată documentată la VHC. Suspiciune de infecție acută cu VHC în fereastra imună serologică.

Explorări de laborator

Explorări biologice și markeri virali (ziua internării)

Parametru	Valoare	Referință / interpretare
ALT / AST	1120 / 640 U/L	< 41 / < 40 — citoliză severă, raport ALT/AST supraunitar
Bilirubină totală / directă	4,8 / 3,6 mg/dl	< 1,2 / < 0,3 — icter hepatocelular
GGT / fosfatază alcalină	180 / 160 U/L	< 60 / 40–130 — colestază discretă
INR / albumină	1,10 / 4,2 g/dl	0,8–1,2 / 3,5–5,2 — sinteză păstrată
Hemoleucogramă	în limite normale	fără citopenii
Ac anti-VHC	negativ	nu exclude infecția acută — fereastră imună
ARN-VHC	1,8 × 10□ UI/ml	confirmă infecția curentă cu VHC
Genotip VHC	1b	orientează schema antivirală
IgM anti-VHA, IgM anti-VHE	negativi	exclud hepatitele cu transmitere digestivă
AgHBs, IgM anti-HBc	negativi	exclud hepatita acută B
HIV, VDRL, ANA, ASMA	negativi	exclud coinfecția și hepatita autoimună
Ecografie abdominală	ficat omogen, căi biliare nedilatate	exclude icterul obstructiv

La săptămâna 11 de la expunere, anticorpii anti-VHC s-au pozitivat, documentând seroconversia la o persoană cu determinare negativă la momentul zero — criteriul cel mai solid de infecție acută.

Diagnostic final și diagnostic diferențial

Hepatită acută icterigenă cu VHC, genotip 1b, contractată prin expunere profesională percutanată. Seroconversie anti-VHC documentată.

Hepatita acută B are aceleași căi de transmitere și un tablou superpozabil, dar se exclude prin AgHBs și IgM anti-HBc negativi, la o persoană cu anti-HBs protector post-vaccinal. Hepatitele A și E se

elimină serologic. Hepatita toxică și cea medicamentoasă se infirmă anamnestic, iar hepatita autoimună prin autoanticorpi negativi. Icterul obstructiv se exclude ecografic.

Terapie, evoluție și particularitate

Nu există profilaxie post-expunere pentru VHC: nici vaccin, nici imunoglobuline, iar antiviralele nu se administrează preventiv. Conduita corectă după înțepătură este monitorizarea, cu ARN-VHC la 2–6 săptămâni și anticorpi la 12 și 24 de săptămâni. Odată confirmată infecția acută, ghidurile actuale recomandă tratament cu antivirale cu acțiune directă. Pacienta a primit glecaprevir/pibrentasvir timp de 8 săptămâni, cu ARN-VHC nedetectabil la săptămâna 12 săptămâni de la încheierea tratamentului.

Clearance-ul spontan survine la 20-50% din pacienți; restul cronicizează. Anticorpii anti-VHC persistă după vindecare, dar nu sunt neutralizanți și nu protejează față de reinfecție — un aspect care contează la personalul medical, unde expunerea se poate repeta. Particularitatea cazului stă în faptul că un rezultat negativ al anticorpilor anti-VHC la debutul clinic ar fi putut închide investigația; diagnosticul a fost posibil doar prin determinarea ARN-VHC.

Întrebări

1. Anticorpii anti-VHC: a. apar cu întârziere, de regulă la 8–12 săptămâni de la infecție; b. sunt neutralizanți; c. un rezultat negativ exclude infecția acută; d. persistă după vindecare, fără a proteja față de reinfecție; e. cei de tip IgM nu disting faza acută de cea cronică.

2. Diagnosticul de hepatită acută cu VHC se susține prin: a. IgM anti-VHC pozitiv; b. ARN-VHC detectabil la un imunocompetent cu anticorpi anti-VHC negativi; c. seroconversie anti-VHC documentată; d. ALT peste zece ori limita superioară; e. icter sclero-tegumentar.

3. După o expunere profesională percutanată la VHC: a. se administrează imunoglobuline specifice; b. se administrează antivirale profilactic; c. se monitorizează ARN-VHC la 2–6 săptămâni; d. infecția acută confirmată se tratează cu antivirale cu acțiune directă; e. rata de clearance spontan este de aproximativ 20%.

Răspunsuri. 1 — a, d, e. 2 — b, c; nivelul transaminazelor și icterul arată severitatea, nu etiologia. 3 — c, d, e; pentru VHC nu există nici vaccin, nici imunoglobuline eficiente, iar antiviralele nu se dau profilactic, ci după confirmarea infecției.

Caz 2 — Hepatită acută virală A, formă severă, la adult

Prezentare și anchetă epidemiologică

Bărbat de 42 de ani, din mediul urban, fără afecțiuni hepatice cunoscute, nevaccinat anti-hepatită A sau B. Boala a debutat cu șase zile înainte de internare prin febră 38,2 °C, cefalee, mialgii, greață, vărsături și dureri epigastrice — prodrom pseudogripal și digestiv, fără artralgii. În ziua a cincea au apărut urinile hipercrome și scaunele decolorate, în ziua a șasea icterul. Febra a cedat odată cu icterul, evoluție caracteristică hepatitei A și utilă în diferențierea de o infecție bacteriană.

Anamneza a găsit consum de apă de fântână la o gospodărie din mediul rural, în cursul unei vizite făcute cu patru săptămâni înainte de debut — interval compatibil cu incubația de 15–50 de zile —, și un membru al familiei extinse care prezentase icter cu șase săptămâni înainte, fără a fi investigat. Tot anamneza, insistentă, a scos la iveală consumul ocazional de substanțe etnobotanice, ultima priză cu zece zile înainte de debut. Elementul se obține greu, pentru că pacienții nu îl declară spontan, și schimbă interpretarea tabloului hepatic: orice hepatotoxic supraadăugat agravează necroza și explică o parte din severitate.

Incidența hepatitei A în România a scăzut mult în ultimele decenii, iar cazurile apar izolat sau în mici focare. Scăderea circulației virale are însă un efect secundar: cohorte tot mai numeroase de adulți ajung la vârsta mijlocie fără imunitate naturală. La copil infecția rămâne frecvent anictерică; la adult formele icterice sunt regula, iar peste 50 de ani sau pe hepatopatie preexistentă apar forme severe.

Examen clinic și diagnostic prezumtiv

Stare generală influențată, afebril la internare, inapetență marcată, icter sclero-tegumentar intens, limbă saburală, faringe congestiv. Abdomen suplu, sensibil în hipocondrul drept, cu ficat palpabil la 2 cm sub rebord, de consistență elastică. Splină nepalpabilă, fără ascită și fără circulație colaterală. Conștient, orientat, fără flapping tremor. TA 118/72 mmHg, AV 76/min, urini intens hipercrome, scaune hipocolice.

Tabloul descrie o hepatită acută cu icter de tip hepatocelular. Absența durerii colicative, a febrei cu frison și a scaunelor complet decolorate îndepărtează încă de la examenul clinic ipoteza icterului obstructiv. Etiologia se construiește pe două direcții: una virală, în care hepatitele cu transmitere fecal-orală, A și E, sunt cele mai probabile, și una toxică, susținută de consumul de etnobotanice. Cele două nu

se exclud. Este o greșeală frecventă să se caute o singură cauză pentru o hepatită acută severă, când un hepatotoxic supraadăugat peste o infecție virală explică severitatea mai bine decât oricare dintre ele luată separat.

Hepatită acută icterigenă, formă severă, de etiologie de precizat — virală sau toxică, posibil de cauză mixtă.

Diagnosticul de laborator

IgM anti-VHA pozitiv, alături de IgG anti-VHA, stabilește diagnosticul. AgHBs, IgM și IgG anti-HBc negativi exclud infecția cu VHB; anti-HBs negativ arată un pacient susceptibil. Negative de asemenea: anticorpii anti-VHC și ARN-VHC, IgM anti-VHE, IgM CMV și EBV VCA, HIV, ANA, ASMA și anti-LKM1, cu IgG seric total normal (1180 mg/dl) și ceruloplasmină normală (28 mg/dl). Screeningul toxicologic urinar a fost pozitiv pentru catinone sintetice, ceea ce confirmă expunerea declarată. Anticorpii de tip IgM anti-VHA persistă 3–6 luni, ocazional până la 12; un rezultat pozitiv se interpretează întotdeauna în context clinic, altfel un pacient care a trecut prin hepatita A în urmă cu câteva luni poate primi un diagnostic greșit.

Ecografic: ficat ușor mărit (lob drept 16,2 cm), structură omogenă, căi biliare nedilatate, colecist cu pereți îngroșați la 6 mm fără calculi. Îngroșarea parietală traduce edemul din hepatita acută și hipoalbuminemie, nu o colecistită; interpretată greșit, ea poate duce la colecistectomie inutilă, într-un moment în care intervenția este contraindicată de coagulopatie.

Dinamica probelor biologice

Parametru	Referință	Ziua 1	Ziua 5	Ziua 12	Ziua 22
ALT / AST (U/L)	< 41 / < 40	3260 / 2480	2980 / 2140	840 / 520	148 / 96
Bilirubină totală / directă (mg/dl)	< 1,2 / < 0,3	14,8 / 11,2	**19,4 / 14,6**	9,2 / 6,8	2,8 / 1,9
GGT / fosfatază alcalină (U/L)	< 60 / 40–130	148 / 210	162 / 226	118 / 168	74 / 124
TP (sec) / INR	11–14 / 0,8–1,2	17,2 / 1,44	**18,4 / 1,58**	15,1 / 1,22	13,2 / 1,06
Indice de protrombină (%)	> 70	**56**	**50**	72	92
Albumină (g/dl)	3,5–5,2	3,6	3,3	3,5	3,9
Amoniemie (µmol/L)	15–45	42	56	38	30

Definiția formei severe se sprijină pe coagulare, nu pe nivelul citolizei: indice de protrombină sub 60% sau INR peste 1,4, în absența encefalopatiei. Pacientul îndeplinea criteriul încă de la internare, iar nadirul funcțional a fost atins în ziua a cincea.

Diagnostic final, tratament și evoluție

Hepatită acută virală A icterigenă, formă severă. Hepatotoxicitate supraadăugată prin consum de substanțe etnobotanice (catinone sintetice).

Hepatita E merită căutată activ și a fost exclusă: transmiterea este tot fecal-orală, tabloul este superpozabil, iar genotipul 3, zoonotic, produce în Europa forme sporadice la adult care se confundă cu hepatita A — cu diferența practică că hepatita E cronicizează la imunodeprimați. Hepatita toxică nu se exclude aici, ci coexistă. Boala Wilson, obligatoriu de eliminat la orice hepatită acută severă sub 45 de ani, se infirmă prin ceruloplasmină normală, în absența hemolizei și a inelului Kayser-Fleischer.

Tratamentul este suportiv, pentru că nu există terapie etiologică. S-au administrat glucoză 10% în perfuzie, arginină, antiemetic și antisecretor gastric. Elementul esențial al conduitei nu este medicamentos: oprirea oricărei expuneri hepatotoxice suplimentare, cu explicarea mecanismului și evaluarea consumului. Coagulopatia a impus monitorizarea zilnică a indicelui de protrombină și a stării de conștiență în primele zece zile; nu s-au administrat vitamină K sistematic și nici plasmă, în absența sângerării, pentru că prin corectarea INR-ului se pierde singurul indicator prognostic disponibil. Restricția alimentară severă nu are justificare — alimentația se adaptează la toleranța digestivă, iar interdicția fermă privește alcoolul și medicamentele hepatotoxice, cel puțin trei luni.

Hepatita A nu cronicizează niciodată, iar riscul ei se consumă în faza acută: forme colestatice prelungite la 5–10% dintre adulți, forme recurente bifazice la circa 10%, insuficiență hepatică acută sub 1%. Externare în ziua 22, cu transaminaze încă de patru ori limita superioară; normalizarea completă survine în 4–8 săptămâni. Pacientul a fost informat asupra posibilității unei recăderi biologice și programat la 4 și 12 săptămâni. Contacții familiali au fost vaccinați, iar fântâna a fost semnalată direcției de sănătate publică. Vaccinul, cu protecție de peste 95% după două doze, se recomandă pacienților cu hepatopatie cronică, călătorilor în zone endemice și contacților; post-expunere protejează imunocompetenții sub 40 de ani dacă se

administrează în primele 14 zile, iar peste această vârstă și la imunodeprimați se preferă imunoglobulinele.

Întrebări

1. Hepatita acută virală A se caracterizează prin: a. transmitere fecal-orală; b. cronicizare în aproximativ 10% din cazuri; c. diagnostic pozitiv prin IgM anti-VHA; d. forme mai severe la adult decât la copil; e. stare de purtător cronic după vindecare.

2. Factorii asociați cu forme severe de hepatită acută A sunt: a. vârsta peste 50 de ani; b. hepatopatia cronică preexistentă; c. sexul feminin; d. consumul de substanțe hepatotoxice; e. coinfecția cu VHB sau VHC.

3. Profilaxia hepatitei acute A cuprinde: a. vaccinarea; b. imunoglobuline post-expunere la imunodeprimați și la persoanele peste 40 de ani; c. vaccinare post-expunere în primele 14 zile la imunocompetenți; d. tratament antiviral profilactic; e. măsuri de igienă a apei și a alimentelor.

Răspunsuri. 1 — a, c, d. Infecția nu cronicizează și nu lasă purtători cronici. La copil este frecvent asimptomatică sau anicterică, la adult formele icterice sunt regula, iar severitatea crește cu vârsta. 2 — a, b, d, e. Sexul nu este factor de risc recunoscut. 3 — a, b, c, e. Nu există tratament antiviral pentru VHA, deci nici profilaxie antivirală.

Caz 3 — Hepatită acută B sau hepatită cronică B acutizată?

Prezentare

Femeie de 64 de ani, din mediul rural, cu nivel socio-economic modest, prezentată pentru astenie marcată, inapetență, dureri în hipocondrul drept și icter sclero-tegumentar intens. Simptomatologia a debutat cu patru zile înainte, prin astenie, inapetență și durere, icterul apărând ulterior — succesiunea clasică a unei hepatite acute. Intervalul este însă scurt: patru zile de la primele simptome până la un icter intens, cu bilirubină de 16 mg/dl la prima determinare, sugerează o agresiune brutală, nu o evoluție insidioasă. Anamneza nu a identificat factori de risc pentru transmitere parenterală în ultimele luni, contact cu un caz de hepatită acută sau consum de hepatotoxice.

Ceea ce lipsește din istoricul recent se găsește în antecedente. Limfom non-Hodgkin difuz cu celulă B mare, diagnosticat cu 14 luni înainte, tratat cu șase cicluri de R-CHOP — schemă care include

rituximab, anticorp monoclonal anti-CD20 —, în remisiune completă; splenectomie în același an, pentru determinare splenică de boală. Fără screening documentat pentru AgHBs sau anticorpi anti-HBc totali înaintea chimioterapiei. Aceste rânduri schimbă radical interpretarea cazului: o hepatită acută B care apare la un an de la rituximab, la o pacientă splenectomizată, ridică imediat problema reactivării unei infecții cronice cu VHB, scenariu cu prognostic și conduită complet diferite.

Examen clinic și diagnostic prezumtiv

Greutate 48 kg, înălțime 1,58 m. Stare generală influențată, afebrilă, tegumente și sclere intens icterice, limbă saburală, pliu cutanat persistent, țesut celular subcutanat slab reprezentat. TA 100/70 mmHg, AV 92/min. Abdomen dureros spontan și la palpare în hipocondrul drept, ficat palpabil la 1 cm sub rebord, cu consistență crescută, cicatrice postsplenectomie, fără ascită decelabilă clinic la internare. Conștientă, orientată, fără flapping tremor.

Citoliza de aproape 70 de ori limita superioară restrânge diagnosticul la trei posibilități — hepatită virală, toxică sau ischemică —, iar ultima se elimină în absența unui episod hemodinamic. Deshidratarea de aproximativ 7% cere corectare înaintea oricărei interpretări a probelor renale. Antecedentul oncologic schimbă însă ierarhia: imunosupresia profundă și prelungită a limfocitelor B după rituximab face ca prima ipoteză să nu mai fie infecția acută dobândită, ci reactivarea unei infecții cronice. Determinarea hepatică a limfomului intră și ea în discuție, chiar dacă remisiunea este documentată.

Sindrom icteric prin hepatită acută de etiologie de precizat, cel mai probabil virală, la o pacientă cu limfom non-Hodgkin tratat cu R-CHOP și splenectomie. Sindrom acut de deshidratare 7%.

Diagnosticul de laborator

AgHBs pozitiv, AgHBe negativ cu anti-HBe pozitiv, IgM anti-HBc pozitiv în titru scăzut, IgG anti-HBc pozitiv în titru înalt, anti-HBs negativ, ADN-VHB 4.162.142 copii/ml (aproximativ 8,3 × 10□ UI/ml). Excluse serologic: coinfecția C, suprainfecția delta, hepatitele A și E, CMV și EBV, HIV, hepatita autoimună. Electroforeza a arătat albumine 49,6% (albumină calculată 2,85 g/dl) și γ-globuline 20,3%, cu bloc beta-gama incipient. Hipoalbuminemia cu hipergamaglobulinemie nu se poate constitui într-o hepatită acută de patru zile — timpul de înjumătățire al albuminei este de aproximativ 20 de zile. Colinesteraza de 5432 U/L, la limita inferioară, spune

același lucru. Ecografic, la internare: ficat cu structură omogenă, lob caudat 24 mm, venă portă 9 mm, cale biliară principală 4 mm, colecist cu pereți mult îngroșați, splenectomie.

Combinația AgHBe negativ cu anti-HBe pozitiv, IgG anti-HBc în titru înalt și viremie de milioane de copii/ml este cea care rezolvă cazul. Nu este tiparul unei infecții acute recente, unde AgHBe apare precoce și anti-HBe abia în faza de rezoluție, când viremia scade — exact profilul din primul caz. Aici avem inversul, adică tiparul unei infecții cronice cu mutantă precore, în exacerbare. IgM anti-HBc nu contrazice interpretarea: titrul crește și în puseele severe de reactivare, iar diferența de titru între infecția acută și exacerbare este orientativă, nu decisivă.

Hepatită acută B sau reactivare pe infecție cronică?

Element	Hepatită acută B	Reactivare pe infecție cronică	La această pacientă
AgHBe / anti-HBe	AgHBe +, anti-HBe –	AgHBe –, anti-HBe + (mutantă precore)	**AgHBe –, anti-HBe +**
IgM anti-HBc	pozitiv, titru înalt	pozitiv, titru scăzut sau negativ	**pozitiv, titru scăzut**
IgG anti-HBc	pozitiv, titru mic	pozitiv, titru înalt	**titru înalt**
Albumină	normală la debut	scăzută	**2,85 g/dl**
Electroforeză	normală	hipergamaglobulinemie	**γ 20,3%**
Colinesterază	normală	scăzută	**la limită, apoi 2787 U/L**
Context de imunosupresie	absent	prezent	**R-CHOP cu 14 luni înainte**
Elasticitate hepatică	< 7 kPa după remisiune	crescută persistent	**44,3 kPa**

Elastografia din ziua 26 a arătat 44,3 kPa, valoare corespunzătoare stadiului F4, care nu se poate constitui în patru săptămâni. Măsurarea în plin puseu de citoliză supraestimează însă rigiditatea, prin edem și inflamație, așa că valoarea trebuia reevaluată după normalizarea probelor. La această pacientă ascita apărută în ziua 16, profilul proteic și colinesteraza scăzută susțineau ciroza independent de elastografie. Scorul Child-Pugh la internare a fost 9 puncte (clasa B), cu MELD aproximativ 21.

Diagnostic final, tratament și evoluție

Ciroză hepatică cu virus B, decompensată vascular. Reactivare virală B post-chimioterapie. Insuficiență hepatică acută pe fond cronic. Sindrom acut de deshidratare 7%. Anemie mixtă. Limfom non-Hodgkin în remisiune. Splenectomie.

Determinarea hepatică a limfomului rămâne improbabilă, prin remisiunea documentată, structura hepatică omogenă și absența adenopatiilor; puncția biopsie hepatică ar fi tranșat un tablou echivoc, dar era contraindicată de coagulopatie. Hepatita medicamentoasă post-chimioterapie ar fi trebuit să apară în cursul citostaticelor, nu la un an după. Icterul obstructiv se infirmă prin căile biliare nedilatate, în ciuda pereților colecistici îngroșați, care traduc aici edemul din hipoalbuminemie.

Reechilibrarea hidroelectrolitică a corectat deshidratarea în primele 48 de ore. S-au administrat antibioterapie de acoperire cu amoxicilină și acid clavulanic, arginină, acid tioctic, L-ornitin-L-aspartat, rifaximină, hemostatice, lactuloză și plasmă proaspătă congelată în zilele 17–19. Ascita a impus spironolactonă asociată cu furosemid, în raport 100:40 mg, cu reducere progresivă până la monoterapie. Tratamentul antiviral s-a inițiat cu Entecavir 0,5 mg pe zi.

Dinamica probelor biologice și recăderea din luna a cincea

Parametru	Referință	Ziua 1	Ziua 16	Ziua 35	Luna 5
ALT / AST (U/L)	< 41 / < 40	2570 / 2246	1089 / 1093	195 / 334	**1485 / 2089**
Raport AST/ALT	—	0,87	1,00	1,72	**1,41**
Bilirubină totală / directă (mg/dl)	< 1,2 / < 0,3	19,99 / 15,02	21,9 / 18,8	4,06 / 2,4	10,8 / 6,8
Indice de protrombină (%) / INR	> 70 / 0,8–1,2	64,7 / 1,32	49 / 1,60	68,3 / 1,28	**39,3 / 1,84**
Colinesterază (U/L)	5300–12900	5432	**2787**	3487	—
Proteine totale (g/dl) / fibrinogen (g/l)	6,4–8,3 / 2–4	5,75 / 1,72	4,16 / 1,5	5,5 / 1,42	—
Hemoglobină (g/dl)	12–16	12,5	9,9	9,7	9,7
ADN-VHB (copii/ml)	—	4,16 × 10□	—	—	**14,38 × 10□**

Citoliza a scăzut constant sub tratament, dar funcția de sinteză nu s-a refăcut — colinesteraza și proteinele totale au rămas scăzute la externare, ceea ce este de așteptat pe ciroză, nu pe hepatită acută rezolvată. Pacienta a întrerupt apoi lamivudina. Al doilea episod a fost mai grav decât primul: viremia a crescut de trei ori și jumătate, ascita a reapărut, indicele de protrombină a coborât la 39,3%, iar raportul AST/ALT s-a inversat, semnătura cirozei. Child-Pugh a ajuns la 11 puncte, clasa C. Oprirea antiviralului la un pacient cirotic poate declanșa un flare de reactivare cu decompensare și deces; la acești pacienți tratamentul este pe durată nedefinită, indiferent de cât timp viremia a fost nedetectabilă.

Miza didactică a cazului stă însă în profilaxie. Orice pacient care urmează chimioterapie sau tratament imunosupresor trebuie testat, înainte de inițiere, pentru AgHBs și anticorpi anti-HBc totali. Reactivarea apare și în infecția ocultă, cu AgHBs negativ și anti-HBc pozitiv, iar riscul este cel mai mare sub rituximab. Cei pozitivi primesc profilaxie cu entecavir sau tenofovir, începută înaintea primei cure și continuată cel puțin 12 luni după terminarea imunosupresiei, respectiv 18 luni după rituximab. La această pacientă, două teste serologice ar fi schimbat evoluția.

Întrebări

1. La un pacient cu AgHBs pozitiv, IgM anti-HBc pozitiv, AgHBe negativ, anti-HBe pozitiv și ADN-VHB de 4.000.000 copii/ml, diagnosticul cel mai probabil este: a. hepatită acută virală B; b. hepatită cronică B AgHBe negativă, cu mutantă precore, în exacerbare; c. purtător cronic inactiv; d. infecție rezolvată; e. reactivare virală B.

2. Reactivarea infecției cu VHB sub imunosupresie: a. apare doar la pacienții cu AgHBs pozitiv; b. poate apărea și la cei cu AgHBs negativ și anti-HBc totali pozitivi; c. are risc maxim sub anticorpi monoclonali anti-CD20; d. se previne prin screening serologic înainte de inițierea terapiei; e. impune profilaxie cu entecavir sau tenofovir.

3. Întreruperea tratamentului antiviral la un pacient cu ciroză B: a. este lipsită de consecințe dacă viremia era nedetectabilă; b. poate determina un flare de reactivare; c. poate precipita decompensarea hepatică; d. poate fi fatală; e. se poate face după 12 luni de viremie nedetectabilă.

Răspunsuri. 1 — b, e. Asocierea AgHBe negativ cu anti-HBe pozitiv la viremie de milioane de copii/ml definește infecția cronică cu mutantă precore, care replică intens fără să producă AgHBe. IgM anti-HBc se pozitivează și în exacerbările severe, deci nu susține singur caracterul acut. 2 — b, c, d, e. Reactivarea apare și în infecția ocultă, mai ales sub rituximab. 3 — b, c, d. La pacientul cirotic tratamentul nu se întrerupe, indiferent de durata viremiei nedetectabile.

Caz 4- Hepatită cronică cu VHB și VHD la un pacient etichetat drept purtător inactiv

Prezentare

Bărbat de 34 de ani, cunoscut cu AgHBs pozitiv de doisprezece ani, descoperit la o donare de sânge și urmărit intermitent ca purtător inactiv, pe baza unui ADN-VHB constant sub 2.000 UI/ml. Se prezintă pentru astenie și pentru transaminaze crescute la ultimele trei controale, interpretate până acum ca fiind fără legătură cu infecția cu VHB. Mama este AgHBs pozitivă, ceea ce face probabilă transmiterea verticală. Are un tatuaj efectuat la 19 ani într-un studio nesupravegheat sanitar. Neagă alcoolul, drogurile injectabile și medicamentele hepatotoxice. Nu a fost testat niciodată pentru VHD.

Examen clinic obiectiv

Afebril, stare generală bună, indice de masă corporală 24, anicteric, fără angioame stelate și fără circulație colaterală. Ficat palpabil la 2 cm sub rebordul costal, cu consistență crescută și margine ascuțită; splină la 3 cm. Fără ascită, fără flapping tremor.

Diagnostic prezumtiv

Citoliza persistentă la un pacient cu AgHBs pozitiv și viremie B mică nu se explică de la sine. Un purtător inactiv veritabil are transaminaze normale, iar splenomegalia adaugă un argument de hipertensiune portală la cineva considerat fără boală hepatică semnificativă. Rămân trei ipoteze: hepatita cronică B AgHBe negativă cu mutantă precore, o cauză non-virală de citoliză și, cea mai probabilă aici, infecția asociată cu VHD, care inhibă replicarea VHB și menține ADN-VHB la valori mici în ciuda unei boli active.

Hepatită cronică cu VHB, boală activă, cu viremie B disproporționat de mică. Suspiciune de infecție asociată cu VHD. Splenomegalie.

Explorări de laborator

Explorări biologice și markeri virali

Parametru	Valoare	Referință / interpretare
ALT / AST	128 / 96 U/L	< 41 / < 40 — citoliză persistentă
GGT / fosfatază alcalină	112 / 138 U/L	< 60 / 40–130 — colestază discretă
Albumină / INR	4,1 g/dl / 1,18	3,5–5,2 / 0,8–1,2 — sinteză păstrată
γ-globuline / trombocite	21,4 % / 94.000 /µl	hipergamaglobulinemie, hipersplenism
AgHBs calitativ / cantitativ	pozitiv / 18.400 UI/ml	infecție cronică cu VHB
AgHBe / anti-HBe / IgG anti-HBc	negativ / pozitiv / pozitiv	seroconversie e, infecție veche
ADN-VHB	310 UI/ml	viremie mică, disproporționată față de citoliză
IgG / IgM anti-VHD	pozitiv / pozitiv	infecție cronică cu VHD, boală foarte activă
ARN-VHD	2,4 × 10□ copii/ml	replicare VHD intensă
Anti-VHC, HIV, ANA, ASMA	negativi	exclud alte cauze de hepatită cronică
FibroScan®	11,2 kPa	fibroză avansată, F3 METAVIR

Ecografia a arătat ficat cu structură neomogenă și contur ușor neregulat, fără noduli, venă portă 13 mm, splină cu ax lung 15,4 cm. Endoscopia digestivă superioară, fără varice esofagiene.

Diagnostic final și diagnostic diferențial

Hepatită cronică cu VHB și VHD, boală activă, fibroză avansată (F3). Hipertensiune portală incipientă cu splenomegalie și trombocitopenie.

Hepatita cronică B cu mutantă precore, prima ipoteză concurentă, s-ar fi însoțit de o viremie mare, nu de 310 UI/ml. Hepatita C se exclude serologic, cea autoimună prin autoanticorpi negativi, iar steatohepatita și hepatita toxică prin anamneză și indice de masă corporală normal. La un pacient tânăr cu fibroză avansată s-au eliminat boala Wilson și deficitul de alfa-1-antitripsină.

Terapie, evoluție și particularitate

S-a inițiat tratament cu Bulevirtida, inhibitor de intrare care blochează receptorul NTCP, este aprobată în Uniunea Europeană pentru hepatita delta compensată. Supravegherea pentru carcinom hepatocelular se face la șase luni. Durata tratamentului poate fi continuata atâta timp cât pacientul are un beneficiu clinic, biologic și virusolog. Se recomanda reevaluarea ADN-VHB la 6 luni iar dacă viremia este > 2000UI/ml trebuie asociat tratament cu analogi nucleotidici.

La 48 de săptămâni ALT s-a normalizat, ARN-VHD a scăzut cu peste două logaritmi— evoluție favorabilă, care nu autorizează însă oprirea tratamentului, pentru că recăderea virologică este regula. Particularitatea cazului stă în întârzierea diagnosticului: doisprezece ani de urmărire ca purtător inactiv, cu o citoliză pusă pe seama altor cauze, când viremia B mică era chiar semnul infecției asociate cu VHD.

Întrebări

1. La un pacient cu AgHBs pozitiv, citoliză persistentă și ADN-VHB sub 2.000 UI/ml: a. diagnosticul este de purtător inactiv; b. este obligatorie testarea pentru VHD; c. viremia mică exclude o boală hepatică activă; d. VHD inhibă frecvent replicarea VHB; e. se recomandă evaluarea stadiului de fibroză.

2. Infecția cu VHD: a. necesită prezența AgHBs pentru infectarea hepatocitului; b. se poate transmite independent de VHB; c. suprainfecția la un purtător cronic de VHB cronicizează în 80–90% din cazuri; d. se previne prin vaccinarea anti-VHB; e. determină cea mai severă formă de hepatită cronică virală.

3. Tratamentul hepatitei cronice cu VHB și VHD: a. se bazează pe analogi nucleozidici; b. se face cu interferon pegylat alfa, cel puțin 48 de săptămâni; c. include bulevirtida ca inhibitor de intrare; d. are ca obiectiv negativarea susținută a ARN-VHD; e. se oprește la normalizarea transaminazelor.

Răspunsuri. 1 — b, d, e. 2 — a, c, d, e; VHD este defectiv și nu se transmite fără AgHBs, motiv pentru care vaccinarea anti-VHB previne și infecția delta. 3 — b, c, d; analogii nucleozidici nu acționează asupra VHD, iar normalizarea transaminazelor nu este criteriu de oprire.

Bibliografie:

1. Streinu-Cercel A, Aramă V, Calistru PI, editors. Boli infecțioase: curs pentru studenți și medici rezidenți. Vol. 1 . București: Editura Universitară „Carol Davila"; 2019.
2. Blaser MJ, Cohen JI, Holland SM, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025.
3. Feather A, Randall D, Waterhouse M. Kumar și Clark Medicină clinică. Vol. 1. Ed. a 10-a aniversară. Azamfirei L, Buzoianu AD, Gheonea DI, coordonatorii ediției în limba română. București: Editura Hipocrate; 2021.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2025;83:502–583.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. J Hepatol. 2020;73:1170–1218.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. J Hepatol. 2023;79:433–460.
7. World Health Organization. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Geneva: WHO; 2024.
8. World Health Organization. Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015. Wkly Epidemiol Rec. 2015;90:185–200.
9. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 2018;67(RR-1):1–31.
10. Ministerul Sănătății. Programul Național de Vaccinare: calendarul național de vaccinare [Internet]. București: Ministerul Sănătății; 2026

.

CAPITOLUL 5
BOALA DIAREICĂ ACUTĂ DE ETIOLOGIE INFECȚIOASĂ

Ş.L. dr. Talida-Georgiana Novăcescu

5.1. Definiție, terminologie

Diareea desemnează emisia a **cel puțin trei scaune neformate în interval de 24 de ore** ori sporirea numărului de emisii cu diminuarea concomitentă a consistenței lor față de tranzitul obișnuit al pacientului. La sugar și la copilul mic, se definește prin modificarea consistenței scaunului prin raportare la normalul specific vârstei, întrucât sugarul alimentat exclusiv natural poate elimina fiziologic scaune semilichide și frecvente, lipsite de semnificație patologică. Criteriul ponderal — un debit fecal ce depășește 200 g/24 h la adult — prezintă utilitate preponderent în cercetarea clinică.

Durata evoluției separă trei entități cu semnificație etiologică și terapeutică diferită. **Diareea acută**, cu durată sub 14 zile, este în majoritatea situațiilor de natură infecțioasă și are caracter autolimitat. **Diareea persistentă**, cu durată cuprinsă între 14 și 29 de zile, orientează către o parazitoză, către o infecție bacteriană trenantă sau către o suferință postinfecțioasă a mucoasei. **Diareea cronică**, cu durată de cel puțin 30 de zile, ridică în primul rând problema diagnosticului diferențial cu bolile inflamatorii intestinale, sindromul de intestin iritabil, sindroamele de malabsorbție, neoplaziile digestive și endocrinopatiile, fără a exclude însă o etiologie infecțioasă, îndeosebi la gazda imunocompromisă.

Boala diareică acută se definește, așadar, prin **creșterea volumului, a fluidității și a frecvenței emisiilor fecale**, cu modificarea aspectului macroscopic — apos, mucos, purulent, grunjos, muco-pio-sanguinolent sau steatoreic. Tabloul se completează, de regulă, cu manifestări digestive de însoțire — durere abdominală, greață, vărsături, borborisme, meteorism, tenesme — și cu răsunet general: adinamie, inapetență, sindrom febril.

O a doua sistematizare, cu valoare în formularea diagnosticului, are drept criteriu **segmentul digestiv predominant interesat**. Se individualizează astfel *gastritele acute*, dominate de greață, vărsături și epigastralgii; *gastroenteritele acute*, în care acestora li se adaugă

diareea și durerea colicativă difuză; *gastroenterocolitele acute*, în care participarea colonică se exprimă prin tenesme și scaune mucosanguinolente; și *enterocolitele acute*, cu absența manifestărilor gastrice.

Substratul fiziopatologic al pierderilor hidroelectrolitice este plurifactorial. Intervin patru mecanisme: **sporirea conținutului hidric intraluminal** prin constituirea unui exsudat inflamator, **diminuarea absorbției** consecutivă accelerării tranzitului și scurtării timpului de contact cu mucoasa, **reducerea aportului** prin vărsături și inapetență, precum și **amplificarea pierderilor extradigestive** prin febră și polipnee. Însumarea acestor mecanisme explică instalarea rapidă a deshidratării chiar în condițiile unui număr aparent modest de emisii fecale.

În practica clinică se recurge frecvent la o terminologie sindromică ce orientează prompt raționamentul diagnostic. *Toxiinfecția alimentară* presupune îmbolnăvirea concomitentă a mai multor persoane care au consumat același aliment, cu perioadă de incubație scurtă. *Sindromul dizenteric* reunește emisiile fecale reduse cantitativ, cu mucus, puroi și sânge, însoțite de tenesme și colici, și traduce o suferință inflamatorie colonică. *Sindromul holeriform* desemnează scaunele apoase, profuze, cu aspect „în zeamă de orez”, afebrile, cu deshidratare de instalare rapidă și severă.

5.2. Căi de transmitere și factori de risc

Transmiterea se realizează pe cale fecal-orală, direct interuman sau indirect, prin apă și alimente contaminate, prin mâini, obiecte și suprafețe. Doza infectantă variază și explică diferențele de contagiozitate: 10–100 de microorganisme sunt suficiente pentru Shigella, Escherichia coli producător de toxină Shiga, Entamoeba histolytica și norovirus, în timp ce pentru Vibrio cholerae ori Escherichia coli enterotoxigen sunt necesare 10□–10□ microorganisme, ceea ce presupune multiplicarea prealabilă în aliment sau în apă.

Factorii de risc pentru evoluția severă cuprind vârstele extreme, malnutriția protein-calorică, carențele de zinc și de vitamina A, imunodepresia de orice natură, hipoclorhidria — postgastrectomie sau iatrogenă, prin administrare cronică de inhibitori ai pompei de protoni —, aclorhidria, tulburările de motilitate intestinală, precum și expunerile profesionale ori comportamentale.

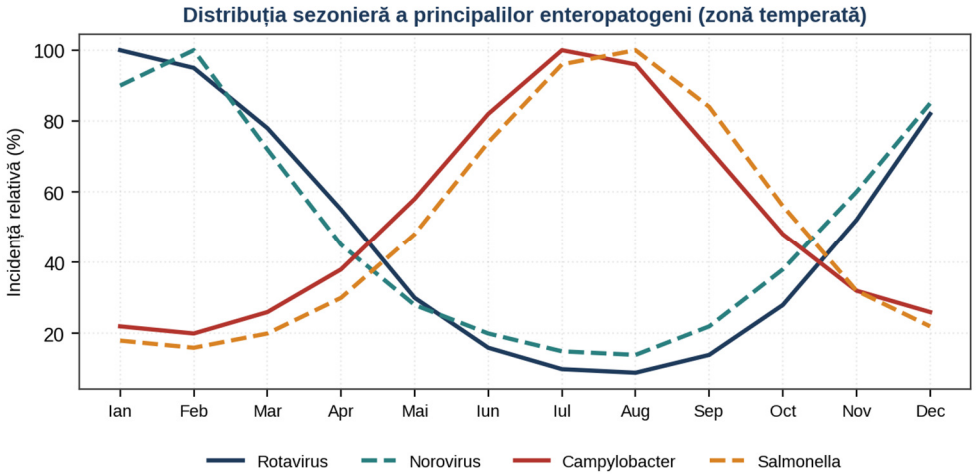


Figura 1. Distribuția sezonieră a principalilor enteropatogeni în zonele temperate.

Sezonalitatea constituie un reper etiologic de primă orientare: infecțiile virale predomină în lunile reci, definind „sezonul de iarnă" al rotavirusului și al norovirusului, în timp ce infecțiile cu *Campylobacter* și *Salmonella* ating maximul în anotimpul cald, când condițiile de conservare a alimentelor sunt mai precare, iar consumul în aer liber este mai frecvent.

În România, bolile diareice acute rămân o cauză importantă de morbiditate, cu precădere la copilul mic și în sezonul cald, iar toxiinfecțiile alimentare generează anual focare raportate direcțiilor de sănătate publică. Determinanții locali sunt cei clasici: accesul inegal la apă potabilă și la canalizare în mediul rural, deficiențele de conservare a alimentelor, precum și absența vaccinării antirotavirus din programul național de imunizare, situație care menține o povară semnificativă a gastroenteritelor severe la sugar și la copilul mic.

Corelație practică. Contextul epidemiologic — sezon, deplasări, alimente consumate, colectivitate, spitalizare, expunere recentă la antibiotice — restrânge lista etiologică mai eficient decât aspectul macroscopic al emisiilor fecale și trebuie documentat sistematic la orice pacient cu diaree acută

5.3. Etiologie

Agenții etiologici ai bolii diareice acute se repartizează în virusuri, bacterii și paraziți, la care se adaugă toxinele preformate în aliment, responsabile de sindroame cu debut foarte precoce. În practica

statelor dezvoltate **etiologia virală este net preponderentă**, revenindu-i 60–70 % din episoadele de gastroenterită acută comunitară, în timp ce bacteriile domină în formele inflamatorii, în diareea călătorului și în regiunile cu sanitație precară.

Tabelul 1. Principalii agenți etiologici ai bolii diareice acute infecțioase.

Categorie	Agenți	Particularități clinico-epidemiologice
Virusuri	Rotavirus (grup A), norovirus (GI, GII), sapovirus, adenovirus enteric (40, 41), astrovirus	Diaree apoasă, vărsături proeminente, febră moderată; predominanță în sezonul rece; rotavirusul afectează electiv sugarul de 6–24 de luni, norovirusul generează focare explozive la toate vârstele
Bacterii entero-toxigene	Vibrio cholerae O1/O139, E. coli enterotoxigen (ETEC), Aeromonas, Plesiomonas	Diaree apoasă profuză, afebrilă, cu deshidratare rapidă; ETEC constituie agentul clasic al diareei călătorului
Bacterii invazive	Shigella spp., Salmonella non-tifoidică, Campylobacter jejuni/coli, Yersinia enterocolitica, E. coli enteroinvaziv	Sindrom febril, scaune sanguinolente, tenesme; Campylobacter este bacteria enterică cel mai frecvent izolată în Europa
Bacterii citotoxice	E. coli producător de toxină Shiga (STEC/EHEC, inclusiv O157:H7), Clostridioides difficile	Colită hemoragică, cu risc de sindrom hemolitic-uremic, respectiv de megacolon toxic
Bacterii cu expresie sistemică	Salmonella Typhi și Paratyphi, Yersinia spp.	Febră enterică: sindrom febril prelungit, bradicardie relativă, hepatosplenomegalie; diareea poate lipsi
Toxine preformate	Staphylococcus aureus, Bacillus cereus (formă emetizantă), Clostridium botulinum	Incubație de 1–6 ore, simptomatologie emetizantă dominantă, evoluție de câteva ore, afebrilitate
Paraziți	Giardia duodenalis, Cryptosporidium spp., Entamoeba histolytica, Cyclospora cayetanensis, Cystoisospora belli	Incubație prelungită, evoluție trenantă sau recurentă; Cryptosporidium rezistă clorinării uzuale, generând focare hidrice; E. histolytica poate determina abces hepatic amoebian
Etiologii de urmărit în contexte particulare	Vibrio parahaemolyticus, Listeria monocytogenes, Tropheryma whipplei, microsporidii	Consum de fructe de mare, sarcină, imunodepresie profundă

La pacientul infectat cu HIV, cu limfocite T CD4 sub 100/mm³, spectrul etiologic se lărgește considerabil, cuprinzând *Cryptosporidium*, *Cystoisospora belli*, *Cyclospora*, microsporidiile, complexul *Mycobacterium avium*, citomegalovirusul și *Salmonella* non-tifoidică cu bacteriemii recurente. La pacientul neutropenic și la pacientul transplantat se impun în discuție colita neutropenică, boala grefă-contra-gazdă cu localizare intestinală și colita cu citomegalovirus.

5.4. Patologie și fiziopatologie

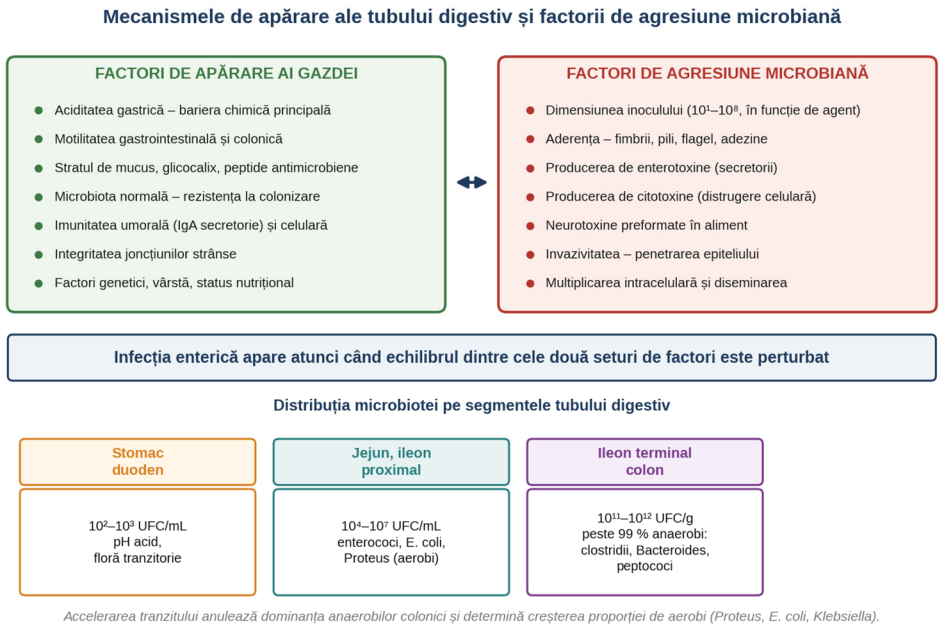


Figura 2. Echilibrul dintre factorii de apărare ai gazdei și factorii de agresiune microbiană; distribuția microbiotei pe segmente.

5.4.1. Clasificarea patogenică a diareelor infecțioase

Din punct de vedere patogenic se individualizează trei categorii, fiecare cu un corespondent clinic caracteristic.

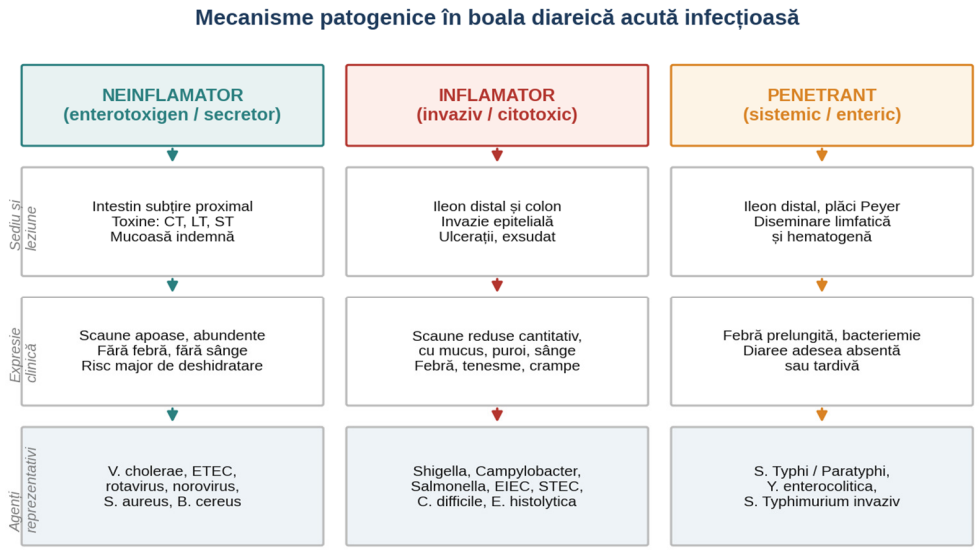


Figura 3. Cele trei mecanisme patogenice majore și corespondentul lor clinic.

a) Mecanismul neinflamator (enterotoxigen, secretor)

Agentul patogen colonizează intestinul subțire proximal fără a invada mucoasa și elaborează enterotoxine care perturbă transportul hidroelectrolitic. Prototipul este reprezentat de *Vibrio cholerae*. Virusurile enterice induc diaree printr-un mecanism mixt. Rotavirusul infectează enterocitele mature de la nivelul vârfului vilozitar, determinând scurtarea vilozităților și pierderea dizaharidazelor de la marginea în perie, cu apariția unei componente osmotice prin malabsorbția lactozei. Proteina nestructurală **NSP4** se comportă ca o enterotoxină virală, mobilizând calciul intracitoplasmatic și stimulând secreția de clor, iar stimularea sistemului nervos enteric contribuie la accelerarea tranzitului.

b) Mecanismul inflamator (invaziv şi citotoxic)

Agentul patogen invadează epiteliul ileonului distal și al colonului ori elaborează citotoxine cu efect litic asupra enterocitelor. *Shigella* pătrunde prin celulele M ale plăcilor Peyer, este fagocitată de macrofage pe care le orientează spre apoptoză, invadează ulterior enterocitele pe versant bazolateral și difuzează intracelular prin polimerizarea actinei. Rezultă o colită cu ulcerații superficiale, exsudat inflamator și hemoragie, exprimată clinic prin sindrom dizenteric. *Campylobacter jejuni* și *Salmonella* non-tifoidică recurg la mecanisme de invazie parțial similare, cu sisteme de secreție de tip III care translocă efectori în citoplasma celulei-gazdă.

E. coli producător de toxină Shiga constituie o entitate aparte. Bacteria nu invadează mucoasa, ci aderă la enterocite prin leziuni de tip „attaching and effacing” și eliberează toxina Shiga, care se fixează pe receptorul globotriaozilceramid Gb3, inhibă subunitatea ribozomală 60S și suprimă sinteza proteică, cu moarte celulară consecutivă. Absorbită sistemic, aceeași toxină lezează endoteliul glomerular bogat în Gb3 și declanșează sindromul hemolitic-uremic.

Clostridioides difficile elaborează toxinele A și B, care glucozilează și inactivează proteinele Rho, Rac și Cdc42, cu dezorganizarea citoscheletului de actină, pierderea joncțiunilor strânse, apoptoză și răspuns inflamator intens, exprimat morfologic prin pseudomembrane. Tulpina hipervirulentă NAP1/BI/027 elaborează suplimentar toxina binară CDT și prezintă o deleție a genei reglatoare *tcdC*, cu hiperproducție toxinică consecutivă.

c) Mecanismul penetrant (sistemic)

Salmonella Typhi traversează epiteliul intestinal, este preluată de macrofagele plăcilor Peyer în interiorul cărora supraviețuiește și se multiplică, ulterior diseminând pe cale limfatică și hematogenă. Tabloul clinic este dominat de manifestările sistemice ale febrei enterice, diareea fiind adesea absentă în prima săptămână de evoluție ori substituită de constipație.

Tabelul 2. Principalele toxine implicate în boala diareică acută și mecanismul lor de acțiune.

Toxină	Agent	Mecanism molecular	Consecință clinică
Toxina holerică (CT)	V. cholerae	ADP-ribozilarea Gsα → ↑ AMPc → activarea CFTR	Diaree apoasă profuză, „în zeamă de orez”
Toxina termolabilă (LT)	ETEC	Mecanism identic celui al toxinei holerice, de intensitate inferioară	Diareea călătorului
Toxina termostabilă (ST)	ETEC	Activarea guanilat-ciclazei → ↑ GMPc	Diaree apoasă
Toxina Shiga 1 și 2	STEC, S. dysenteriae tip 1	Fixare pe Gb3, inhibarea subunității ribozomale 60S	Colită hemoragică, sindrom hemolitic-uremic
Toxinele A și B	C. difficile	Glucozilarea proteinelor Rho/Rac/Cdc42	Colită pseudomembranoasă, megacolon toxic
NSP4	Rotavirus	Enterotoxină virală, mobilizarea Ca^{2+} intracelular	Diaree secretorie și osmotică la sugar
Enterotoxine stafilococice	S. aureus	Superantigene, stimulare vagală aferentă	Simptomatologie emetizantă la 1–6 ore de la ingestie
Cereulida	B. cereus	Toxină emetizantă preformată, termostabilă	Vărsături consecutive consumului de orez reîncălzit

Corelație clinică. Mecanismul patogenic condiționează conduita diagnostică și terapeutică. Diareea secretorie evoluează cu mucoasă indemnă și se traduce prin pierderi hidroelectrolitice, deshidratare și acidoză metabolică prin depleție de bicarbonat, corectate prin rehidratare. Diareea inflamatorie, consecință a invaziei epiteliale și a citolizei enterocitare, impune documentarea etiologică — coprocultură cu antibiogramă, panel multiplex PCR, testare pentru toxina Shiga, hemoculturi la pacientul febril —, antibioterapia fiind indicată în funcție de agentul izolat și contraindicată în infecția cu STEC.

5.5. Tabloul clinic

5.5.1. Evaluarea inițială

Anamneza trebuie să elucideze sistematic momentul instalării și modalitatea evolutivă a diareei, numărul și aspectul emisiilor fecale, prezența sângelui, a mucusului sau a puroiului, precum și asocierea sindromului febril, a vărsăturilor, a durerii abdominale și a tenesmelor. Se documentează ulterior contextul: alimentele consumate în zilele precedente și, cu deosebire, mesele luate în comun cu persoane care au dezvoltat simptomatologie similară; consumul de apă din surse nesigure sau de lapte nepasteurizat; deplasările recente și destinația acestora; expunerea la animale, îndeosebi la reptile, păsări și animale de fermă; apartenența la o colectivitate; spitalizarea recentă sau expunerea la antibiotice în ultimele trei luni; existența unei imunodepresii; comportamentul sexual.

Criteriile epidemiologice se rezumă la trei interogații care trebuie formulate la fiecare pacient: este vorba despre un caz izolat ori despre un focar colectiv de îmbolnăvire? A existat o deplasare într-o arie cu endemie diareică? Poate fi identificat un aliment sau o sursă hidrică incriminabilă? Sursa de infecție poate fi umană — bolnavul, convalescentul sau purtătorul aparent sănătos — ori extraumană: apă, alimente, suprafețe contaminate, rezervoare animale. Transmiterea este preponderent digestivă și indirectă, prin consum de apă ori de alimente contaminate, cel mai frecvent de origine animală, dar poate fi și directă, interumană, prin mâini și obiecte folosite în comun, ori mediată de vectori mecanici — muște, gândaci, rozătoare. Igiena individuală și alimentară, aglomerările populaționale și calamitățile naturale constituie determinanții majori ai riscului.

Examenul obiectiv urmărește prioritar semnele de gravitate: starea de conștiență, semnele de deshidratare și de hipoperfuzie, temperatura, frecvența cardiacă și tensiunea arterială măsurate în clino- și în ortostatism, aspectul abdomenului — distensie, apărare musculară, abolirea zgomotelor hidroaerice, sugestive pentru ileus ori pentru megacolon toxic. Inspecția scaunului rămâne o etapă simplă și informativă. **Examinarea regiunii anale și tușeul rectal se impun în diareile sanguinolente și trenante**, permițând identificarea hemoroizilor interni sau externi, a tromboflebitei hemoroidale, a fisurilor anale, a supurațiilor perianale ori a unei formațiuni tumorale rectale, elemente care pot explica sau complica tabloul.

Perioada de incubație deține o valoare orientativă considerabilă. Debutul la 1–6 ore postprandial, cu simptomatologie emetizantă

dominantă și în absența febrei, pledează pentru o toxină preformată — stafilococică sau cereulidă. Un interval de 8–16 ore sugerează *Clostridium perfringens* ori forma diareică a *Bacillus cereus*. Un interval de 16–72 de ore este compatibil cu majoritatea infecțiilor virale și bacteriene.

Tabelul 3. Corelația dintre perioada de incubație, simptomatologie și sursa alimentară.

Perioada de incubație și germenul	Simptome dominante	Surse alimentare frecvente
1–6 ore — Staphylococcus aureus	Greață, vărsături, diaree	Șuncă, carne de pasăre, salată de cartofi sau cu ou și maioneză, produse cu frișcă
1–6 ore — Bacillus cereus (formă emetizantă)	Greață, vărsături, diaree	Orez prăjit, reîncălzit
8–16 ore — Clostridium perfringens	Crampe abdominale, diaree; vărsăturile sunt rare	Carne de vită, carne de pasăre, leguminoase, sosuri
8–16 ore — Bacillus cereus (formă diareică)	Crampe abdominale, diaree; vărsăturile sunt rare	Carne, legume, fasole uscată, cereale
> 16 ore — Vibrio cholerae	Diaree apoasă profuză	Fructe de mare, apă contaminată
> 16 ore — E. coli enterotoxigen	Diaree apoasă	Salată, brânză, carne, apă
> 16 ore — E. coli enterohemoragic	Diaree sanguinolentă	Carne tocată de vită, preparate la grătar, mezeluri, lapte nepasteurizat, legume crude, suc de mere
> 16 ore — Salmonella spp.	Diaree inflamatorie, febră	Carne de vită și de pasăre, ouă, produse lactate
> 16 ore — Campylobacter jejuni	Diaree inflamatorie	Carne de pasăre, lapte nepasteurizat
> 16 ore — Shigella spp.	Dizenterie	Salată de cartofi sau de ou, salată verde, legume crude

5.5.2. Sindroame clinice

Tabelul 4. Sindroame clinice în boala diareică acută și orientarea etiologică.

Sindrom	Caracteristici clinice	Agenți sugerați	Conduită
Diaree apoasă acută	Emisii lichide abundente, fără sânge, febră absentă sau moderată, vărsături	Rotavirus, norovirus, ETEC, V. cholerae, Cryptosporidium	Rehidratare; coprocultură, determinare coproatigeni rotavirus, adenovirus, panel multiplex PCR
Sindrom dizenteric	Emisii reduse și frecvente, cu mucus, puroi și sânge, tenesme, colici, febră	Shigella, Campylobacter, Salmonella, EIEC, E. histolytica	Coprocultură cu antibiogramă și panel multiplex PCR hemoculturi la pacientul febril; antibioterapie selectivă
Colită hemoragică	Crampe intense, scaune net sanguinolente, frecvent în absența febrei	STEC/EHEC O157:H7 și non-O157	Testare pentru toxina Shiga; antibioticele și antiperistalticele sunt contraindicate
Sindrom emetizant	Vărsături la 1–6 ore postprandial, diaree modestă, afebrilitate	S. aureus, B. cereus emetizant	Terapie simptomatică; remisiune în câteva ore
Febră enterică	Sindrom febril prelungit, cefalee, bradicardie relativă, splenomegalie, pete lenticulare	S. Typhi, S. Paratyphi	Hemoculturi; antibioterapie sistemică obligatorie
Diaree nosocomială	Debut după ≥ 3 zile de spitalizare, antecedente de antibioterapie	C. difficile	Determinarea toxinelor A/B C.Difficile, coprocultura standard este neinformativă
Diaree persistentă	Durată > 14 zile, scădere ponderală, meteorism, steatoree	Giardia, Cryptosporidium, Cyclospora, deficit secundar de lactază	Examen coproparazitologic pe 3 probe, antigene Giardia și Cryptosporidium; reevaluarea diagnosticului

5.5.3. Examinarea scaunului

Inspecția directă a materiilor fecale constituie o etapă de semiologie clasică, adeseori neglijată, dar care își păstrează valoarea orientativă. La sugar se impune cunoașterea prealabilă a normalului: în primele patru luni de viață, copilul alimentat exclusiv natural elimină 2–7 scaune zilnic, galben-aurii și acide, cu pH în jur de 5, în timp ce copilul alimentat cu formulă pe bază de lapte de vacă prezintă 2–4 emisii păstoase, cu pH alcalin. Ulterior consistența se accentuează progresiv, iar după vârsta de un an aspectul se apropie de cel al adultului.



Figura 4. Aspectul scaunului și orientarea etiologică pe care o sugerează.

Se reține câteva corelații consacrate. Emisia **lichidă, voluminoasă și fetidă** sugerează o toxiinfecție alimentară. Aspectul **tulbure, albicios, „în zeamă de orez”**, în cantitate mare și indolor, este caracteristic holerei. Emisia **voluminoasă, verzuie, „în piure de mazăre”** orientează către salmoneloză. Scaunul **muco-pio-sanguinolent, afecaloid, redus cantitativ și însoțit de tenesme rectale** definește sindromul dizenteric. Aspectul **păstos, grăsos și fetid, cu flatulență marcată**, evocă giardioza sau un sindrom de malabsorbție.

5.5.4. Evaluarea stării de hidratare

Deshidratarea reprezintă principalul determinant al prognosticului imediat și trebuie cuantificată anterior oricărei preocupări etiologice. La copil, cei mai fideli parametri izolați sunt **prelungirea timpului de reumplere capilară, diminuarea turgorului cutanat și modificarea pattern-ului respirator** prin acidoză metabolică. Niciun semn izolat nu este suficient; asocierea mai multor elemente sporește

semnificativ acuratețea. Scăderea ponderală acută, raportată la greutatea anterioară îmbolnăvirii, rămâne standardul de referință.

Tabelul 5. Evaluarea clinică a gradului de deshidratare.

Parametru	**Fără / minimă (< 3 % adult, < 5 % copil)**	**Moderată (3–6 % adult, 5–9 % copil)**	**Severă (> 6 % adult, ≥ 10 % copil)**
Stare generală	Alertă, normală	Neliniștit, iritabil	Letargic, obnubilat, comatos
Sete	Absentă sau discretă	Intensă, bea cu aviditate	Bea cu dificultate sau refuză lichidele
Ochi	Normali	Discret înfundați	Profund înfundați, fără lacrimi
Mucoase	Umede	Uscate	Intens uscate, „pergamentoase”
Pliu cutanat	Revine imediat	Revine în mai puțin de 2 secunde	Revine în peste 2 secunde
Puls	Normal	Tahicardic, de amplitudine redusă	Filiform sau imperceptibil
Tensiune arterială	Normală	Normală, cu hipotensiune ortostatică	Hipotensiune, șoc
Reumplere capilară	Sub 2 secunde	2–3 secunde	Peste 3 secunde, extremități reci, marmorate
Diureză	Normală	Redusă, urini concentrate	Oligurie sau anurie peste 6 ore
Respirație	Normală	Discret accelerată	Amplă, de tip Kussmaul (acidoză)

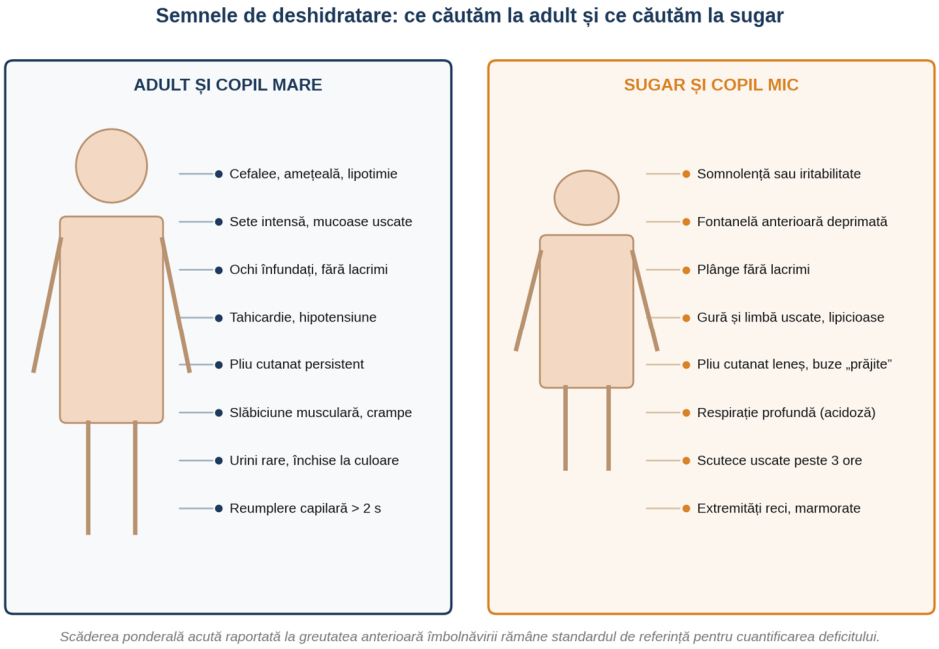


Figura 5. Semnele de deshidratare la adult și la sugar; elementele de urmărit diferă substanțial în funcție de vârstă.

Gradarea clasică. Școala românească utilizează frecvent o gradare pe trei trepte raportată la greutatea corporală: deshidratare ușoară (≈ 5 %) — sete, xerostomie, tegumente și mucoase uscate, sudorație și diureză diminuate, discretă scădere ponderală, tensiune arterială normală; deshidratare moderată (≈ 8 %) — sete intensă, hipotensiune ortostatică, pliu cutanat persistent, enoftalmie, deprimarea fontanelei la sugar, crampe musculare, tahicardie, fără alterarea conștienței; deshidratare severă (10–11 %)%) — letargie, obnubilare, puls slab perceptibil, hipotensiune, șoc. Pragurile diferă discret de cele consemnate în tabelul anterior, conduita terapeutică pe care o impun fiind însă identică.

5.6. Forme etiologice particulare

5.6.1. Infecțiile virale

Tabelul 6. Cauzele virale ale gastroenteritelor la om (adaptat după Harrison, ed. a 21-a).

Virusul	Familia	Genomul	Grupa de vârstă cu risc	Severitate clinică	Teste de depistare
Rotavirus de grup A	Reoviridae	ARN dublu catenar, segmentat	Copii sub 5 ani	+++	Microscopie electronică, imunotest enzimatic (comercial), PAGE, RT-PCR
Norovirus	Caliciviridae	ARN monocatenar cu polaritate pozitivă	Toate vârstele	++	Microscopie electronică, imunotest enzimatic, RT-PCR
Sapovirus	Caliciviridae	ARN monocatenar cu polaritate pozitivă	Copii sub 5 ani	+	Microscopie electronică, imunotest enzimatic, RT-PCR
Astrovirus	Astroviridae	ARN monocatenar cu polaritate pozitivă	Copii sub 5 ani	+	Microscopie electronică, imunotest enzimatic, RT-PCR
Adenovirus (tipurile 40 și 41)	Adenoviridae	ADN dublu catenar	Copii sub 5 ani	+ / ++	Microscopie electronică, imunotest enzimatic (comercial), PCR

Rotavirusul rămâne, în absența vaccinării, principala cauză de gastroenterită severă la copilul între 6 și 24 de luni. După o incubație de 1–3 zile, debutul este marcat de febră și vărsături, urmate la câteva ore de diaree apoasă profuză, cu durată de 5–7 zile. Riscul de deshidratare este maxim, prin cumularea pierderilor digestive

superioare și inferioare. Confirmarea se obține prin detecția antigenului în materiile fecale sau prin amplificare genică. Nu există terapie etiologică, managementul fiind exclusiv suportiv.

Norovirusul interesează toate grupele de vârstă și constituie principala cauză de focare de gastroenterită în colectivități. Incubația este de 12–48 de ore, tabloul este dominat de vărsături în jet, colici și diaree apoasă, iar evoluția este scurtă, de 24–72 de ore. Excreția virală se prelungește însă două-trei săptămâni după remisiunea clinică, ceea ce explică persistența focarelor. Rezistența la dezinfectantele alcoolice uzuale impune spălarea mâinilor cu apă și săpun și dezinfecția suprafețelor cu soluții clorigene.
Adenovirusurile enterice — serotipurile 40 și 41 — determină o diaree cu evoluție mai prelungită, de 5–12 zile, la copilul mic, în timp ce **astrovirusurile** și **sapovirusurile** produc, de regulă, forme ușoare.

5.6.2. Holera

Holera, determinată de *Vibrio cholerae* serogrupurile O1 și O139, rămâne o problemă majoră de sănătate publică în contextul conflictelor armate, al dezastrelor naturale și al taberelor de refugiați. Aproximativ 75 % dintre subiecții infectați rămân asimptomatici, continuând însă să excrete vibrionul. Forma severă, *cholera gravis*, se manifestă prin emisii apoase indolore, cu aspect de zeamă de orez, în cantitate ce poate depăși un litru pe oră, vărsături, crampe musculare secundare hipopotasemiei și instalarea șocului hipovolemic în câteva ore. Letalitatea formelor netratate depășește 50 %, dar scade sub 1 % printr-o rehidratare corectă și promptă.
Terapia este în primul rând volemică, cu soluție Ringer lactat administrată în cantități ghidate de pierderi. Antibioterapia are rol adjuvant, scurtând durata diareei și a excreției de vibrioni: doxiciclină 300 mg în doză unică la adult, azitromicină 1 g în doză unică la gravidă și la copil. Vaccinurile orale inactivate contribuie la controlul epidemiilor.

5.6.3. Shigeloza

Shigella constituie prototipul agentului dizenteric. Doza infectantă extrem de redusă, de 10–100 de bacterii, explică transmiterea interumană directă și frecvența focarelor în creșe, școli și instituții. Evoluția este bifazică: o fază inițială de diaree apoasă, urmată la 1–2

zile de sindromul dizenteric propriu-zis, cu emisii reduse, frecvente, cu mucus și sânge, tenesme intense și febră. La copil pot surveni convulsii febrile, iar *S. dysenteriae* tip 1 poate determina sindrom hemolitic-uremic prin producerea de toxină Shiga. Antibioterapia este indicată, scurtează evoluția și reduce transmiterea; se preferă azitromicina sau ciprofloxacina, cu adaptare la antibiogramă, având în vedere extinderea tulpinilor multirezistente și a celor cu rezistență la fluorochinolone.

5.6.4. Salmoneloza non-tifoidică

Sursele consacrate sunt ouăle (în special cele de rață), carnea de pasăre insuficient prelucrată termic, laptele nepasteurizat și contactul cu reptile. După o incubație de 6–72 de ore survin febră, colici și diaree, uneori cu sânge, evoluția fiind de regulă autolimitată în 4–7 zile. **Antibioterapia este indicată în special la** sugarii sub trei luni, la persoanele peste 50 de ani cu ateroscleroză, la imunodeprimați, la pacienții cu hemoglobinopatii, proteze vasculare sau valvulare și în formele bacteriemice, dat fiind riscul de localizări secundare — endocardită, anevrism micotic, osteomielită.

5.6.5. Campilobacterioza

Campylobacter jejuni este cea mai frecvent raportată cauză bacteriană de gastroenterită în Uniunea Europeană. Transmiterea se realizează prin carne de pasăre insuficient prelucrată termic, lapte nepasteurizat și apă contaminată. Tabloul asociază un prodrom pseudogripal, ulterior dureri abdominale intense, uneori cu caracter pseudoapendicular, și emisii frecvent sanguinolente. Complicațiile postinfecțioase sunt caracteristice: **sindromul Guillain-Barré**, prin mimetism molecular între lipooligozaharidul bacterian și gangliozidele nervoase, artrita reactivă și sindromul de colon iritabil postinfecțios. Când se optează pentru tratament, azitromicina reprezintă prima intenție, rezistența la fluorochinolone depășind 60 % în numeroase state europene.

5.6.6. Infecțiile cu Escherichia coli

Sunt individualizate cinci patotipuri majore, cu mecanisme și expresie clinică distincte: enterotoxigen, enteropatogen, enteroinvaziv, enteroagregativ și producător de toxină Shiga. ETEC constituie

principala cauză a diareei călătorului, EPEC interesează sugarul din regiunile cu resurse limitate, EAEC este implicat în diareea persistentă, iar STEC determină colita hemoragică.

Infecția cu STEC impune o atenție deosebită. Sursele sunt carnea de vită insuficient prelucrată termic, laptele nepasteurizat, legumele-frunze și contactul cu rumegătoarele. După 3–4 zile de incubație survin colici abdominale severe și diaree inițial apoasă, care devine net sanguinolentă, tipic **în absența febrei semnificative**. Sindromul hemolitic-uremic complică 5–15 % dintre cazurile pediatrice, la 5–10 zile de la debut, prin triada anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie și insuficiență renală acută.

Atenție. În suspiciunea de infecție cu STEC, antibioticele și antiperistalticele sunt contraindicate, întrucât amplifică eliberarea de toxină Shiga și riscul de sindrom hemolitic-uremic. Orice diaree sanguinolentă afebrilă impune testarea pentru toxina Shiga, inclusiv pentru serotipurile non-O157

5.6.7. Yersinioza

Yersinia enterocolitica se transmite prin carne de porc insuficient prelucrată termic și prin produse lactate. La copilul mare și la adolescent poate mima apendicita acută prin adenită mezenterică și ileită terminală, tablou consacrat sub denumirea de pseudoapendicită yersiniană, iar la adult determină frecvent manifestări postinfecțioase — eritem nodos, artrită reactivă —, cu precădere la purtătorii de HLA-B27. Supraîncărcarea marțială și hemocromatoza favorizează formele septicemice.

5.6.8. Parazitozele intestinale

Giardia duodenalis determină, după o incubație de 1–2 săptămâni, o diaree cu emisii păstoase, urât mirositoare, însoțită de meteorism, flatulență, greață și scădere ponderală, cu evoluție prelungită și posibil sindrom de malabsorbție. Terapia recurge la metronidazol, tinidazol sau nitazoxanidă.

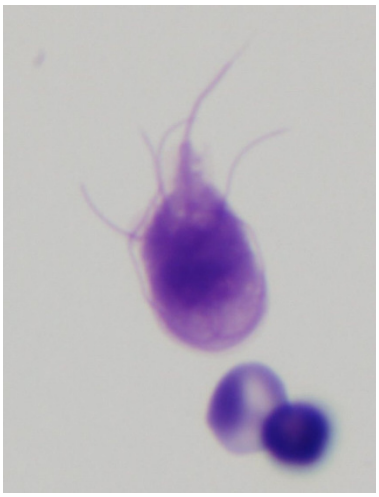


Figura 6. Trofozoit de Giardia duodenalis la examenul microscopic al materiilor fecale.

Cryptosporidium spp. rezistă clorinării uzuale a apei și generează focare hidrice, inclusiv în bazinele de înot. La imunocompetent evoluția este autolimitată, în 1–2 săptămâni; la pacientul cu infecție HIV avansată poate determina o diaree cronică devastatoare, uneori cu interesare biliară. Nitazoxanida are eficiență limitată, elementul terapeutic decisiv fiind reconstituirea imună prin terapie antiretroviralã.

Entamoeba histolytica determină dizenteria amoebiană, cu debut insidios, emisii cu sânge și mucus, dar cu stare generală adeseori conservată și febră modestă. Complicația majoră este abcesul hepatic amoebian, exprimat prin febră, durere în hipocondrul drept și hepatomegalie dureroasă. Terapia asociază metronidazol pentru forma invazivă și un agent luminal — paromomicină ori iodoquinol — pentru eradicarea chisturilor.

Cyclospora cayetanensis se asociază consumului de fructe de pădure și de legume-frunze de import, determinând o diaree prelungită, cu anorexie și fatigabilitate marcată, responsivă la trimetoprim-sulfametoxazol.

5.7. Diagnosticul de laborator

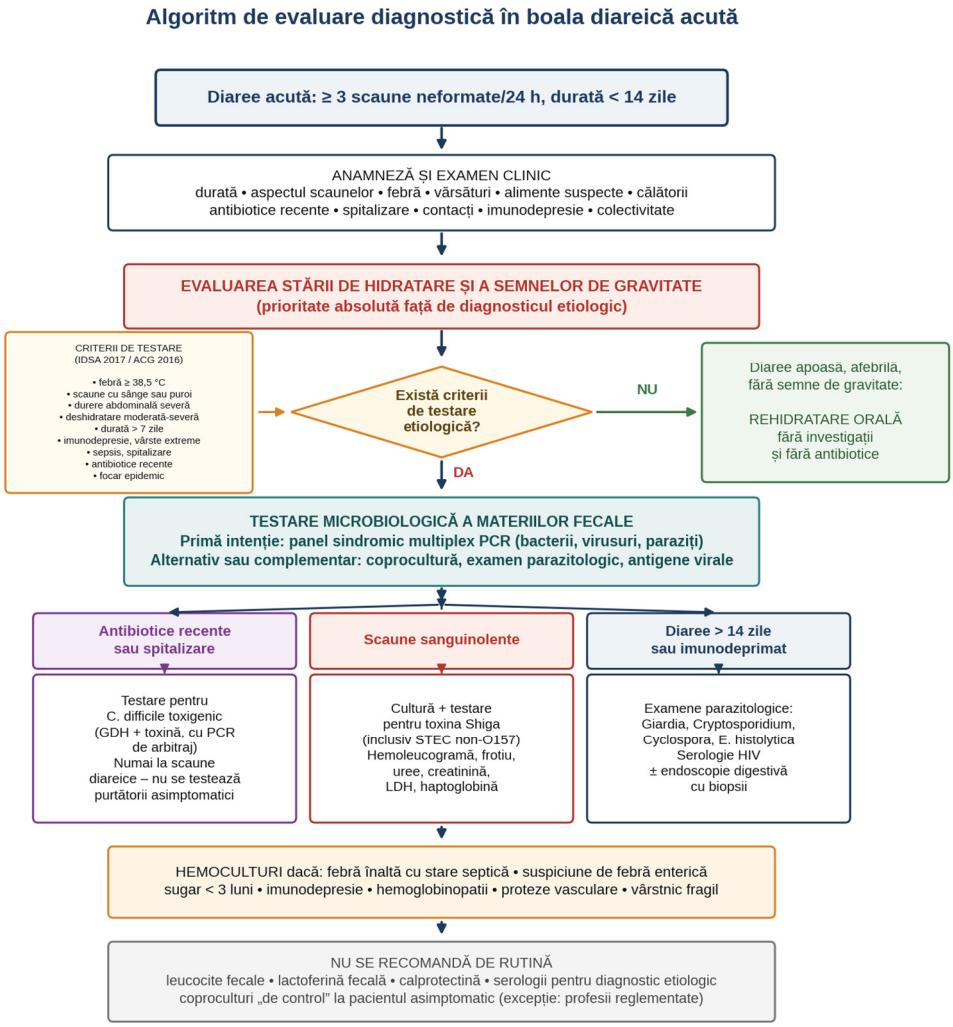


Figura 7. Algoritm de evaluare diagnostică în boala diareică acută.

5.7.1. Metode de diagnostic

Panelurile sindromice multiplex bazate pe amplificare genică au modificat substanțial practica, permițând detecția simultană a 15–22 de patogeni în 1–2 ore, cu sensibilitate net superioară metodelor convenționale. Limitele lor trebuie însă cunoscute: nu diferențiază infecția activă de portaj ori de excreția postinfecțioasă prelungită, identifică frecvent co-infecții a căror semnificație clinică rămâne incertă și nu furnizează izolat pentru antibiogramă ori tulpină pentru tipizare moleculară în investigarea focarelor. În consecință, **rezultatele pozitive pentru bacterii impun efectuarea în paralel a culturii**, atât pentru testarea sensibilității, cât și pentru supravegherea epidemiologică.

Coprocultura rămâne indispensabilă. Contextul clinic trebuie comunicat laboratorului, întrucât mediile uzuale nu permit izolarea *Yersinia*, *Vibrio*, *Campylobacter* ori *E. coli* O157:H7 în absența unei solicitări explicite. **Examenul coproparazitologic** necesită trei probe recoltate în zile diferite pentru a atinge o sensibilitate acceptabilă, fiind progresiv substituit de testele de detecție antigenică sau moleculară pentru *Giardia*, *Cryptosporidium* și *E. histolytica*.

Coprocitograma — examinarea microscopică directă a materiilor fecale — evaluează prezența leucocitelor, a paraziților intestinali și a particulelor alimentare nedigerate; deși nu stabilește etiologia, rămâne o investigație simplă și rapidă, utilă în orientarea inițială. I se pot asocia colorația Sudan pentru evidențierea grăsimilor fecale și colorația cu eozină pentru fibrele musculare nedigerate, ambele orientând către o componentă de maldigestie ori de malabsorbție.

Explorările biologice generale — hemoleucogramă cu formulă leucocitară, ionogramă, echilibru acido-bazic, uree, creatinină, glicemie, transaminaze, proteină C reactivă, viteză de sedimentare — cuantifică răsunetul sistemic și ghidează reechilibrarea.

Hemoculturile se recoltează la pacienții febrili cu stare septică, la sugarii sub trei luni, la imunodeprimați și în suspiciunea de febră enterică. În suspiciunea de infecție cu STEC se monitorizează hemoglobina, numărul trombocitelor, funcția renală, lactat-dehidrogenaza, haptoglobina și frotiul periferic pentru identificarea schizocitelor.

Endoscopia digestivă inferioară nu are indicație în diareea acută necomplicată. Devine utilă în diareea persistentă neelucidată, la pacientul imunodeprimat, în suspiciunea de colită cu citomegalovirus,

în diferențierea de o boală inflamatorie intestinală ori atunci când colita pseudomembranoasă este suspectată, iar testele rămân neconcludente.

Tabelul 7. Metode de diagnostic microbiologic: avantaje și limite.

Metodă	Indicație principală	Avantaje	Limite
Panel sindromic multiplex PCR	Primă intenție în prezența criteriilor de testare	Rapiditate (1–2 ore), sensibilitate ridicată, spectru larg	Nu diferențiază infecția de portaj; nu furnizează antibiogramă; cost ridicat
Coprocultură	Diaree inflamatorie, focare, supraveghere	Izolat disponibil pentru antibiogramă și tipizare	Randament de 2–5 % în testarea nediscriminatorie; 48–72 de ore
Detecție antigenică (rotavirus, adenovirus, Giardia)	Diagnostic rapid la copil	Cost redus, rapiditate, disponibilitate largă	Sensibilitate variabilă, spectru limitat
Toxină A/B C. Difficile	Suspiciunea de infecție cu C. difficile	Algoritm secvențial, cu specificitate bună	Utilizarea izolată a PCR supradiagnostichează portajul
Examen coproparazitologic	Diaree persistentă, expunere epidemiologică	Acoperă un spectru larg de paraziți	Necesită 3 probe; dependent de experiența examinatorului
Hemoculturi	Sindrom febril cu stare septică, febră enterică	Confirmă bacteriemia, orientează terapia	Randament redus în formele necomplicate
Endoscopie cu biopsii	Diaree persistentă neelucidată, imunodepresie	Diagnostic histologic și diferențial	Invazivă; rezervată cazurilor selectate

Erori frecvente. Nu se testează și nu se tratează purtătorii asimptomatici de C. difficile; nu se repetă testarea pentru confirmarea vindecării; leucocitele fecale și calprotectina nu se utilizează pentru stabilirea etiologiei diareei acute

5.8. Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial în boala diareică acută se desfășoară pe două planuri distincte, care nu trebuie confundate. **Primul** vizează diferențierea etiologică în interiorul patologiei infecțioase: pe baza contextului epidemiologic, a perioadei de incubație și a caracterelor emisiilor fecale, clinicianul restrânge lista agenților probabili și stabilește oportunitatea investigației. **Al doilea** urmărește excluderea etiologiilor neinfecțioase și devine prioritar atunci când evoluția nu corespunde așteptărilor, când investigațiile microbiologice sunt repetat negative ori când survin semne de alarmă.

5.8.1. Diagnosticul diferențial etiologic

Trei elemente permit, în majoritatea situațiilor, o orientare etiologică rezonabilă anterior obținerii rezultatelor de laborator: **intervalul dintre expunere și debut**, **caracterele emisiilor fecale** și **prezența ori absența febrei**. Un debut brutal, la câteva ore de la o masă, cu simptomatologie emetizantă dominantă și în absența febrei, indică o toxină preformată. Emisiile apoase, abundente, afebrile, cu deshidratare rapidă, sugerează un mecanism secretor. Emisiile reduse, cu mucus și sânge, însoțite de febră și tenesme, indică o colită invazivă. Emisiile net sanguinolente în absența febrei, cu colici severe, impun considerarea infecției cu STEC până la proba contrarie.

Tabelul 8. Diferențierea clinică între principalele cauze infecțioase de diaree acută.

Element	Diaree apoasă (secretorie)	Toxiinfecție cu toxină preformată	Diaree inflamatorie (dizenterică)	Colită hemoragică (STEC)
Incubație	12–72 de ore	1–6 ore (S. aureus, B. cereus) 8–16 ore (C. perfringens)	1–5 zile	3–4 zile
Emisii fecale	Lichide, abundente, fără sânge	Diaree modestă; simptomatologia emetizantă domină	Reduse, frecvente, cu mucus, puroi și sânge	Inițial apoase, ulterior net sanguinolente
Febră	Absentă sau moderată	Absentă	Prezentă, frecvent peste 38,5 °C	Absentă sau moderată
Durere abdominală	Colici difuze, moderate	Greață, epigastralgii	Colici, tenesme, durere hipogastrică	Colici severe, uneori pseudochirurgicale
Sediul lezional	Intestin subțire proximal	Stomac și intestin subțire	Ileon distal și colon	Colon, predominant drept
Riscul dominant	Deshidratare	Autolimitat, câteva ore	Sepsis, deshidratare, complicații locale	Sindrom hemolitic-uremic
Agenți tipici	Rotavirus, norovirus, ETEC, V. cholerae	S. aureus, B. cereus, C. perfringens	Shigella, Campylobacter, Salmonella, EIEC, E. histolytica	E. coli O157:H7 și non-O157
Conduită	Rehidratare; coprocultură și panel multiplex PCR în prezența criteriilor	Terapie simptomatică	Coprocultură cu antibiogramă, panel multiplex PCR, hemoculturi la pacientul febril; antibioterapie selectivă	Testare pentru toxina Shiga, inclusiv serotipuri non-O157; antibioticele sunt contraindicate

Tabelul 9. Caracteristici diferențiale ale gastroenteritelor virale și bacteriene (adaptat după Harrison, ed. a 21-a).

Caracteristica	Gastroenterită virală	Gastroenterită bacteriană
Distribuție geografică	Incidență similară în statele dezvoltate și în cele în curs de dezvoltare	Frecvență superioară în ariile cu igienă și condiții sanitare precare
Doza infectantă	Redusă (10–100 particule virale) pentru majoritatea agenților	Mare (> 10□ bacterii) pentru *E. coli*, *Salmonella*, *Vibrio*; medie (10^2–10□) pentru *Campylobacter jejuni*; redusă (10–100) pentru *Shigella*
Sezonalitate	În climat temperat, sezonalitate hibernală pentru majoritatea agenților; distribuție anuală uniformă în zonele tropicale	Frecvență superioară vara și în lunile ploioase, îndeosebi în statele în curs de dezvoltare
Perioada de incubație	1–3 zile pentru majoritatea agenților; posibil mai scurtă în cazul norovirusului	1–7 zile pentru agenții comuni (*Campylobacter*, *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*); câteva ore pentru bacteriile cu toxine preformate (*S. aureus*, *B. cereus*)
Rezervor	Predominant uman	Variabil: uman (*Shigella*, *Salmonella*), animal (*Campylobacter*, *Salmonella*, *E. coli*) ori hidric (*Vibrio*)
Febră	Frecventă în infecția cu rotavirus și norovirus; rară pentru ceilalți agenți	Frecventă pentru agenții care determină diaree inflamatorie (*Salmonella*, *Shigella*)
Vărsături	Predominante; pot constitui unica manifestare, îndeosebi la copil	Frecvente în toxiinfecțiile cu toxine preformate; mai rare în celelalte situații
Diaree	Frecventă, nesanguinolentă în cvasitotalitatea cazurilor	Importantă și frecvent sanguinolentă pentru agenții care determină diaree inflamatorie
Durată	1–3 zile pentru norovirus și sapovirus; 2–8 zile pentru celelalte virusuri	1–2 zile pentru bacteriile cu toxine preformate; 2–8 zile pentru majoritatea celorlalte

Caracteristica	Gastroenterită virală	Gastroenterită bacteriană
Diagnostic	În clinică, frecvent diagnostic de excludere; imunotestele enzimatice sunt disponibile comercial pentru rotavirus și adenovirus, identificarea celorlalți agenți fiind limitată la laboratoarele de cercetare și de sănătate publică	Examinarea materiilor fecale pentru leucocite și sânge este utilă în diagnosticul diferențial; coprocultura, uneori pe medii speciale, poate identifica mai mulți patogeni; tehnicile moleculare sunt utile epidemiologic, fără a fi de rutină
Tratament	Terapie de susținere pentru menținerea hidratării și a nutriției; antibioticele și antiperistalticele sunt contraindicate	Hidratarea este suficientă la majoritatea pacienților; antibioticele sunt recomandate în dizenteria cu *Shigella* ori *Vibrio cholerae* și la unii pacienți cu colită cu *Clostridioides difficile*

Se impune semnalarea câtorva situații susceptibile de eroare diagnostică. Febra tifoidă evoluează frecvent **în absența diareei** în prima săptămână, uneori chiar cu constipație, suspiciunea fiind ridicată de sindromul febril prelungit, de bradicardia relativă și de splenomegalie. Infecția cu *Campylobacter* poate mima un abdomen acut chirurgical, la fel ca yersinioza, care determină adenită mezenterică și ileită terminală. Colita cu *C. difficile* poate evolua cu ileus și în absența diareei, distensia abdominală și leucocitoza marcată constituind singurele elemente de orientare. Amoebiaza intestinală se deosebește de shigeloză prin debutul insidios, febra modestă și starea generală relativ conservată.

5.8.2. Diagnosticul diferențial cu afecțiunile neinfecțioase

Deși boala diareică acută recunoaște în majoritatea situațiilor un determinism infecțios, o serie de afecțiuni pot îmbrăca acest tablou și trebuie luate în considerare, îndeosebi atunci când evoluția nu corespunde așteptărilor ori când investigațiile microbiologice rămân repetat negative.

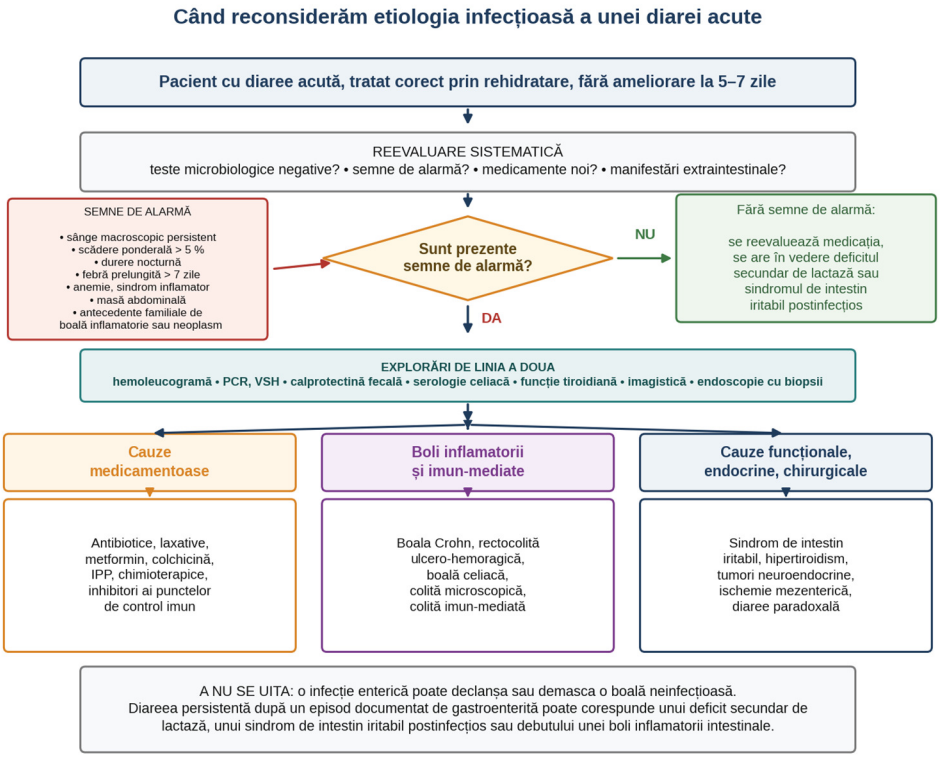


Figura 8. Reevaluarea pacientului cu diaree acută fără răspuns la tratamentul suportiv.

Tabelul 10. Principalele diagnostice diferențiale ale diareei acute.

Categorie	Entități	Elemente de orientare
Etiologii medicamentoase	Antibiotice, laxative, metformin, colchicină, inhibitori ai pompei de protoni, chimioterapice, inhibitori ai punctelor de control imun	Relația temporală cu introducerea medicamentului; remisiune la întrerupere
Boli inflamatorii intestinale	Boala Crohn, rectocolita ulcero-hemoragică	Debut insidios, manifestări extraintestinale, sindrom inflamator persistent, calprotectină crescută
Abdomen acut chirurgical	Apendicită, diverticulită, ischemie mezenterică, ocluzie cu diaree paradoxală	Durere localizată, apărare musculară, leucocitoză, confirmare imagistică
Endocrinopatii și dismetabolii	Hipertiroidism, insuficiență corticosuprarenaliană, tumori neuroendocrine	Simptomatologie sistemică asociată, evoluție prelungită
Malabsorbție și intoleranțe	Boala celiacă, deficit de lactază, insuficiență pancreatică exocrină	Relația cu alimentația, steatoree, deficite nutriționale
Etiologii funcționale	Sindrom de intestin iritabil, inclusiv postinfecțios	Absența semnelor de alarmă, cronicitate, relația cu factorii psihosociali
Intoleranțe alimentare	Intoleranță la lactoză, la proteinele laptelui de vacă, la fructoză	Relația strictă cu un aliment, remisiune la excludere, frecvență ridicată la sugar și la copilul mic
Infecții extradigestive	Viroze eruptive, otite, infecții urinare, pneumonii la sugar	Diareea parainfecțioasă însoțește o infecție cu altă localizare, dominantă clinic
Intoxicații neinfecțioase	Ciuperci, ciguatera, histamină (scombroidoză), metale grele	Context alimentar sugestiv, manifestări neurologice ori vasomotorii asociate

Reevaluarea diagnosticului devine imperativă în prezența **semnelor de alarmă**: sângerare macroscopică persistentă după remisiunea episodului acut, scădere ponderală involuntară de peste 5 %, diaree cu caracter nocturn, sindrom febril prelungit peste șapte zile, anemie ori sindrom inflamator persistent, formațiune abdominală palpabilă, precum și antecedente heredocolaterale de boală inflamatorie

intestinală sau de neoplasm colorectal. În aceste situații, explorările de linia a doua cuprind hemoleucograma, markerii inflamatori, calprotectina fecală — informativă în acest context, spre deosebire de diareea acută —, serologia pentru boala celiacă, evaluarea funcției tiroidiene, imagistica abdominală și, în ultimă instanță, endoscopia digestivă cu prelevări bioptice.

Situație susceptibilă de eroare. Un rezultat microbiologic pozitiv nu exclude o afecțiune neinfecțioasă concomitentă. O infecție enterică poate declanșa ori demasca o rectocolită ulcero-hemoragică, iar identificarea unui patogen la un pacient cu semne de alarmă nu trebuie să întrerupă investigați

5.9. Complicații

Complicațiile imediate sunt dominate de deshidratare și de consecințele sale: șoc hipovolemic, insuficiență renală acută funcțională, acidoză metabolică, hipopotasemie cu risc aritmogen și de ileus, hiponatremie ori hipernatremie cu expresie neurologică, convulsii la sugar. Acestea sunt evitabile printr-o rehidratare corectă și precoce.

Complicațiile locale cuprind hemoragia digestivă, perforația intestinală — descrisă clasic în febra tifoidă, în săptămâna a treia de evoluție —, megacolonul toxic în colita cu *C. difficile* ori în shigeloză și invaginația intestinală, semnalată la sugar în infecțiile cu adenovirus.

Prognosticul depinde în primul rând de promptitudinea rehidratării și de terenul pacientului. La adultul imunocompetent evoluția este favorabilă în 3–7 zile în majoritatea situațiilor. Elementele care anunță o evoluție nefavorabilă și impun reevaluare urgentă sunt persistența febrei peste 72 de ore, apariția sângelui în emisiile fecale, accentuarea durerii abdominale ori instalarea apărării musculare, diminuarea diurezei, alterarea conștienței și absența răspunsului la rehidratarea orală corect condusă. Aparținătorii copilului trebuie instruiți explicit asupra acestor elemente anterior externării ori trimiterii la domiciliu.

Complicațiile sistemice și postinfecțioase sunt adeseori subdiagnosticate. Sindromul hemolitic-uremic complică infecția cu STEC și reprezintă principala cauză de insuficiență renală acută la copilul mic în statele dezvoltate. Artrita reactivă, uneori în cadrul unui sindrom Reiter complet, survine după infecții cu *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* ori *Yersinia*, predominant la purtătorii de HLA-B27.

Sindromul Guillain-Barré urmează unei infecții cu *Campylobacter jejuni* cu o incidență de aproximativ 1 la 1 000–3 000 de cazuri. Eritemul nodos însoțește yersinioza, iar sindromul de intestin iritabil postinfecțios interesează 5–15 % dintre pacienți la distanță de episodul acut. La copilul din regiunile cu resurse limitate, episoadele repetate de diaree concură la malnutriție, la deficit statural și la disfuncția enterică de mediu, într-un cerc vicios dificil de întrerupt.

5.10. Tratament

Terapia bolii diareice acute se articulează pe patru paliere, ierarhizate după importanță: **corectarea și menținerea echilibrului hidroelectrolitic**, **susținerea nutrițională**, **terapia patogenică și simptomatică** și, exclusiv în situații bine delimitate, **antibioterapia**. Eroarea cea mai frecventă în practică o constituie inversarea acestei ierarhii, prin prescrierea unui antibiotic anterior evaluării corecte a statusului volemic.

5.10.1. Rehidratarea

Soluția de rehidratare orală valorifică integritatea cotransportului sodiu-glucoză și rămâne intervenția cu cel mai important impact asupra mortalității prin diaree. Formula recomandată de Organizația Mondială a Sănătății și de UNICEF din anul 2002 are **osmolaritate redusă, de 245 mOsm/L**, cu 75 mmol/L sodiu și 75 mmol/L glucoză. Comparativ cu formula clasică din 1975, aceasta reduce debitul fecal cu aproximativ 20 %, incidența vărsăturilor cu circa 30 % și necesarul de perfuzie intravenoasă nesupravegheată cu aproximativ o treime. Societatea Europeană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică recomandă pentru copiii din Europa o soluție cu grad superior de hipotonie, cu 60 mmol/L sodiu și osmolaritate de 225 mOsm/L, adecvată diareilor non-holerice.

Băuturile carbogazoase, sucurile de fructe și băuturile izotonice destinate sportivilor **nu constituie substitute acceptabile**: conținutul lor în sodiu este nesemnificativ, iar încărcătura osmotică ridicată, conferită de concentrația zaharurilor, poate agrava diareea printr-un mecanism osmotic. Administrarea se face fracționat, în cantități mici și repetate — cu linguriță ori cu seringa la sugar —, vărsăturile neconstituind o contraindicație: se impune o pauză de zece minute, urmată de reluarea cu volume reduse.

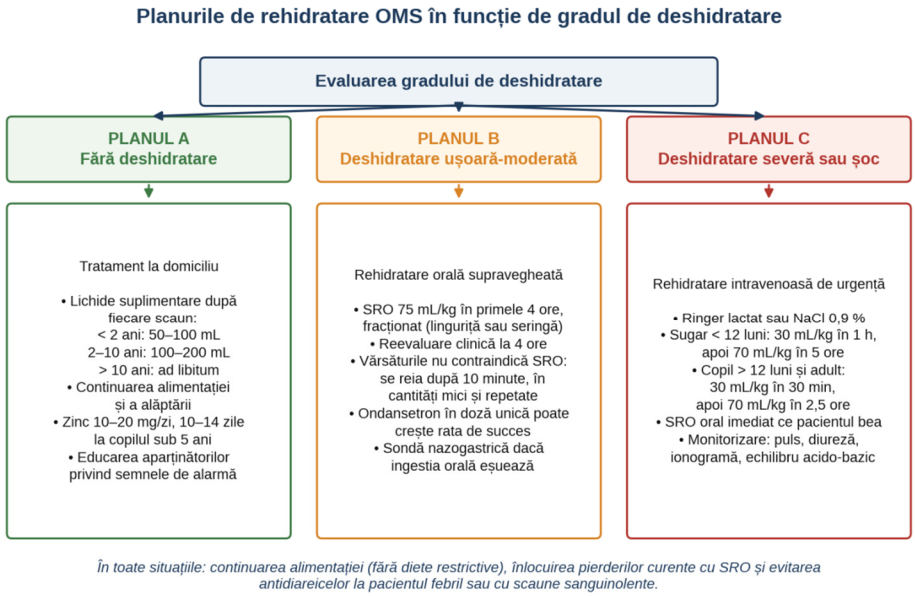


Figura 9. Planurile de rehidratare OMS în funcție de gradul de deshidratare.

Rehidratarea intravenoasă rămâne rezervată deshidratării severe, șocului, ileusului, vărsăturilor incoercibile și eșecului rehidratării orale. Soluția de elecție este Ringer lactat, iar în absența acesteia serul fiziologic. Trecerea la calea orală se realizează imediat ce pacientul își recapătă capacitatea de a ingera lichide. Schemele ultrarapide de rehidratare intravenoasă nu s-au dovedit superioare celor standard și se asociază cu rate superioare de reinternare.

5.10.2. Terapii adjuvante

Tabelul 11. Terapii adjuvante în boala diareică acută.

Clasă / agent	Doză uzuală	Indicație și nivel de evidență	Precauții
Zinc	10 mg/zi sub 6 luni; 20 mg/zi peste 6 luni, 10–14 zile	Recomandat de OMS pentru copiii sub 5 ani din regiunile cu carență de zinc; reduce durata și severitatea	Beneficiu incert în populațiile fără carență; poate induce vărsături
Racecadotril	1,5 mg/kg la 8 ore	Inhibitor de encefalinază cu efect antisecretor; reduce debitul fecal la copil	Nu se asociază antiperistalticelor
Loperamid	4 mg inițial, ulterior 2 mg după fiecare emisie, maximum 16 mg/zi	Diaree apoasă, afebrilă, la adult; ameliorează confortul și reduce numărul emisiilor	**Contraindicat** în diareea sanguinolentă ori febrilă, în suspiciunea de STEC și de C. difficile; contraindicat sub 2 ani
Subsalicilat de bismut	524 mg la 30–60 de minute, maximum 8 doze/zi	Alternativă la loperamid în diareea călătorului	Colorează scaunul și limba în negru; de evitat la copil, prin riscul de sindrom Reye
Ondansetron	0,15 mg/kg, doză unică (copil)	Facilitează rehidratarea orală prin controlul vărsăturilor, reduce rata de internare	Prelungirea intervalului QT; se evită administrarea repetată
Probiotice	Lactobacillus rhamnosus GG, Saccharomyces boulardii	Reduc durata diareei cu aproximativ 12–24 de ore la copil; datele recente sunt mai puțin concludente	Prudență la imunodeprimați și la purtătorii de catetere venoase centrale, prin riscul de fungemie
Diosmectită	3 g × 3/zi (adult)	Agent adsorbant	Se administrează la distanță de alte preparate

5.10.3. Antibioterapia

Antibioterapia empirică **nu se administrează de rutină**. Ea nu influențează evoluția diareilor virale, amplifică riscul de sindrom hemolitic-uremic în infecția cu STEC, favorizează infecția cu *C. difficile* și contribuie la selecția rezistenței. Terapia empirică se justifică în trei situații: pacientul cu febră înaltă și emisii sanguinolente, sugestiv pentru shigeloză; pacientul cu semne de sepsis ori imunodeprimat; diareea călătorului de intensitate moderată sau severă.

Tabelul 12. Antibioterapia țintită în principalele etiologii bacteriene și parazitare.

Agent etiologic	Tratament de primă intenție (adult)	Alternative	Observații
Shigella spp.	Azitromicină 500 mg/zi, 3 zile sau ciprofloxacină 500 mg × 2/zi, 3 zile	Ceftriaxonă 2 g/zi i.v., 3–5 zile	Indicație la toți pacienții; atenție la tulpinile multirezistente
Salmonella non-tifoidică	Ciprofloxacină ori ceftriaxonă 7–14 zile	ampicilina	
Campylobacter spp.	Azitromicină 500 mg/zi, 3 zile	Ciprofloxacină, condiționat de sensibilitate	Rezistență la fluorochinolone peste 60 % în numeroase regiuni
STEC / E. coli O157:H7	**Antibioticele sunt contraindicate**	—	Antibioticele amplifică riscul de sindrom hemolitic-uremic
Vibrio cholerae	Doxiciclină 300 mg doză unică	Azitromicină 1 g doză unică; ciprofloxacină	Adjuvant al rehidratării, care rămâne esențială
Salmonella Typhi	Ceftriaxonă 2 g/zi i.v., 10–14 zile	Azitromicină 1 g/zi, 7 zile	Rezistență extinsă la fluorochinolone în Asia de Sud
Yersinia enterocolitica	Doxiciclina	Doxiciclină asociată unui aminoglicozid ori cotrimoxazol în formele severe	Indicație la imunodeprimați și în bacteriemie
Giardia duodenalis	Metronidazol 250 mg × 3/zi, 5–7 zile	Tinidazol 2 g doză unică; nitazoxanidă	Se tratează și contacții simptomatici

Agent etiologic	Tratament de primă intenție (adult)	Alternative	Observații
Entamoeba histolytica	Metronidazol 750 mg × 3/zi, 7–10 zile	Tinidazol	Obligatoriu urmat de un agent luminal (paromomicină)
Cryptosporidium spp.	Nitazoxanidă 500 mg × 2/zi, 3 zile	—	La pacientul infectat cu HIV, esențială este reconstituirea imună
Cyclospora cayetanensis	Trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg × 2/zi, 7–10 zile	Ciprofloxacină	Terapie prelungită la imunodeprimați

5.10.4. Reechilibrarea parenterală: principii de calcul

Atunci când calea parenterală se impune — deshidratare peste 10 %, stare de șoc ori vărsături care nu permit toleranța digestivă —, corectarea se realizează după un principiu de etapizare. **În primele două ore se administrează jumătate din cantitatea estimată ca pierdută**, în următoarele șase ore restul de jumătate din pierderi, iar până la 24 de ore se completează necesarul zilnic de întreținere. Se corectează inițial pierderile de bicarbonat și de clorură de sodiu, potasiul fiind adăugat **exclusiv după reluarea unei diureze satisfăcătoare**, spre a preveni hiperpotasemia la un pacient cu insuficiență renală funcțională. În starea de șoc se poate asocia corticoterapie sub formă de hemisuccinat de hidrocortizon, 10 mg/kg corp intravenos.

Reechilibrarea recurge la soluție Ringer, ser fiziologic și soluții echimolare — clorură de sodiu 5,8 %, clorură de potasiu 7,4 %, bicarbonat de sodiu 8,4 % —, avantajul acestora din urmă constând în echivalența **1 mL soluție echimolară = 1 mEq**, care simplifică substanțial calculul. Necesarul zilnic de întreținere este orientativ de 1–2 mEq/kg sodiu, 1 mEq/kg potasiu, 2 mEq/kg calciu, 2–3 mEq/kg bicarbonat și aproximativ 80 mL/kg lichide.

Tabelul 13. Calculul deficitelor hidroelectrolitice și acido-bazice în reechilibrarea parenterală.

Parametru	Formula de calcul	Coeficient în funcție de vârstă
Sodiu (mEq)	(Na^+ ideal – Na^+ real) × G (kg) × coeficient	0,2 la adult 0,3 la sugar 0,5 la nou-născut
Potasiu (mEq)	(K^+ ideal – K^+ real) × G (kg) × coeficient	0,2 la adult 0,3 la sugar 0,5 la nou-născut
Bicarbonat (mEq)	(HCO_3^- ideal – HCO_3^- real) × G (kg) × coeficient	0,2 la adult 0,3 la sugar 0,5 la nou-născut
Necesar zilnic de întreținere	Na^+ 1–2 mEq/kg • K^+ 1 mEq/kg • Ca^{2+} 2 mEq/kg HCO_3^- 2–3 mEq/kg • lichide 80 mL/kg	Se adaugă pierderile curente prin emisii fecale și vărsături

Precauție. Corecția natremiei nu trebuie să depășească 10–12 mmol/L în 24 de ore, îndeosebi în hipernatremie, prin riscul de edem cerebral la copil. Reechilibrarea se conduce sub monitorizare clinică și biologică repetată, trecerea la calea orală urmând a se realiza cât mai precoce

5.10.5. Criterii de spitalizare și monitorizare

Majoritatea pacienților cu boală diareică acută pot fi tratați ambulatoriu, cu instruirea corespunzătoare a pacientului ori a aparținătorilor privind tehnica rehidratării orale și elementele care impun reevaluarea. Internarea devine necesară atunci când rehidratarea orală nu este posibilă ori a eșuat, precum și în prezența semnelor de gravitate.

- deshidratare severă, semne de hipoperfuzie ori de șoc;
- vărsături incoercibile care împiedică administrarea orală a lichidelor;
- alterarea conștienței, convulsii ori semne neurologice de focar;
- sepsis, suspiciune de febră enterică ori de bacteriemie;

- abdomen acut, distensie importantă, suspiciune de ileus, de megacolon toxic ori de perforație;
- sindrom hemolitic-uremic confirmat sau suspectat;
- sugar sub trei luni, vârstnic fragil, comorbidități decompensate, imunodepresie severă;
- imposibilitatea supravegherii la domiciliu ori eșecul tratamentului ambulatoriu după 48 de ore.

La pacientul internat se monitorizează bilanțul hidric, greutatea, diureza, frecvența și aspectul emisiilor fecale, parametrii hemodinamici, ionograma, funcția renală și echilibrul acido-bazic. Externarea se poate realiza după restabilirea toleranței digestive, corectarea deshidratării și reluarea alimentației, cu recomandări explicite privind igiena și, pentru persoanele care activează în alimentație, în colectivități de copii ori în îngrijirea pacienților, privind perioada de excludere temporară de la activitate.

5.11. Infecția cu Clostridioides difficile

Infecția cu *Clostridioides difficile* constituie principala cauză de diaree asociată asistenței medicale și o problemă majoră de siguranță a pacientului. Factorii de risc esențiali sunt expunerea la antibiotice — cu precădere clindamicină, cefalosporine de generația a treia, fluorochinolone și amoxicilină-clavulanat —, vârsta peste 65 de ani, spitalizarea prelungită, imunodepresia, boala inflamatorie intestinală și, cu o asociere mai slabă, utilizarea inhibitorilor pompei de protoni. În ultimii ani, formele comunitare, survenite la pacienți fără expunere spitalicească recentă, au ajuns să reprezinte aproximativ jumătate din cazuri.

Diagnosticul se stabilește **exclusiv la pacienții cu emisii diareice**, prin detecția toxinelor A/B prin imunotest, cu arbitrarea rezultatelor discordante prin metodă moleculară. Utilizarea izolată a amplificării genice conduce la supradiagnostic, întrucât identifică și purtătorii asimptomatici, care reprezintă 5–15 % dintre adulții spitalizați. Testarea de control ulterioară tratamentului este lipsită de utilitate.

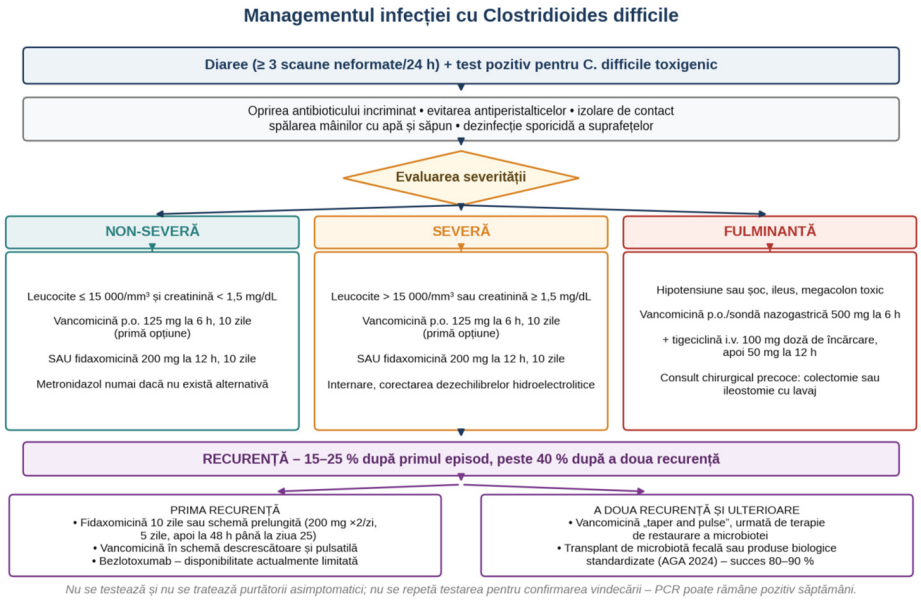


Figura 10. Algoritm de management al infecției cu Clostridioides difficile.

Vancomicina orală constituie prima opțiune terapeutică atât în forma non-severă, cât și în cea severă, în doză de 125 mg la 6 ore timp de 10 zile. Fidaxomicina, 200 mg la 12 ore timp de 10 zile, reprezintă alternativa; ghidul IDSA/SHEA din 2021 o argumentează prin ratele inferioare de recidivă, în timp ce ghidul Colegiului American de Gastroenterologie din același an consideră cele două opțiuni echivalente, ținând cont de costul ridicat al fidaxomicinei. Metronidazolul nu mai este recomandat decât în situația indisponibilității celorlalte opțiuni. În forma fulminantă se administrează vancomicină orală ori pe sondă nazogastrică, 500 mg la 6 ore, asociată tigeciclinei intravenos — 100 mg doză de încărcare, ulterior 50 mg la 12 ore —, iar consultul chirurgical se solicită precoce.

Recurența survine la 15–25 % dintre pacienți după primul episod și la peste 40 % după a doua recurență, expresie a persistenței disbiozei. Ghidul Asociației Americane de Gastroenterologie din 2024 a integrat produsele biologice standardizate derivate din microbiota fecală, autorizate de agențiile de reglementare, alături de transplantul convențional de microbiotă fecală, cu rate de succes de 80–90 % în recurențele multiple. Prevenția se fundamentează pe utilizarea judicioasă a antibioticelor, pe izolarea de contact, pe spălarea mâinilor cu apă și săpun — dezinfectantele alcoolice nu inactivează sporii — și pe dezinfecția sporicidă a suprafețelor.

5.12. Diareea călătorului

Diareea călătorului interesează 10–40 % dintre persoanele care se deplasează din regiuni cu resurse ridicate către arii cu sanitație precară din Asia de Sud și de Sud-Est, Africa Subsahariană, America Centrală și de Sud. Agenții cel mai frecvent implicați sunt *E. coli* enterotoxigen și enteroagregativ, urmați de *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, norovirus și, în formele prelungite, *Giardia*. Debutul survine tipic în primele zile de la sosire, iar evoluția este autolimitată în 3–5 zile.

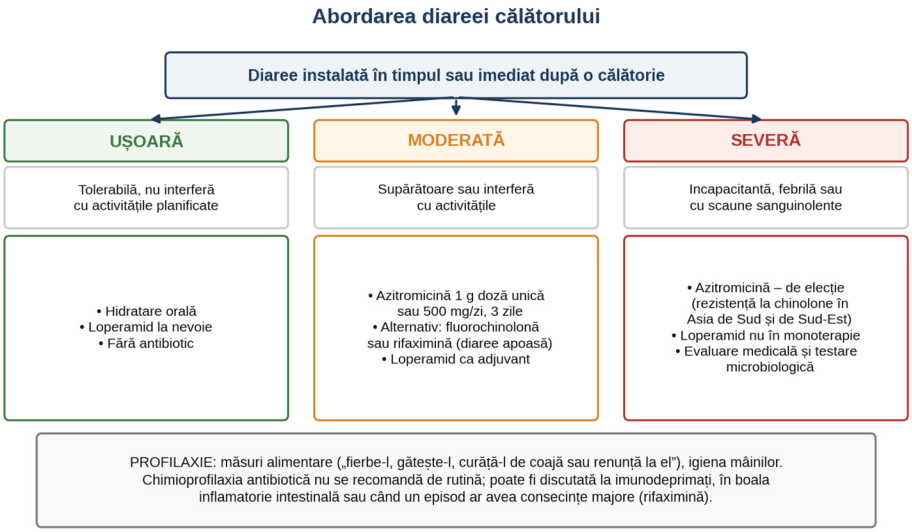


Figura 11. Abordarea diareei călătorului în funcție de severitate.

Conduita terapeutică este stratificată în funcție de impactul funcțional al bolii. Azitromicina a devenit antibioticul de primă intenție pentru majoritatea destinațiilor, dată fiind rezistența ridicată a *Campylobacter* la fluorochinolone în Asia de Sud-Est. Rifaximina, antibiotic neabsorbabil, este eficientă în diareea apoasă necomplicată, dar nu și în formele invazive. Loperamidul poate fi asociat antibioticului în formele moderate și severe, fără a fi administrat în monoterapie în prezența febrei ori a sângelui în emisiile fecale. Chimioprofilaxia antibiotică nu se recomandă de rutină, fiind rezervată situațiilor particulare.

Diaree persistentă postcălătorie. Când diareea depășește două săptămâni de la întoarcere, se caută prioritar Giardia, Cyclospora și Cryptosporidium, fără a omite deficitul secundar de lactază, sindromul de intestin iritabil postinfecțios și, mai rar, debutul unei boli inflamatorii intestinale

5.13. Profilaxie și măsuri de sănătate publică

5.13.1. Măsuri generale

Prevenția bolii diareice se fundamentează pe intervenții simple, cu impact demonstrat: accesul la apă potabilă sigură, salubritatea adecvată, igiena mâinilor, siguranța alimentară de la producție până la consum, alimentația naturală exclusivă în primele șase luni de viață și corectarea carențelor nutriționale. Spălarea mâinilor cu apă și săpun reduce incidența bolii diareice cu aproximativ 30 %, situându-se printre cele mai eficiente intervenții de sănătate publică raportate la cost.

În unitățile sanitare, măsurile de control al infecțiilor cuprind izolarea de contact a pacienților cu diaree infecțioasă, cohortarea în cursul focarelor, utilizarea echipamentului de protecție, dezinfecția riguroasă a suprafețelor și, pentru *C. difficile* și norovirus, recurgerea la agenți sporicizi și virulicizi pe bază de clor. Personalul medical și lucrătorii din alimentație cu simptomatologie digestivă nu își reiau activitatea decât după 48 de ore de la remisiunea simptomelor, iar în anumite situații reglementate, după controale microbiologice negative.

5.13.2. Vaccinarea

Vaccinarea antirotavirus constituie cea mai importantă realizare din domeniu. Vaccinurile orale vii atenuate se administrează în două ori trei doze, prima obligatoriu anterior vârstei de 15 săptămâni, iar ultima până la 8 luni, spre a limita riscul de invaginație intestinală, estimat la 1–6 cazuri suplimentare la 100 000 de sugari vaccinați, risc net depășit de beneficii. Impactul programelor de vaccinare este remarcabil: reducerea spitalizărilor prin gastroenterită cu rotavirus cu 70–90 %, a spitalizărilor pentru gastroenterită de orice etiologie cu 40–50 % și a mortalității prin diaree la copiii sub cinci ani cu peste o treime, la care se adaugă efectul de protecție indirectă a copiilor nevaccinați.

Tabelul 14. Vaccinuri disponibile pentru prevenirea bolilor diareice.

Vaccin	Compoziție și schemă	Indicații	Observații
Antirotavirus monovalent	Viu atenuat, uman, 2 doze orale (2 și 4 luni)	Toți sugarii; prima doză anterior vârstei de 15 săptămâni	Eficacitate de 85–98 % față de formele severe
Antirotavirus pentavalent	Reasortant bovin-uman, 3 doze orale (2, 4, 6 luni)	Idem	Ultima doză până la vârsta de 8 luni
Anticoleric oral inactivat	Celule întregi ± subunitatea B a toxinei, 2 doze	Călători în arii endemice, campanii de control al epidemiilor	Protecție parțială și de scurtă durată față de ETEC
Antitifoidic polizaharidic Vi	Injectabil, doză unică, revaccinare la 3 ani	Călători în arii endemice, peste vârsta de 2 ani	Eficacitate de 50–70 %
Antitifoidic conjugat (TCV)	Conjugat Vi-toxoid tetanic, doză unică	Recomandat de OMS pentru introducerea în programele naționale din ariile endemice	Imunogenitate superioară, utilizabil de la vârsta de 6 luni
Antitifoidic oral viu (Ty21a)	Capsule, 3–4 doze administrate la interval de 2 zile	Alternativă la vaccinul Vi	Contraindicat la imunodeprimați

În România, vaccinarea antirotavirus **nu este inclusă în Programul Național de Imunizare**, fiind disponibilă opțional, contra cost, la recomandarea medicului de familie ori a pediatrului, deși este recomandată de Organizația Mondială a Sănătății și de Institutul Național de Sănătate Publică. Includerea sa în calendarul de rutină rămâne un obiectiv de sănătate publică.

5.13.3. Supraveghere și raportare

Bolile diareice acute fac obiectul supravegherii epidemiologice. În România, toxiinfecțiile alimentare, holera, febra tifoidă și paratifoidă, dizenteria bacteriană, botulismul și sindromul hemolitic-uremic se raportează nominal, conform reglementărilor în vigoare privind bolile transmisibile cu declarare obligatorie. Orice suspiciune de focar —

două ori mai multe cazuri legate epidemiologic — impune anunțarea direcției de sănătate publică, declanșarea anchetei epidemiologice, recoltarea de probe alimentare și de la contacți și instituirea măsurilor de limitare. Persoanele care activează în alimentație, în colectivități de copii ori în îngrijirea pacienților sunt supuse unor reglementări specifice de excludere temporară de la activitate.

5.14. Caz clinic

5.14.1. Prezentarea cazului

Date generale. Pacient de sex masculin, în vârstă de 1 an și 2 luni. Bolnav de două zile, cu debut prin febră (38,5 °C) și apetit capricios. În a doua zi de boală prezintă două episoade de vărsătură postalimentară și o emisie fecală moale. Este evaluat în unitatea de primiri urgențe pediatrice și redirecționat către clinica de boli infecțioase cu diagnosticul de sindrom diareic.

Examen obiectiv la internare. Pacient somnolent, subfebril (37,8 °C). Tegumente palide, pliu cutanat leneș, buze uscate. Frecvență cardiacă 113 bătăi/minut, frecvență respiratorie 30/minut, saturație în oxigen 99 % în aer atmosferic. Abdomen suplu, depresibil la palpare, fără apărare musculară. Emisii apoase, în cantitate crescută, galben-verzui, fără sânge, mucus ori puroi.



Figura 12. Aspectul emisiei fecale la pacientul prezentat: apoasă, abundentă, galben-verzuie, fără elemente patologice macroscopice — sugestivă pentru o gastroenterită virală.

5.14.2. Întrebări cu complement multiplu

Întrebarea 1. Care dintre următoarele elemente trebuie precizate obligatoriu la anamneza acestui pacient?

A. Numărul de scutece udate în ultimele 24 de ore

B. Statusul vaccinal, inclusiv efectuarea vaccinării antirotavirus

C. Existența unor cazuri similare în familie sau în colectivitate

D. Titrul anticorpilor antirotavirus la mamă

E. Determinarea grupului sanguin și a Rh-ului copilului

Întrebarea 2. Care dintre următoarele afirmații privind încadrarea diagnostică a cazului sunt corecte?

A. Pliul cutanat leneș, mucoasele uscate și somnolența susțin un sindrom acut de deshidratare

B. Absența sângelui, a mucusului și a puroiului pledează pentru un mecanism neinflamator

C. Vârsta, sezonul și asocierea vărsăturilor cu diareea apoasă sugerează infecția cu rotavirus

D. Subfebrilitatea la internare exclude etiologia infecțioasă

E. Tabloul impune încadrarea în sindrom dizenteric

Întrebarea 3. Care dintre următoarele investigații sunt justificate la acest pacient?

A. Determinarea antigenului fecal pentru rotavirus

B. Ionograma serică și echilibrul acido-bazic

C. Hemoleucograma cu formulă leucocitară

D. Colonoscopia cu prelevări bioptice

E. Serologia pentru boala celiacă

Întrebarea 4. Care dintre următoarele afirmații privind diagnosticul diferențial, complicațiile și conduita terapeutică sunt corecte?

A. Invaginația intestinală trebuie avută în vedere în diagnosticul diferențial

B. Alimentația se continuă, dietele restrictive fiind abandonate

C. Convulsiile febrile și hipoglicemia sunt complicații posibile la această vârstă

D. Antibioterapia se instituie empiric de la internare

E. Loperamidul este indicat pentru reducerea numărului de emisii fecale

5.15. Întrebări de autoevaluare

5.15.1. Întrebări cu complement simplu

Întrebarea 1. Un bărbat de 42 de ani și fiul său de 12 ani se prezintă pentru diaree persistentă de două săptămâni. Ambii descriu emisii apoase, nesanguinolente, urât mirositoare și grăsoase, însoțite de durere abdominală și colici. În urmă cu două săptămâni au participat la o excursie cu cortul la munte, unde s-au hrănit cu plante comestibile și cu pește prins din râu, prelucrat termic la foc, și au consumat apă din pârâu. Care este agentul etiologic cel mai probabil?

A. *Bacillus cereus*
B. *Campylobacter jejuni*
C. *Clostridioides difficile*
D. *Giardia duodenalis (lamblia)*
E. *Yersinia enterocolitica*

Întrebarea 2. O fetiță de 4 ani este adusă la medic pentru diaree instalată de 12 ore. Mama relatează că s-a întors de la creșă și a dezvoltat febră, durere abdominală și emisii fecale conținând striuri de sânge roșu-aprins și puroi. Copilul nu a consumat alimente la creșă, iar regimul alimentar nu s-a modificat în ultima săptămână. Care este agentul cel mai probabil?

A. *Campylobacter jejuni*
B. *Escherichia coli* enterotoxigen
C. *Vibrio cholerae*
D. *Shigella dysenteriae*
E. *Yersinia enterocolitica*

Întrebarea 3. O fetiță de 2 ani se prezintă pentru vărsături și diaree instalate de două zile. Mama descrie emisiile fecale ca nesanguinolente și lipsite de mucus. Copilul pare suferind și este letargic. Care este agentul cel mai probabil?

A. *Escherichia coli* enterotoxigen
B. *Escherichia coli* enterohemoragic
C. Norovirus
D. *Ascaris lumbricoides*
E. *Giardia duodenalis*

5.15.2. Cazuri clinice cu complement multiplu

Cazul 1. Un bărbat de 34 de ani se prezintă pentru diaree apoasă abundentă, fără sânge, instalată la 36 de ore după întoarcerea dintr-o deplasare în Asia de Sud-Est. Este afebril, prezintă cinci-șase emisii pe zi și colici abdominale moderate, dar își poate continua activitatea. Care dintre următoarele afirmații privind conduita sunt corecte?

A. Hidratarea orală constituie măsura terapeutică de bază

B. Azitromicina 1 g în doză unică este justificată dacă simptomatologia interferă cu activitatea

C. Se impune coprocultura de urgență, anterior oricărei terapii

D. Se instituie ciprofloxacină timp de 7 zile

E. Pacientul necesită spitalizare pentru rehidratare parenterală

Cazul 2. Un copil de 4 ani prezintă de trei zile colici abdominale intense și emisii fecale devenite net sanguinolente, fără febră semnificativă. A consumat cu o săptămână în urmă un hamburger la un eveniment în aer liber. Care dintre următoarele afirmații sunt corecte?

A. Se testează materiile fecale pentru toxina Shiga, inclusiv pentru serotipurile non-O157

B. Se monitorizează hemoglobina, numărul trombocitelor și creatinina

C. Antibioticele și antiperistalticele sunt contraindicate

D. Se administrează ciprofloxacină pentru scurtarea evoluției

E. Febra înaltă constituie elementul definitoriu al tabloului

Cazul 3. O pacientă de 72 de ani, spitalizată de zece zile pentru pneumonie tratată cu ceftriaxonă, dezvoltă șase emisii diareice pe zi, febră 38,3 °C, leucocite 18 000/mm³ și creatinină 1,7 mg/dL. Care dintre următoarele afirmații sunt corecte?

A. Criteriile de laborator încadrează cazul în forma severă

B. Vancomicina orală 125 mg la 6 ore, timp de 10 zile, constituie prima opțiune terapeutică

C. Se întrerupe ceftriaxona ori de câte ori este posibil

D. Se repetă testarea la finalul tratamentului, pentru confirmarea vindecării

E. Se asociază loperamid pentru reducerea numărului de emisii

Cazul 4. Un sugar de 8 luni prezintă de două zile vărsături și emisii apoase frecvente. Este letargic, cu ochi înfundați, pliu cutanat persistent peste două secunde și timp de reumplere capilară de patru secunde. Care dintre următoarele afirmații sunt corecte?

A. Se instituie de urgență rehidratare intravenoasă cu Ringer lactat

B. Se administrează 30 mL/kg în prima oră, urmate de 70 mL/kg în următoarele cinci ore

C. Rehidratarea exclusiv orală este suficientă în acest caz

D. Alimentația naturală se întrerupe pe durata rehidratării

E. Zincul este contraindicat la această vârstă

Cazul 5. O femeie de 27 de ani a prezentat în urmă cu trei săptămâni un episod de gastroenterită acută cu coprocultură pozitivă pentru Campylobacter jejuni, tratat cu azitromicină. Diareea persistă, cu 4–5 emisii pe zi, unele cu striuri de sânge, iar pacienta a pierdut patru kilograme și acuză dureri abdominale cu caracter nocturn. Investigațiile microbiologice de control sunt negative. Care dintre următoarele afirmații sunt corecte?

A. Scăderea ponderală, sângerarea și durerea nocturnă constituie semne de alarmă

B. Se determină calprotectina fecală și markerii inflamatori

C. Se indică endoscopie digestivă inferioară cu prelevări bioptice

D. Persistența simptomatologiei se explică prin rezistența Campylobacter la azitromicină

E. Se repetă cura de azitromicină, cu durată dublă

5.16. Răspunsuri corecte și comentarii

Această secțiune reunește soluțiile întrebărilor din capitol. Parcurgerea ei se recomandă numai după formularea propriilor răspunsuri.

5.16.1. Caz clinic (secțiunea 5.14)

Întrebarea 1. Răspunsuri corecte: A, B, C. Diureza, apreciată la sugar prin numărul de scutece udate, este cel mai fidel indicator al statusului volemic și trebuie cuantificată de fiecare dată. Statusul vaccinal orientează probabilitatea etiologică, întrucât vaccinarea antirotavirus reduce cu 85–98 % formele severe, iar în România aceasta nu figurează în programul național, fiind opțională. Identificarea unor cazuri similare în anturaj susține transmiterea interumană și impune măsuri de limitare. Anamneza se completează cu evoluția febrei și antitermicul administrat, cu toleranța la lichide, cu numărul și aspectul vărsăturilor și al emisiilor fecale și cu eventualele convulsii. Titrul anticorpilor materni și grupul sanguin nu au relevanță diagnostică sau terapeutică în acest context.

Întrebarea 2. Răspunsuri corecte: A, B, C. Elementele reținute — sindromul febril la debut, tegumentele palide cu mucoase uscate, pliul cutanat leneș, somnolența și emisiile apoase, abundente, galben-verzui — conturează un sindrom acut de deshidratare de grad moderat, survenit în contextul unei gastroenterite acute. Absența elementelor inflamatorii în emisiile fecale indică un mecanism neinflamator, iar vârsta pacientului, sezonul și asocierea vărsăturilor cu diareea apoasă susțin suspiciunea de infecție cu rotavirus. Subfebrilitatea nu exclude nicidecum etiologia infecțioasă, iar sindromul dizenteric presupune emisii reduse cantitativ, cu mucus și sânge, absente la acest pacient.

Întrebarea 3. Răspunsuri corecte: A, B, C. Confirmarea etiologică se obține prin determinarea antigenului fecal pentru rotavirus, investigație rapidă, cu cost redus și disponibilitate largă; alternativa o constituie panelul molecular multiplex. Ionograma și echilibrul acido-bazic evidențiază acidoza metabolică și dezechilibrele electrolitice care condiționează reechilibrarea, iar hemoleucograma poate arăta hemoconcentrație și, eventual, leucocitoză moderată cu limfocitoză. Se completează cu uree, creatinină și glicemie. Colonoscopia nu are indicație în diareea acută necomplicată, iar serologia pentru boala celiacă aparține explorării diareei cronice.

Întrebarea 4. Răspunsuri corecte: A, B, C. Diagnosticul diferențial cuprinde toxiinfecțiile alimentare, celelalte gastroenterite virale — norovirus, adenovirus enteric, astrovirus —, gastroenteritele bacteriene, intoleranțele alimentare, virozele eruptive și, obligatoriu, afecțiunile chirurgicale ale abdomenului, între care invaginația intestinală, care la această vârstă poate debuta insidios. Complicațiile de urmărit sunt convulsiile febrile, evoluția deshidratării către șoc hipovolemic, acidoza metabolică și hipoglicemia consecutivă absenței aportului. Terapia constă în reechilibrare hidroelectrolitică și acido-bazică, continuarea alimentației, antitermice și suplimentare cu zinc; antibioticul se administrează exclusiv în caz de suprainfecție bacteriană documentată, iar loperamidul este contraindicat sub vârsta de doi ani.

5.16.2. Întrebări cu complement simplu (secțiunea 5.15.1)

Întrebarea 1. Răspuns corect: D. Giardioza trebuie suspectată la orice pacient cu emisii grăsoase, urât mirositoare, nesanguinolente, survenite consecutiv expunerii la apă de suprafață. Transmiterea se realizează prin ingestia de chisturi din apă ori alimente contaminate fecal, clorinarea nefiind chisticidă; chisturile pot fi însă îndepărtate prin filtrare. Tabloul asociază greață, inapetență, flatulență și colici, cu evoluție de săptămâni ori luni, tipic **în absența febrei**. Diagnosticul tradițional se stabilește prin identificarea trofozoiților ori a chisturilor la examenul microscopic al materiilor fecale, cu sensibilitate de 50–70 % după o singură probă și de peste 90 % după trei probe recoltate în zile diferite. În caz de negativitate, se recurge la detecția antigenică prin imunotest enzimatic ori la testarea moleculară, iar în situații selectate la endoscopie digestivă superioară cu prelevări bioptice și aspirat duodenal.

Întrebarea 2. Răspuns corect: D. Elementul decisiv îl constituie **transmiterea interumană, fecal-orală și manuportată**, într-o colectivitate de copii, în absența unui aliment incriminabil. *Shigella* are drept unică gazdă omul, iar doza infectantă foarte redusă explică propagarea rapidă în creșe. Tabloul tipic asociază febră peste 38,5 °C, colici abdominale, tenesme și emisii reduse cantitativ, amestecate cu sânge și mucus, prezente la aproximativ jumătate dintre copiii cu shigeloză. *Campylobacter* determină de asemenea diaree sanguinolentă, dar se transmite prin alimente ori apă contaminate, cu rezervor animal. *E. coli* enterotoxigen și *V. cholerae* determină diaree apoasă, nu sindrom dizenteric. Yersinioza interesează tot copilul mic

din colectivități, dar are incidență net inferioară și incubație mai lungă, de 4–7 zile.

Întrebarea 3. Răspuns corect: C. Asocierea vărsăturilor cu diareea apoasă, nesanguinolentă, cu debut acut la un copil mic, este caracteristică gastroenteritei virale. Norovirusul constituie, în colectivitățile cu acoperire vaccinală antirotavirus, principalul agent la această vârstă. *E. coli* enterohemoragic determină emisii sanguinolente, *Ascaris* nu produce diaree acută, iar giardioza are debut insidios și evoluție prelungită, fără simptomatologie emetizantă proeminentă.

5.16.3. Cazuri clinice cu complement multiplu (secțiunea 5.15.2)

Cazul 1. Răspunsuri corecte: A, B. Tabloul corespunde diareei călătorului de intensitate ușoară spre moderată. Hidratarea orală rămâne măsura esențială, iar loperamidul poate fi asociat la nevoie. Azitromicina în doză unică se justifică atunci când simptomatologia interferă cu activitatea, fiind preferată fluorochinolonelor din cauza rezistenței ridicate a Campylobacter în Asia de Sud-Est. Investigațiile microbiologice nu sunt necesare în absența febrei, a sângelui în emisiile fecale ori a semnelor de gravitate, iar spitalizarea nu are indicație la un pacient care își poate continua activitatea.

Cazul 2. Răspunsuri corecte: A, B, C. Asocierea dintre colicile severe, emisiile net sanguinolente și afebrilitate, survenită după consumul de carne tocată insuficient prelucrată termic, sugerează colita hemoragică prin E. coli producător de toxină Shiga. Testarea trebuie să acopere și serotipurile non-O157. Monitorizarea hemoglobinei, a trombocitelor, a creatininei, a lactat-dehidrogenazei și a frotiului periferic permite depistarea precoce a sindromului hemolitic-uremic, care survine la 5–15 % dintre copiii infectați, la 5–10 zile de la debut. Antibioticele și antiperistalticele amplifică eliberarea de toxină și riscul acestei complicații.

Cazul 3. Răspunsuri corecte: A, B, C. Leucocitoza peste 15 000/mm³ și creatinina de cel puțin 1,5 mg/dL definesc forma severă a infecției cu Clostridioides difficile. Prima opțiune terapeutică este vancomicina orală, fidaxomicina reprezentând alternativa. Oprirea antibioticului incriminat, izolarea de contact și spălarea mâinilor cu apă și săpun completează conduita. Testarea de control ulterioară tratamentului este lipsită de utilitate, întrucât amplificarea genică

poate rămâne pozitivă săptămâni, iar antiperistalticele sunt contraindicate.

Cazul 4. Răspunsuri corecte: A, B. Letargia, enoftalmia, pliul cutanat persistent și timpul de reumplere capilară de peste trei secunde definesc deshidratarea severă, care impune planul C de rehidratare. La sugarul sub 12 luni se administrează 30 mL/kg în prima oră, urmate de 70 mL/kg în următoarele cinci ore, cu reevaluare frecventă. Soluția de rehidratare orală se inițiază imediat ce copilul își recapătă capacitatea de a ingera lichide. Alimentația naturală se continuă fără întrerupere, iar zincul, 20 mg pe zi timp de 10–14 zile, este recomandat.

Cazul 5. Răspunsuri corecte: A, B, C. Persistența simptomatologiei peste două săptămâni, sângerarea, scăderea ponderală de peste 5 % și caracterul nocturn al durerii sunt semne de alarmă care impun depășirea cadrului infecțios. Calprotectina fecală, informativă în acest context spre deosebire de diareea acută, și markerii inflamatori orientează către o suferință organică, iar endoscopia cu prelevări bioptice stabilește diagnosticul. O infecție enterică poate demasca ori declanșa o boală inflamatorie intestinală, antecedentul microbiologic pozitiv neconstituind un argument pentru amânarea investigației sau pentru repetarea antibioterapiei.

Bibliografie

1. Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds.). Harrison's Principles of Internal Medicine, ediția a 21-a. New York: McGraw-Hill Education; 2022. Secțiunea „Infecțiile tractului gastrointestinal și intoxicațiile alimentare”.

2. Streinu-Cercel A (coord.). Boli infecțioase – curs pentru studenți și medici rezidenți. București: Editura Universitară „Carol Davila”. Capitolele privind bolile diareice acute și infecțiile digestive.

3. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clinical Infectious Diseases. 2017;65(12):e45–e80.

4. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. American Journal of Gastroenterology. 2016;111(5):602–622.

5. GBD 2021 Diarrhoeal Diseases Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific burden of diarrhoeal diseases, their risk factors, and aetiologies, 1990–2021, for 204 countries and territories. The Lancet Infectious Diseases. 2025;25(5):519–536.

6. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2014;59(1):132–152.

7. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. Clinical Infectious Diseases. 2021;73(5):e1029–e1044.

8. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clostridioides difficile Infections. American Journal of Gastroenterology. 2021;116(6):1124–1147.

9. Peery AF, Kelly CR, Kao D, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Fecal Microbiota-Based Therapies for Select Gastrointestinal Diseases. Gastroenterology. 2024;166(3):409–434.

10. World Health Organization. The Treatment of Diarrhoea: A Manual for Physicians and Other Senior Health Workers și Rotavirus vaccines: WHO position paper. Geneva: World Health Organization. Disponibile la www.who.int.

CAPITOLUL 6
PATOLOGIILE SISTEMULUI RESPIRATOR

Asist. univ. dr. Ioana-Melinda Grădişţean

6.1. GRIPA

6.1.1. Definiție și Terminologie

Infecție acută virală, extrem de contagioasă, care afectează căile respiratorii superioare și/sau inferioare, fiind acompaniată frecvent de manifestări sistemice (febră, cefalee, mialgii, artralgii, fatigabilitate).

Epizootia: Epidemie care afectează diverse specii de animale.

Zoonoza: Boală infecțioasă specifică animalelor, care poate afecta și omul.

Epidemia: Boală infecțioasă care afectează în același timp și în aceeași zonă geografică un procent mare din populație.

Tabel 1. Caracteristicile epidemiologice ale gripei sezoniere vs. pandemice.

EPIDEMIA	PANDEMIA
Boală infecțioasă care afectează în același timp și în aceeași zonă geografică un procent mare din populație.	Epidemie care afectează un procent mare de populație din toate zonele lumii.
• produsa de virusurile gripale A și B. • declanșata de un "antigenic drift" (variație antigenică minoră), care constă în apariția de mutații minore la nivelul genelor ce codifică antigenele de suprafață hemaglutinina(HA) și neuraminidaza (NA). Aceasta antrenează o insuficientă recunoaștere a virusului de către sistemul imun (afectează subtipurile A și B). • survine la intervale de 2-3 ani pentru virusul gripal A și de 4-5 ani pentru virusul gripal B. • localizate la o regiune geografică sau un continent. • afectează între 5-15% din populație, cu o mortalitate de 0,1%. • afectează cu precădere vârstnicii și persoanele tarate.	• este produsa numai de virusul gripal A. • declanșata de un "antigenic shift" (variație antigenică majoră), constând în mutații majore ale genelor care codifică HA și NA (sau doar HA/NA), determinând subtipuri virale noi față de care populația nu are anticorpi. • survine la intervale de 10-40 de ani (3-4 pandemii pe secol). • se extinde rapid pe tot globul, afectând toate continentele (25-50% din populația mondială). • afectează adulții sănătoși și antrenează o letalitate înaltă.
Notă de diagnostic diferențial: Gripa umană sezonieră nu trebuie confundată cu *răceala banală*, produsă de *rinovirusuri*, care afectează exclusiv mucoasa rinofaringiană, având o evoluție autolimitantă și fără complicații majore.	

6.1.2. Etiologie și Structură Virală

- Familia: *Orthomyxoviridae* (virusuri ARN sferice, cu structură antigenică complexă).
- Componentele externe și interne:
  - Anvelopa virală: Derivată din membrana celulei infectate, conține spiculi proeminenți (glicoproteinele Hemaglutinina - HA și Neuraminidaza - NA).
  - Hemaglutinina (HA): Rol în fixarea virusului de receptorii de acid sialic ai celulei gazdă. Există 16 subtipuri de HA.
  - Neuraminidaza (NA) sau sialidaza: Enzimă cu rol în eliberarea și detașarea virionilor noi formați, împiedicând reinfecția în profunzimea tractului respirator. Există 9 subtipuri de NA.
  - Proteinele M (M1 și M2): M2 are activitate de canal ionic, specifică virusurilor gripale A.
  - Nucleocapsida virală: Alcătuită din 8 segmente de ARN monocatenar care codează 11 proteine virale, asociate cu nucleoproteina (NP) și trei proteine polimerazice (P).

6.1.3. Epidemiologie

- Sezonalitate: În emisfera nordică, epidemiile apar între noiembrie și februarie (în emisfera sudică între iunie și august).
- Mortalitate și Morbiditate: La nivel mondial, gripa afectează anual 5-10% dintre adulți și 20-30% dintre copii. Este responsabilă de 3-5 milioane de cazuri de boală severă și de 250.000–500.000 de decese/an.
- Rezervorul natural de infecție:
  - Păsările reprezintă principalul rezervor natural pentru virusurile gripale A, putând găzdui toate subtipurile.
  - Mamifere precum porcii și caii pot fi infectate (porcul fiind considerat un "vas de amestec" genetic esențial pentru apariția tulpinilor pandemice).
- Căi de transmitere:
  - Directă: Interumană pe cale respiratorie (prin picături de secreții nazofaringiene eliminate prin strănut, tuse, vorbit) – calea cea mai frecventă.
  - Indirectă: Prin intermediul obiectelor contaminate (batiste, obiecte personale) – mai rar implicată.
- Contagiozitate și receptivitate:
  - Indice de contagiozitate de peste 90% (similar rujeolei și varicelei).

- Perioada de contagiozitate: de la 1-2 zile înainte de debutul clinic și încă 6 zile după debutul simptomatologiei.
- Nu există imunitate încrucișată între virusurile A și B.

6.1.4. Patogeneză

Evoluția clinico-patogenică a căilor respiratorii (în infecția necomplicată) se desfășoară în 3 faze:

1. Faza inițială (de replicare virală intensă): Durează aproximativ 72 de ore; virusul se replică în epiteliul de suprafață și se propagă treptat spre căile inferioare (bronhiole), facilitat de neuraminidază.
2. Faza imuno-inflamatorie: Durează 7-10 zile; constă în distrucția masivă a epiteliului respirator, edemul peretelui bronșic, hipersecreție bronșică și apariția semnelor sistemice mediate de citokine (TNF-α, IFN-α, IL-6, IL-8).
3. Faza reparatorie: Durează până la 3 săptămâni; regenerarea mucoasei respiratorii (posibilă instabilitate sau hiperreactivitate bronșică / astm bronșic la distanță).

6.1.5. Manifestări clinice

- Forma clinică comună (sezonieră):
  - Incubația: Scurtă, între 24-72 de ore (medie 48 de ore).
  - Faza de invazie: Durează 2-3 zile. Debut brusc cu sindrom infecțios (febră mare 39-40°C, frisoane, cefalee intensă retro-orbitală, mialgii și artralgii difuze, lombosacrate).
  - Faza de stare: Tusea devine constantă și precoce (inițial uscată, apoi umedă prin hipersecreție bronșică), însoțită de odinofagie. Febră cu durată de 3-5 zile (remisiune completă în 5-7 zile în absența complicațiilor).
- Grupe populaționale cu risc pentru forme severe:
  - Copiii mici (în special sub 2 ani) și vârstnicii (≥ 65 ani)
  - Pacienții cu boli cronice (pulmonare, cardiovasculare, metabolice/diabet, renale, hemoglobinopatii).
  - Pacienți imunodepresați (inclusiv HIV, chimioterapie) și gravidele (trimestrul II și III).
- Criterii de spitalizare la adult:
  - Tulburări de conștiință; temperatură < 35°C sau > 40°C.
  - Dispnee cu frecvență respiratorie > 30/min.

- Hipotensiune arterială (sistolică < 90 mmHg sau scădere cu 40 mmHg față de valoarea uzuală).
- Tahicardie cu frecvență cardiacă > 120/min.

6.1.6. Complicații

1. Pulmonare:
   - Pneumonia virală gripală primară ("grupă malignă"): Rară, dar extrem de severă; dispnee, cianoză, hipoxemie refractară, edem pulmonar acut lezonal.
   - Pneumonia bacteriană secundară: Apărută după o ameliorare tranzitorie de 2-3 zile, dominată de reapariția febrei și spută purulentă. Germeni implicați frecvent: *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, S. pyogenes*.
   - Pneumonie mixtă (virală și bacteriană), exacerbări de BPOC / astm bronșic, crup laringian (la copii), otită medie și sinuzită acută.
2. Extrarespiratorii:
   - Miozită acută: Afectează predominant musculatura membrelor inferioare, însoțită de creșterea valorilor serice ale creatin-fosfokinazei.
   - Complicații cardiace: Miocardita (cea mai frecventă, survine la 4-8 zile de la debutul febrei; bradicardie sinusală, fibrilație atrială, extrasistole ventriculare, creșterea CK-MB).
   - Complicații neurologice (encefalită, mielită, sindrom Guillain-Barré, sindrom Reye asociat administrării de aspirină la copii).

6.1.7. Diagnostic de Laborator

- Diagnostic etiologic specific:
  - Teste rapide: Detectarea antigenelor virale în exsudatul nazofaringian prin teste imunoenzimatice (rezultat rapid, sensibilitate moderată 70-75%).
  - RT-PCR (Rever-Transcriptază PCR): Standardul de aur molecular pentru detecția ARN-ului viral în exsudatele nazofaringiene; sensibilitate și specificitate maxime (esențial în pandemii, ex. H1N1).
  - Izolarea virală pe culturi celulare (MDCK): Izolarea virusului din primele 3 zile de la debut (considerată istoric gold standard, dar neutilizată în practica de rutină curentă).

- Diagnostic serologic: Creșterea de 4 ori sau mai mult a titrului de anticorpi (prin inhibarea hemaglutinării - IH sau ELISA) între faza acută și convalescență (utilitate retrospectivă).

- Modificări de laborator nespecifice: Leucopenie cu neutropenie la debut; leucocitoza $> 15.000/\mu$l sugerează suprainfecție bacteriană.

6.1.8. Tratament

- Tratament etiologic (Antiviral):
  - Eficiență maximă dacă este inițiat precoce (în primele 48 de ore de la debutul simptomelor).

Tabel 2: Tratamentul antiviral curativ și chimioprofilactic pentru Gripa A și B

Agent antiviral	Utilizare	Recomandare pentru	Nerecomandat pentru utilizare la	Reacții adverse
Oseltamivir oral	Tratament	Orice vârstă	N/A	• greata • vărsături • cefalee *Rapoarte post-marketing de reacții cutanate grave și evenimente neuropsihiatrice tranzitorii, sporadice[1].*
	Chimioprofilaxie	3 luni și peste	N/A	
Zanamivir inhalator	Tratament	7 ani și peste	Persoane cu afecțiuni respiratorii preexistente (astm, BPOC)	• risc de bronhospasm • sinuzita • amețeli *Rapoarte post-marketing de reacții cutanate grave și evenimente neuropsihiatrice tranzitorii, sporadice[1].*
	Chimioprofilaxie	5 ani și peste	Persoane cu afecțiuni respiratorii preexistente (astm, BPOC)	

Paramivir intravenos	Tratament	6 luni și peste	N/A	• diaree *Rapoarte post-marketing de reacții cutanate grave și evenimente neuropsihiatrice tranzitorii, sporadice[1].*
	Chimioprofilaxie	Nerecomandat	N/A	
Baloxavir oral	Tratament	5 ani și peste	N/A	Nu sunt mai frecvente decât în cazul placebo în studiile clinice.
	Chimioprofilaxie	Aprobat pentru chimioprofilaxia post-expunere la persoanele de 5 ani și peste		

- Tratament simptomatic:
  - Hidratare adecvată, repaus la pat, antitermice/analgezice (Paracetamol).
  - ATENȚIE: Evitarea salicilaților (aspirinei) la copiii sub 18 ani, din cauza riscului major de apariție a sindromului Reye.
- Antibioticoterapia: Rezervată exclusiv pentru tratamentul complicațiilor bacteriene secundare (ghidată după frotiul Gram și uroculturi/spută).

Tabel 3. Tratamentul antiviral în gripă (dozele la copil și adult)

Agent antiviral	***Copii***	***Adulți***
OSELTAMIVIR	V: 0-1 lună: 2 mg/kg x 2/zi, 5 zile, PO V: 1-3 luni: 2,5 mg/kg x 2/zi, 5 zile PO V: 3-12 luni: 3mg/kg x 2/zi, 5 zile, PO V > 12 luni, doza depinde de greutate: • G < 15 kg: 30 mg x 2/zi, 5 zile, PO • G: 15- 23 kg: 45 mg x 2/zi, 5 zile, PO • G: 23 - 40 kg: 60 mg x 2/zi, 5 zile, PO • G: > 40 kg:75 mg x 2/zi, 5 zile, PO	75 mg x 2/zi, 5 zile, po **În formele severe, spitalizate în ATI se recomandă dublarea dozei (150 mg x 2/zi, po)**
ZANAMIVIR	10 mg (2 inhalări de câte 5 mg) x 2/zi, 5 zile, după vârsta de 5 ani **Inhalațiile se fac pe cale orală, cu ajutorul unui dispozitiv bucal special, furnizat de producător.**	**10 mg (2 inhalări de câte 5 mg) x 2/zi, 5 zile** **Inhalațiile se fac pe cale orală, cu ajutorul unui dispozitiv bucal special, furnizat de producător.**
PERAMIVIR	> 2 ani și la o G < 50 Kg: 12 mg/kg/ PEV lentă, doză unică. > 2 ani și la o G > 50 Kg : 600 mg, PEV lentă, doză unică. 1 flacon are 20 ml concentrat de peramivir, care conține 200 mg peramivir, Se dizolvă în ser fiziologic, glucoză 5% sau soluție Ringer.	Doză unică 600 mg în perfuzie endovenoasă lentă (15-30 min). 1 flacon are 20 ml concentrat de peramivir, care conține 200 mg peramivir. Se dizolvă în ser fiziologic, glucoză 5% sau soluție Ringer.
BALOXAVIR	***G < 20 kg: exclusiv suspensie orala*** 10-20 kg: 2 mg/kg corp (sau echivalentul exact din seringa dozatoare a suspensiei). G: 20-80 kg: 40 mg doză unică.	**G *< 80 kg: 40 mg doză unică*** **G > 80 kg: 80 mg doză unică**
G = greutate; V = vârsta; PO = per os (pe cale orala); PEV = perfuzie endovenoasa.		

6.1.9. Profilaxie

- Profilaxie specifică (Vaccinarea antigripală):
  - Cea mai eficientă măsură de prevenție.
  - Tipuri de vaccinuri:
    - *Vaccinuri inactivate și fragmentate* (injectabile, conțin 3 sau 4 tulpini – trivalente sau tetravalente).
    - *Vaccin viu atenuat* (administrat intranazal, ex. FluMist/Fluenz).
  - Se administrează anual, de preferat la începutul toamnei (octombrie-noiembrie), înaintea sezonului gripal.
  - Recomandată în prezent pentru întreaga populație cu vârsta mai mare de 6 luni, punându-se accent pe grupele cu risc înalt.
- Chimioprofilaxia antivirală:
  - Utilizarea Oseltamivirului în scop profilactic (ex. după expunere recentă la cazuri confirmate la persoane cu risc sever de complicații sau în focar nosocomial).

6.1.10. Evaluarea cunoștințelor

1*. Care este perioada de incubație medie pentru gripa sezonieră?
A) 24–72 de ore (medie 48 de ore)
B) 5–10 zile
C) 14–30 de zile
D) 3 săptămâni fixe
E) 1–2 zile în total

2*. Care dintre următoarele tipuri de virus gripal este singurul responsabil de producerea pandemiilor?
A) Doar Virusul gripal B
B) Virusul gripal C
C) Doar Virusul gripal A
D) Atât virusul A cât și B
E) Rinovirusurile

3*. Care este intervalul de timp optim pentru inițierea precoce a tratamentului etiologic antiviral în gripă?
A) În primele 12 ore de la debut
B) În primele 48 de ore de la debutul simptomelor
C) În primele 7 zile de la debut
D) Oricând în timpul convalescenței
E) Doar după apariția complicațiilor pulmonare

4*. Ce modificare hematologică nespecifică este caracteristică la debutul infecției gripale necomplicate?
A) Leucocitoză marcată cu neutrofilie
B) Eozinofilie severă
C) Leucopenie cu neutropenie
D) Trombocitoză reactivă
E) Policitemie secundară

5*. Care este doza corectă de Oseltamivir oral recomandată la adulți în formele standard de gripă?
A) 30 mg de 2 ori pe zi, timp de 5 zile
B) 75 mg de 2 ori pe zi, timp de 5 zile
C) 150 mg o dată pe zi, timp de 7 zile
D) 60 mg de 3 ori pe zi, timp de 3 zile
E) Doză unică de 600 mg

6*. Ce agent antiviral este contraindicat pentru chimioprofilaxie?
A) Oseltamivir oral
B) Zanamivir inhalator
C) Peramivir intravenos
D) Baloxavir oral
E) Toate opțiunile de mai sus sunt recomandate

7*. Care este principalul rezervor natural pentru virusurile gripale A, putând găzdui toate subtipurile?
A) Rozătoarele mici
B) Păsările
C) Reptilele
D) Amfibienii
E) Insectele

8*. Ce durată are faza inițială (de replicare virală intensă) în evoluția clinico-patogenică a căilor respiratorii?
A) Aproximativ 72 de ore
B) 7–10 zile
C) Până la 3 săptămâni
D) 24 de ore fixe
E) 5–6 ore

9*. Care este intervalul recomandat pentru administrarea vaccinului antigripal anual?

A) La începutul primăverii (martie-aprilie)
B) La începutul toamnei (octombrie-noiembrie)
C) La mijlocul verii (iulie-august)
D) Oricând în timpul iernii
E) O dată la 5 ani

10*. Care este indicația specifică pentru Baloxavir oral în privința chimioprofilaxiei?

A) Este complet interzis la orice vârstă
B) Este aprobat pentru chimioprofilaxia post-expunere la persoanele de 5 ani și peste
C) Este recomandat exclusiv nou-născuților
D) Se administrează doar pacienților internați în ATI
E) Este utilizat exclusiv ca tratament curativ la animale

11. Care sunt caracteristicile epidemiilor de gripă sezonieră, spre deosebire de pandemii?
A) Sunt produse de virusurile gripale A și B
B) Sunt declanșate de un "antigenic drift" (variație antigenică minoră)
C) Survin la intervale de 2-3 ani pentru virusul gripal A și de 4-5 ani pentru virusul gripal B
D) Afectează între 5-15% din populație, cu o mortalitate de 0,1%
E) Sunt produse numai de virusul gripal A prin "antigenic shift"

12. Care sunt componentele externe și interne structurale ale virusului gripal?
A) Anvelopa virală derivată din membrana celulei infectate cu spiculi de HA și NA
B) Hemaglutinina (HA) cu 16 subtipuri și rol în fixarea de receptorii de acid sialic
C) Neuraminidaza (NA) cu 9 subtipuri și rol în eliberarea virionilor noi
D) Proteinele M (M1 și M2), unde M2 are activitate de canal ionic specifică virusurilor gripale A
E) O capsulă bacteriană complexă formată din 4 straturi de peptidoglican

13. Ce elemente fac parte din căile de transmitere și contagiozitatea gripei?
    A) Transmitere directă interumană pe cale respiratorie (prin picături de secreții nazofaringiene)
    B) Transmitere indirectă prin intermediul obiectelor contaminate (batiste, obiecte personale)
    C) Indice de contagiozitate de peste 90% (similar rujeolei și varicelei)
    D) Perioada de contagiozitate de la 1-2 zile înainte de debutul clinic și încă 6 zile după debut
    E) Existența unei imunități încrucișate complete între virusurile A și B

14. Care sunt cele 3 faze ale evoluției clinico-patogenice a căilor respiratorii în infecția necomplicată?
    A) Faza inițială (de replicare virală intensă, durează aproximativ 72 de ore)
    B) Faza imuno-inflamatorie (durează 7-10 zile, cu distrucție și edem)
    C) Faza reparatorie (durează până la 3 săptămâni, cu regenerarea mucoasei)
    D) Faza de cronicizare obligatorie la toți pacienții
    E) Faza de latență virală de lungă durată asimptomatică de 5 ani

15. Care sunt grupele populaționale menționate ca având risc crescut pentru forme severe de gripă?
    A) Copiii mici (în special sub 2 ani) și vârstnicii
    B) Pacienții cu boli cronice (pulmonare, cardiovasculare, metabolice/diabet, renale, hemoglobinopatii)
    C) Pacienții imunodepresați (inclusiv HIV, chimioterapie)
    D) Gravidele (trimestrul II și III)
    E) Adulții tineri sportivi de performanță fără nicio altă afecțiune

16. Care sunt criteriile de spitalizare la adult?
    A) Tulburări de conștiință
    B) Dispnee cu frecvență respiratorie crescută
    C) Hipotensiune arterială (sistolică redusă sau scădere semnificativă față de valoarea uzuală)
    D) Tahicardie cu frecvență cardiacă crescută
    E) Prezența exclusivă a unei dureri de gât ușoare

17. Ce complicații pulmonare și extrarespiratorii pot apărea în cursul gripei?
    A) Pneumonia virală gripală primară ("grupă malignă")
    B) Pneumonia bacteriană secundară cu germeni precum Streptococcus pneumoniae sau Staphylococcus aureus
    C) Miozită acută afectând predominant musculatura membrelor inferioare, cu creșterea creatin-fosfokinazei
    D) Miocardita (cea mai frecventă complicație cardiacă, survine la 4-8 zile)
    E) Complicații neurologice (encefalită, mielită, sindrom Guillain-Barré, sindrom Reye asociat aspirinei)

18. Care sunt metodele de diagnostic de laborator etiologic specific?
    A) Teste rapide pentru detecția antigenelor virale în exsudatul nazofaringian
    B) RT-PCR (Rever-Transcriptază PCR) ca standard de aur molecular
    C) Izolarea virală pe culturi celulare (MDCK) din primele 3 zile de la debut
    D) Diagnostic serologic prin creșterea de 4 ori sau mai mult a titrului de anticorpi (IH sau ELISA)
    E) Coprocultura obligatorie pentru identificarea tulpinii respiratorii

19. Ce reacții adverse sau aspecte legate de Oseltamivirul oral?
    A) Greață
    B) Vărsături
    C) Cefalee
    D) Rapoarte post-marketing de reacții cutanate grave și evenimente neuropsihiatrice tranzitorii, sporadice
    E) Insuficiență renală cronică ireversibilă obligatorie la prima administrare

20. Ce efecte adverse sau precauții sunt asociate cu Zanamivirul inhalator?
    A) Risc de bronhospasm
    B) Sinuzită
    C) Amețeli
    D) Este nerezervat și nerecomandat persoanelor cu afecțiuni respiratorii preexistente (astm, BPOC)
    E) Este administrat exclusiv intravenos sub formă de PEV lentă

21. Ce elemente fac parte din tratamentul simptomatic și din măsurile de precauție în gripă?
    A) Hidratare adecvată, repaus la pat, antitermice/analgezice (Paracetamol)
    B) Evitarea salicilaților (aspirinei) la copiii sub 18 ani din cauza riscului de sindrom Reye
    C) Administrarea de antibioticoterapie rezervată exclusiv pentru tratamentul complicațiilor bacteriene secundare
    D) Utilizarea rutinară a antibioticelor din prima zi de boală pentru orice pacient gripal necomplicat
    E) Administrarea obligatorie de aspirină la sugarii de 1 lună pentru febră

22. Care sunt regulile de dozare pentru Oseltamivir la copii în funcție de greutate sau vârstă?
    A) Vârsta 0-1 lună: 2 mg/kg x 2/zi, 5 zile, PO
    B) Vârsta 1-3 luni: 2,5 mg/kg x 2/zi, 5 zile, PO
    C) Vârsta 3-12 luni: 3 mg/kg x 2/zi, 5 zile, PO
    D) Greutatea între 15-23 kg: 45 mg x 2/zi, 5 zile, PO
    E) Greutatea sub 15 kg: 300 mg x 2/zi, 5 zile, PO

23. Ce indicații și caracteristici speciale privind Peramivirul intravenost?
    A) Pentru > 2 ani și G < 50 Kg se administrează 12 mg/kg/PEV lentă, doză unică
    B) Pentru > 2 ani și G > 50 Kg se administrează 600 mg, PEV lentă, doză unică
    C) Un flacon are 20 ml concentrat de peramivir care conține 200 mg peramivir și se dizolvă în ser fiziologic, glucoză 5% sau soluție Ringer
    D) Este complet recomandat ca chimioprofilaxie de primă linie
    E) Se administrează exclusiv oral sub formă de comprimate de 75 mg

24. Ce aspecte sunt adevărate despre Baloxavir oral?
    A) Este aprobat pentru tratament la persoanele de 5 ani și peste
    B) Efectele adverse nu sunt mai frecvente decât în cazul placebo în studiile clinice
    C) Este aprobat pentru chimioprofilaxia post-expunere la persoanele de 5 ani și peste
    D) Pentru G între 20-80 kg, doza este de 40 mg doză unică
    E) Se administrează exclusiv prin inhalație bucală cu un dispozitiv special

25. Care sunt măsurile de profilaxie specifică și chimioprofilaxie?
    A) Vaccinarea antigripală este considerată cea mai eficientă măsură de prevenție
    B) Se folosesc vaccinuri inactivate și fragmentate (injectabile, trivalente sau tetravalente)
    C) Se folosește vaccin viu atenuat administrat intranazal (ex. FluMist/Fluenz)
    D) Vaccinarea este recomandată în prezent pentru întreaga populație cu vârsta mai mare de 6 luni
    E) Chimioprofilaxia antivirală utilizează Oseltamivirul în scop profilactic după expunere recentă

Răspunsuri corecte: 1. A; 2. C; 3. B; 4. C; 5. B; 6. C; 7. B; 8. A; 9. B; 10.B; 11. A, B, C, D; 12. A, B, C, D; 13. A, B, C, D; 14. A, B, C; 15. A, B, C, D; 16. A, B, C, D; 17. A, B, C, D, E; 18. A, B, C, D; 19. A, B, C, D; 20. A, B, C, D; 21. A, B, C; 22. A, B, C, D; 23. A, B, C; 24. A, B, C, D; 25. A, B, C, D, E.

6.1.11. CAZURI CLINICE

Cazul 1:

Istoricul bolii: Copil în vârstă de 3 ani, adus de mama sa la camera de gardă pentru febră bruscă (39,6°C), inapetență, agitație și otalgie dreaptă marcată. În urmă cu aproximativ 30 de ore, simptomatologia a debutat cu febră înaltă, frisoane, strănut și o criză convulsivă febrilă simplă în contextul ascensiunii termice rapide. În ultimele ore a devenit somnolent și acuză dureri la nivelul urechii drepte.

Din antecedentele heredocolaterale reținem că nu este vaccinat antigripal, iar în colectivitatea (creșa) pe care o frecventează există mai multe cazuri de viroze respiratorii.

Examenul obiectiv la internare: Stare generală moderat-sever influențată, febrilă ($39,1$°C), extremități calde, faringe congestionat difuz, secreții nazale abundente seroase. Otoscopie: congestie intensă a timpanului drept, cu bombarea discretă a acestuia. Aparat respirator: murmur vezicular înăsprit, fără raluri supraadăugate, frecvență respiratorie 32 respirații/minut, saturație în oxigen (SpO_2): 97% în aerul ambiental. Aparat cardiovascular: zgomote cardiace ritmice, tahicardie (AV: 135 bătăi/minut), TA 90/50 mm Hg. Abdomen suplu, fără modificări.

Întrebări:

1. Care este diagnosticul prezumtiv cel mai probabil la acest copil în vârstă de 3 ani?
2. Cum se explică apariția crizei convulsive în primele ore de evoluție a bolii?
3. Ce complicație locală frecventă la copil este sugerată de otalgia și modificările otoscopice?
4. Ce investigații paraclinice minime sunt necesare pentru evaluarea acestui pacient pediatric?
5. Care este atitudinea terapeutică antivirală și simptomatică indicată, având în vedere vârsta de 3 ani?

Cazul 2:

Istoricul bolii: Pacient în vârstă de 26 de ani, de profesie programator, fără antecedente patologice cronice cunoscute și fără alergii la medicamente, se prezintă la cabinetul medicului de familie pentru un sindrom febril acut instalat cu aproximativ 48 de ore în urmă. A acuzat un debut brutal cu febră ($38,9$°C), cefalee frontală intensă, mialgii generalizate ("dureri în tot corpul"), astenie accentuată, odinofagie și tuse uscată iritantă.

Pacientul relatează că nu s-a vaccinat antigripal în sezonul curent și că a intrat în contact direct cu un coleg de birou confirmat cu gripă. A administrat la domiciliu Paracetamol (2 grame/zi) cu ameliorare pasageră a febrei.

Examenul obiectiv la internare: Stare generală bună, pacient orientat tero-spațial, febril ($38,3$°C), conjunctive ușor hiperemice. Faringe congestionat, fără depozite purulente. Aparat respirator: murmur vezicular prezent bilateral, fără raluri, frecvență respiratorie 16 respirații/minut, SpO_2: 98% în aerul ambiental. Aparat cardiovascular: zgomote cardiace ritmice, AV: 82 bătăi/minut, TA 120/75 mm Hg. Abdomen suplu, indolor la palpare.

Întrebări:

1. Ce diagnostic pozitiv se formulează în cazul acestui adult tânăr?
2. De ce se încadrează această prezentare clinică în categoria formelor necomplicate?

3. Care sunt criteriile epidemiologice și clinice care susțin diagnosticul în plin sezon epidemic, fără a necesita neapărat teste de laborator complexe?
4. Este necesară inițierea terapiei antivirale specifice (cum ar fi Oseltamivir) în acest caz și în ce interval optim?
5. Ce recomandări generale de tratament simptomatic și igieno-dietetic i se vor face pacientului pentru perioada de convalescență?

Cazul 3:

Istoricul bolii: Pacient în vârstă de 78 de ani, cu antecedente personale de boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), insuficiență cardiacă cronică clasa NYHA III și boală renală cronică ușoară, se prezintă prin serviciul de ambulanță în Clinica de Boli Infecțioase cu tablou clinic de febră înaltă ($39,0$°C), frisoane, tuse chinuitoare cu spută muco-purulentă, dispnee severă de repaus și alterarea stării generale. Simptomatologia a debutat brusc cu 4 zile în urmă, inițial cu caracter gripal tipic, urmată în ultimele 24 de ore de o agravare bruscă, marcată de polipnee și cianoză extremitară. Este nevaccinat antigripal sezonier.

Examenul obiectiv la internare: Stare generală gravă, somnolență ușoară, paloare, cianoză perioronazală. Aparat respirator: polipnee (28 respirații/minut), SpO_2: 87% în aerul ambiental, raluri subcrepitante bazale bilaterale și wheezing diseminat. Aparat cardiovascular: zgomote cardiace ritmice, tahicardice (AV: 110 bătăi/minut), TA 100/60 mm Hg. Edeme gambiere moderate cronice. Fără semne meningeale.

Întrebări:

1. Ce diagnostic prezumtiv complex se stabilește pentru acest pacient vârstnic?
2. Care sunt factorii majori din istoricul pacientului care îl plasează în categoria cu risc crescut pentru forme complicate?
3. Ce tip de complicație pulmonară post-gripală este cel mai probabil responsabilă de agravarea bruscă de la 24 de ore?
4. Ce investigații paraclinice de urgență (biologice, imagistice și etiologice) sunt obligatorii la internare?
5. Care este conduita terapeutică de urgență necesară în acest caz (inclusiv suport respirator și terapie antivirală/antibiotică)?

6.1.12. REZOLVARE CAZURI CLINICE

Cazul 1: Gripa - Formă la copilul mic cu complicație otică și convulsii febrile

1. Diagnostic prezumtiv: Infecție gripală sezonieră (formă medie), complicată cu otită medie acută și episod de convulsii febrile simple.
2. Justificarea convulsiilor: Creșterea bruscă și rapidă a temperaturii corporale în faza de debut a infecției virale la copiii mici cu prag convulsiv imatur poate declanșa convulsii febrile.
3. Complicația otică: Otita medie acută, reprezentată de inflamația mucoasei urechii medii prin extinderea edemului de la nivelul căilor respiratorii superioare.
4. Investigații obligatorii: Exsudat nazofaringian pentru test rapid antigripal sau RT-PCR, hemoleucogramă (pentru excluderea unei infecții bacteriene severe concomitente) și examen ORL detaliat.
5. Conduita terapeutică: Deoarece simptomatologia a debutat în urmă cu aproximativ 30 de ore, copilul se află în fereastra terapeutică optimă de sub 48 de ore pentru administrarea antiviralelor. Pentru un copil de 3 ani, doza de Oseltamivir se calculează strict în funcție de greutatea corporală conform ghidului:

- Dacă greutatea este sub 15 kg: 30 mg de 2 ori pe zi, timp de 5 zile, per os.
- Dacă greutatea este între 15–23 kg: 45 mg de 2 ori pe zi, timp de 5 zile, per os.
- Dacă greutatea este între 23–40 kg: 60 mg de 2 ori pe zi, timp de 5 zile, per os.

  Se adaugă tratament simptomatic cu antitermice (Paracetamol sau Ibuprofen, evitând categoric aspirina din cauza riscului major de sindrom Reye), hidratare orală corespunzătoare și consult ORL pentru antibioterapie țintită a otitei medii acute.

Cazul 2: Gripă – Formă medie la adult tânăr fără comorbidități

1. Diagnostic pozitiv: Gripă sezonieră necomplicată.
2. Definirea formei necomplicate: Absența semnelor de insuficiență respiratorie, a pneumoniei, a decompensării bolilor cronice sau a necesității de spitalizare; simptome limitate la sindrom infecțios sistemic și semne respiratorii alte căilor superioare.

3. Criterii epidemiologice/clinice: Debutul brusc cu febră înaltă, mialgii severe, cefalee și tuse în plin sezon epidemic, coroborat cu existența unui contact în focar. Deoarece pacientul se prezintă la aproximativ 48 de ore de la debut, administrarea antiviralului se face în intervalul optim care poate scurta durata simptomelor cu 1–1,5 zile. Doza standard de Oseltamivir pentru adulți este de 75 mg de 2 ori pe zi, timp de 5 zile, pe cale orală.
4. Recomandări de convalescență: Repaus la domiciliu, hidratare orală riguroasă, administrare de Paracetamol pentru febră/mialgii, evitarea efortului fizic intens și reluarea treptată a activităților după dispariția febrei.

Cazul 3: Gripă – Formă severă la pacient vârstnic cu comorbidități multiple

1. Diagnostic prezumtiv: Gripă sezonieră (formă severă) complicată cu pneumonie bacteriană secundară, insuficiență respiratorie acută și acutizarea patologiei cronice (BPOC și insuficiență cardiacă).
2. Factori de risc majore: Vârsta înaintată (≥ 65 de ani) și prezența comorbidităților cronice multiple (pulmonare, cardiace, renale).
3. Complicația pulmonară: Pneumonia bacteriană secundară (sugerează evoluția bifazică: ameliorare aparentă sau stagnare urmată de agravare bruscă cu spută purulentă și polipnee și hipoxemie).
4. Investigații obligatorii: Test RT-PCR / rapid pentru gripă, hemoleucogramă, VSH, CRP, teste renale (uree, creatinină), gaze arteriale (astrup), radiografie toracică de urgență și spută pentru examen bacteriologic și hemoculturi.
5. Conduita terapeutică: Internare de urgență în Secția de Terapie Intensivă sau Boli Infecțioase, asigurarea suportului respirator și a oxigenoterapiei în funcție de gazometrie. Administrare promptă de Oseltamivir; deși au trecut 4 zile de la debut, în cazurile severe spitalizate antiviralul aduce beneficii. Doza uzuală este de 75 mg de 2 ori pe zi, pe cale orală, însă ghidul precizează că în formele severe, spitalizate în ATI, se recomandă dublarea dozei la 150 mg de 2 ori pe zi. Se asociază obligatoriu antibioticoterapie empirică cu spectru larg orientată pe patogeni implicați în suprainfecții (precum *Streptococcus pneumoniae* sau *Staphylococcus aureus*).



Simptome	Alergia sezonieră	Gripa	COVID-19
Febră	✗	✓	✓
Frisoane	✗	✓	✓
Strănut	✓	✓	✗
Prurit (senzație de mâncărime a feței)	✓	✗	✗
Tuse	✓	✓	✓
Congestie nazală (nas înfundat)	✓	✓	✓
Rinoree	✓	✓	uneori
Lipsa mirosului	✗	✗	✓
Durere în gât	✗	✓	✓
Lăcrimarea ochilor	✓	✓	✗
Dureri musculare	✗	✓	✓
Dureri de cap	uneori	✓	uneori
Dificultate în respirație	uneori	uneori	✓
Vărsături și diaree	✗	✗	uneori
Oboseală	✗	✓	✓
Perioadă de incubație	Simpt.încep gradual	1-4 zile	2-14 zile
Durata	Sezonul alergiilor	5-7 zile	Variază de la caz la caz

6.2. INFECȚIA CU SARS CoV-2 (COVID-19)

6.2.1. Introducere și Definiție

Coronavirus sau *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) a fost identificat pentru prima dată în decembrie 2019 în Wuhan, China, provocând boala numită Covid-19. Aceasta a fost declarată pandemie de către Organizația Mondială a Sănătății în data de 11 martie 2020.

Înaintea descoperirii SARS-CoV-2, erau cunoscute șase coronavirusuri patogene pentru om, toate având origine animală.

6.2.2. Etiologie și Structură Virală

SARS-CoV-2 face parte din familia *Coronaviridae*, fiind un beta-coronavirus al cărui genom conține un ARN monocatenar cu polaritate pozitivă. Numele provine din limba latină, unde *corona* înseamnă coroană, ilustrând aspectul anvelopei virale în microscopie electronică, unde se observă mici proiecții aciculare formate din proteina *spike* (S).

Pe lângă proteina *S*, SARS-CoV-2 conține alte trei proteine structurale: proteina *E* (anvelopă), proteina *M* (membranară) și proteina *N* (nucleocapsidă), precum și 16 proteine non-structurale (nsp1-16), care au diverse roluri în patogenia bolii. Proteina *spike* este o proteină esențială de pe suprafața virusului care realizează recunoașterea receptorilor, atașarea virală și pătrunderea în celula gazdă. Ea reprezintă principala țintă pentru vaccinurile COVID-19 și terapiile antivirale. Subunitatea S_1 (Atașarea): Conține domeniul N-terminal și domeniul de legare a receptorului. Rolul său principal este de a se cupla cu receptorul celulei umane, numit enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE-2). Subunitatea S_2 (Fuziunea): Are rolul de a fuziona anvelopa virală cu membrana celulei gazdă prin modificări de formă ireversibile. Conține mai multe componente structurale: peptida de fuziune, regiunile de repetare heptad (HR1 și HR2), domeniul de legare a receptorului, domeniul transmembranar și coada intracelulară. Activarea prin scindare: proteinele (proteazele) celulei gazdă, cum ar fi serin-proteaza transmembranară tip 2, taie proteina S la un situs specific de scindare (S_1/S_2), activând mecanismul prin care virusul intră în celulă.

6.2.3. Epidemiologie și Variante Virale

Rezervorul natural: Este reprezentat de liliecii din specia *Rhinolophus affinis*, SARS-CoV-2 având o similitudine genetică de 96% cu Bat-CoV RaTG13, însă se consideră că transmiterea la om a implicat o gazdă intermediară, care este încă necunoscută, posibil pangolinul (similitudine genetică de 91% cu virusul Pangolin-CoV). Sursa de infecție este reprezentată de pacienții asimptomatici sau simptomatici cu infecție SARS-CoV-2.

Calea de transmitere: Transmiterea interumană a SARS-CoV-2 este predominant respiratorie, prin picăturile lui Pflugge. Transmiterea prin aerosoli este bine documentată doar în unitățile spitalicești în care se efectuează proceduri medicale generatoare de aerosoli: resuscitare cardio-pulmonară avansată, administrarea de oxigenoterapie cu flux înalt, nebulizare de medicamente, ventilație mecanică invazivă/neinvazivă, aspirație bronșică, bronhoscopie. Transmiterea prin contact direct cu obiecte contaminate nu este un factor determinant în lanțul epidemiologic, iar transmiterea fecal-orală nu a fost clar documentată.

Contagiozitatea: Începe cu 1-2 zile înainte de debutul simptomelor și durează în medie 6-8 zile după debutul bolii. În formele severe de boală și la pacienții imunodepresați, contagiozitatea se poate prelungi până la 14-20 zile, fiind datorată unei excreții virale prelungite.

Receptivitatea: Este generală, COVID-19 putând afecta orice persoană neimunizată natural sau prin vaccinare.

Imunitatea după boală: Durata imunității după boală nu este clar definită, fiind încă în curs de evaluare. Din perspectiva răspunsului imun umoral cuantificat prin titrul de anticorpi neutralizanți anti SARS-CoV-2 (IgG anti-RBD) și a răspunsului imun celular asigurat de limfocitele B cu memorie RBD specifice, se estimează că există un grad de protecție timp de 6-12 luni după boală.

Variantele virale: Sunt clasificate în funcție de consecințele asupra contagiozității, severității bolii și imunitate: variante care provoacă îngrijorare, variante de interes și variante de monitorizat. Printre variantele importante se numără:

- *Varianta Alpha* (501Y.V1, linia B.1.1.7, UK, noiembrie 2020) — rată de transmitere cu aproximativ 70% mai mare, risc mai mare de spitalizare și deces.

- *Varianta Beta* (501Y.V2, linia B.1.351, Africa de Sud, decembrie 2020) — rată de transmitere cu 50% mai mare, risc de 3-4 ori mai mare de spitalizare și internare în ATI.
- *Varianta Gamma* (501Y.V3, linia B.1.1.28 - P1, Brazilia, ianuarie 2021) — rată de transmitere de 2.6 ori mai mare, risc de 2-3 ori mai mare de spitalizare și internare în ATI.
- *Varianta Delta* (dubla mutație variant, linia B.1.617.2, India, aprilie-mai 2021) — cu 40-60% mai transmisibilă față de varianta Alpha, impact asupra severității bolii și dovezi de scădere a răspunsului imun umoral antiviral la convalescenți și vaccinați.

6.2.4. Patogenie

Din punct de vedere patogenic, infecția cu SARS-CoV-2 se împarte în trei stadii, care corespund fazelor clinice de evoluție a bolii:

Stadiul 1 sau faza asimptomatică (primele zile): SARS-CoV-2 se leagă la nivelul celulelor epiteliale din mucoasa nazală, prin interacțiunea dintre receptorul celular ACE-2 cu subunitatea S_1 a proteinei virale S. Unterior virusul pătrunde prin endocitoză în celula gazdă, unde se multiplică intracelular și disemineză la nivelul tractului respirator, în contextul unui răspuns imun înnăscut limitat. Testele RT-PCR se pozitivează în această fază.

Stadiul 2 sau faza simptomatică ușoară (80% dintre cazuri): Corespunde fazei replicative virale și corespunde primei săptămâni de boală. Virusul se propagă de-a lungul căilor respiratorii superioare și migrează către tractul respirator inferior. Stadiul se corelează cu simptome clinice ușoare de infecție acută de căi respiratorii superioare și declanșarea unui răspuns imun înnăscut mai robust.

Stadiul 3 sau faza imună a bolii: Corespunde celei de-a doua săptămâni de boală și se caracterizează prin apariția insuficienței respiratorii acute, cu hipoxie, care în 20% din cazuri progresează către ARDS. Evoluția este marcată de apariția infiltratelor pulmonare (opacități în „geam mat”). SARS-CoV-2 se multiplică intens la nivelul căilor respiratorii inferioare, unde infectează celulele care prezintă receptorul ACE-2, în special pneumocitele de tip II. Invazia acestora va conduce la o activare aberantă a răspunsului imun, cu eliberarea de numeroase molecule pro-inflamatorii. Această „furtună de citokine” va conduce la recrutarea neutrofilelor, și limfocitelor B, T CD_4+ și CD_8+, care încearcă să limiteze procesul infecțios, dar „orchestra” unor leziuni alveolare difuze va evolua către ARDS. Există o buclă de

feedback pozitiv în care încercarea de *clearance viral* printr-o citotoxicitate mediată celular exacerbată va conduce la distrucția pneumocitelor de tip I și II, și la eliberarea de particule virale care vor infecta alte celule învecinate. Pe lângă leziunile alveolare, se observă formarea de sinciții celulare prin fuziunea pneumocitelor de tip II și depunerea intra-alveolară de fibrină, precum și prezența unor numeroase microtromboze intrapulmonare, cu alterarea arhitecturii microvasculare, leziuni endoteliale extinse și procese de angiogeneză. Aceste leziuni vasculare se regăsesc și în disfuncțiile multiorganice din formele critice.

6.2.5. Tablou Clinic

Infecția cu SARS-CoV-2 îmbracă forme clinice variate, de la forme asimptomatice (20-40% din totalul cazurilor), până la forme critice, care progresează către ARDS și disfuncție multiplă de organ. Pacienții asimptomatici pot transmite virusul, dar nu la fel de mult ca pacienții simptomatici, deoarece intensitatea și durata excreției virale sunt semnificativ mai mici.

Perioada de incubație este în medie de 5-6 zile, cu limite cuprinse între 2-14 zile.

Tabloul clinic include:

- *Simptome sistemice:* febră, mialgii, artralgii, cefalee, astenie fizică marcată.
- *Simptome de afectare a căilor respiratorii superioare (IACRS) și inferioare (IACRI):* anosmie, rinoree, disgeuzie, odinofagie, disfonie, tuse seacă $\pm$ hemoptizii, dureri toracice difuze, dispnee.
- *Simptome gastrointestinale (mai ales la copii):* greață, vărsături, diaree, dureri abdominale.
- *Hipoxemia silențioasă sau happy hypoxemia:* entitate clinică descrisă în COVID-19. Unii pacienți cu insuficiență respiratorie acută nu acuză dispnee, lucru care pe de o parte sugerează un paradox fiziopatologic, iar pe de altă parte poate întârzia destul de mult prezentarea la medic, diagnosticul și inițierea tratamentului. Apariția hipoxemiei silențioase ar putea fi implicată printr-un mecanism de tip central, care ar putea explica absența mecanismelor compensatorii ale hipoxemiei.

Examenul obiectiv este de obicei sărac, cu excepția cazurilor de IACRI, în care pot fi decelate raliuri bronșice difuze (traheobronșită), raliuri crepitante sau subcrepitante bilaterale.

Formele clinice de boală:

- *Formele ușoare:* Simptomatologia descrisă anterior, definite prin absența pneumoniei (radiologic) cu SARS-CoV-2.
- *Forma medie:* Caracterizată prin prezența pneumoniei cu SARS-CoV-2.
- *Forme severe:* Definite prin oricare dintre elemente: frecvență respiratorie ≥ 30/min, $SpO_2 \leq 93\%$ (în repaus), $P_aO_2/F_iO_2 \leq 300$ mmHg, progresie rapidă (> 50%) a modificărilor CT în 24-48 ore.
- *Forme critice:* Definite prin sindrom de detresa respiratorie cu nevoia de intubare orotraheală, ventilație mecanică, sau disfuncție multipla de organ.

6.2.6. Diagnostic Pozitiv

Diagnosticul se bazează pe criterii epidemiologice, clinice și paraclinice.

6.2.6.1. Diagnostic de laborator nespecific

Hemoleucograma: Poate fi normală sau poate apărea leucopenie cu limfopenie sau chiar leucocitoză cu neutrofilie (în absența suprainfecției bacteriene), anemie ușoară, trombocitopenie infecțioasă. În formele severe și critice pot apărea: limfopenie severă, tulburări de coagulare (creștere semnificativă a D-dimerilor, prelungirea aPTT), creșterea LDH, creșterea markerilor de inflamație (Proteina C-reactivă, fibrinogen, feritină, IL-6, IL-1), troponină, citoliză hepatică (creșterea ALT și AST), retenție azotată (injurie renală acută), alte modificări în funcție de complicații.

6.2.6.2. Diagnostic de laborator specific (etiologic)

Diagnostic virologic prin teste de biologie moleculară: Se folosesc teste bazate pe metode de amplificare a acizilor nucleici virali, tehnica folosită uzual fiind Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) pentru SARS-CoV-2 RNA efectuată din prelevate nazofaringiene. Un test pozitiv PCR confirmă diagnosticul și nu necesită reconfirmat prin alt test. Un test PCR negativ nu infirmă infecția, existând posibilitatea unui rezultat fals-negativ în funcție de momentul testării și calitatea prelevării.

Diagnostic virologic pentru decelarea Ag de SARS-CoV-2: Testarea antigenică rapidă identifică antigenul viral, dar are sensibilitate mai mică decât RT-PCR, având avantajul unui rezultat mai rapid.
Diagnostic serologic: Nu trebuie utilizat pentru diagnosticul fazei acute, anticorpii fiind absenți în primele zile. Este util pentru documentarea unor complicații tardive sau diagnostic retrospectiv. Anticorpii anti-N nu apar după vaccinare, spre deosebire de cei anti-S.

6.2.6.3. Examene imagistice

Radiografia pulmonară: Rămâne investigația de primă intenție în formele non-severe. În forme ușoare poate fi normală. Cel mai frecvent prezintă opacități în *geam mat*, cu distribuție periferică, bilaterală, la bazele pulmonare.

Tomografia computerizată (CT) nativă: Este mult mai sensibilă decât radiografia. Opacitățile în „geam mat" pot fi asociate cu leziuni de consolidare, îngroșări pleurale, îngroșări interlobulare, bronhogramă aerică. Alte leziuni descrise frecvent: opacități „în geam mat" asociate cu *crazy paving pattern*, bronșiectazii, pleurezie, pericardită, limfadenopatie. Angio-CT pulmonar este indicat când se suspectează TEP asociat.

Alte examene paraclinice: ECG (pentru suspiciune de sindrom coronarian acut, miocardită, aritmii), EAB arterial (pentru cuantificarea insuficienței respiratorii).

6.2.7. Diagnostic Diferențial și Prognostic

Diagnosticul diferențial include: alte boli respiratorii virale (virusuri gripale, paragripale, VSR, rinovirusuri, enterovirusuri, metapneumovirusuri, adenovirusuri, alte coronavirusuri), boli respiratorii bacteriene (bacterii tipice, bacterii atipice precum *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila*), pacienți imunodeprimați (pneumonii bacteriene acute, gripă, pneumonii cu patogeni specifici precum *Pneumocystis carinii*, *Nocardia sp.*, *Mycobacterium tuberculosis*, *CMV*, *Aspergillus sp.*, *Candida sp.*), febră însoțită de infiltrate pulmonare la pacienții cu sepsis bacterian, simptome gastrointestinale acute.

6.2.8. Evoluție și prognostic

Majoritatea cazurilor au evoluție favorabilă, autolimitată în 1-2 săptămâni fără tratament special. Totuși, 15-20% necesită spitalizare, iar 2-3% terapie intensivă.

Factori de risc pentru forme severe: Vârstnici (>65 ani), bărbați, comorbidități (boli cardiovasculare, diabet zaharat, obezitate, boli respiratorii cronice, boală cronică de rinichi, neoplazii).

Categorii speciale de pacienți: Copiii sub 1 an au majoritatea cazurilor asimptomatice sau ușoare; gravidele au risc crescut de forme severe, preeclampsie, nașteri premature sau avort spontan (transmiterea verticală fiind rară, de 2%).

6.2.9. Complicații

Complicații pe termen scurt:

- *Cardio-vasculare:* Status pro-trombotic (tromboze venoase profunde, sindroame coronariene acute STEMI/non-STEMI), miocardite, aritmii cardiace, pericardite.
- *Pulmonare:* TEP, pneumotorax.
- *Neurologice și neuropsihice:* AVC, encefalopatie, encefalită, sindrom Guillain-Barré.
- *Renale și hepatice:* Afectare renală acută, afectare hepatică acută.
- *Hematologice:* Coagulopatie COVID-19, anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie imună.
- *Altele:* Sindrom inflamator multisistemic cu manifestări similare boala Kawasaki descris la copii (MIS-C).

Complicații pe termen lung (> 3 luni): Fibroză pulmonară cu insuficiență respiratorie cronică, persistena simptomatologiei multiorganice (sindromul post-COVID-19 sau *Long COVID*).

6.2.10. Tratament etiologic al infecției cu SARS-CoV-2

Tratament Antiviral	***Indicație***	***Momentul optim de initiare***	***Calea de administrare de doze***	***Aspecte clinice***
Nirmatrelvir + Ritonavir (Paxlovid) (Prima opțiune preferată)	*Adulți și copii cu vârsta >12 ani (și greutatea > 40kg)*	*In primele 5 zile de la debutul simptomelor*	*Oral, acasă* 300 mg nirmatrelvir plus 100 mg ritonavir de 2 ori pe zi, timp de 5 zile	Prezintă riscuri de interacțiuni medicamentoase semnificative și necesită revizuirea medicației cronice. Necesită ajustarea dozei în funcție de funcția renală.
Remdesivir (Veklury) ***(A doua opțiune preferată)***	*Adulți și copii cu vârsta > 28 zile (și greutatea > 3kg)*	În primele 7 zile de la debutul simptomelor	Perfuzie intravenoasă timp de 3 zile consecutive	Necesită evaluarea funcției hepatice și a timpului de protrombină înainte de inițiere Sigur și aprobat inclusiv în insuficiența renală.
Molnupiravir (Lagevrio) (Opțiune alternativă / linia a doua)	*Adulți (în cazul în care celelalte opțiuni nu sunt disponibile sau contraindicate)*	În primele 5 zile de la debutul simptomelor	Oral, acasă 800 mg de 2 ori pe zi, timp de 5 zile.	<u>Contraindicat în sarcină.</u> Eficiență clinică generală mai redusă comparativ cu Paxlovid sau Remdesivir.

Managementul Simptomatic (Pentru toate formele ușoare/moderate)

Tratament simptomatic: Se administrează antitermice (Paracetamol), analgezice sau antitusive pentru controlul febrei, cefaleei, mialgiilor și tușei. Hidratare și repaus: Asigurarea unui aport hidric corespunzător pentru prevenirea deshidratării și repaus fizic adaptat în funcție de toleranță.

6.2.11. Evaluarea cunoștințelor

1*. Care este perioada de incubație medie pentru infecția cu SARS-CoV-2?
A) 1–2 zile
B) 5–6 zile
C) 14–21 de zile
D) 30 de zile
E) 48 de ore

2*. Care este principalul receptor celular utilizat de SARS-CoV-2 pentru atașare și intrare în celula gazdă?
A) Enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE-2)
B) Receptorul pentru acetiolină
C) CD4
D) Sialil-lactoză
E) CD8

3*. Ce valoare a saturației în oxigen (SpO_2) în aerul ambiental definește, alături de alte criterii, o formă severă de COVID-19?
A) $\leq 98\%$
B) $\leq 95\%$
C) $\leq 93\%$
D) $\leq 85\%$
E) $\leq 90\%$

4*. Care dintre următoarele opțiuni terapeutice antivirale orale este prima opțiune preferată pentru formele ușoare-moderate cu risc crescut?
A) Remdesivir
B) Molnupiravir
C) Nirmatrelvir + Ritonavir (Paxlovid)
D) Oseltamivir
E) Zanamivir

5*. Care este rezervorul natural principal recunoscut pentru SARS-CoV-2?
A) Suinele
B) Păsările migratoare
C) Rozătoarele de câmp
D) Liliecii din specia *Rhinolophus affinis*
E) Rozătoarele domestice

6*. Care este tehnica de laborator reprezentând standardul de aur molecular pentru diagnosticul etiologic specific în fazei acute de COVID-19?

A) Testarea serologică ELISA pentru IgG
B) Reacția de inhibare a hemaglutinării
C) Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) din prelevat nazofaringian
D) Coprocultura
E) Examenul microscopic direct simplu

7*. Care dintre următoarele variante virale a fost denumită linia B.1.1.7 (detectată inițial în UK)?

A) Alpha
B) Beta
C) Gamma
D) Delta
E) Omicron

8*. Care este intervalul optim recomandat pentru inițierea tratamentului antiviral oral cu Nirmatrelvir + Ritonavir (Paxlovid) de la debutul simptomelor?

A) În primele 14 zile
B) În primele 5 zile
C) Oricând în timpul spitalizării în ATI
D) Doar după a 10-a zi
E) În primele 24 de ore obligatoriu intravenos

9*. Ce modificare hematologică nespecifică este cel mai frecvent asociată în formele severe și critice de COVID-19?

A) Eozinofilie marcată
B) Leucocitoză cu bazofilie
C) Limfopenie severă
D) Policitemie secundară
E) Trombocitoză reactivă masivă

10*. Care este durata recomandată a administrării tratamentului intravenos cu Remdesivir conform ghidurilor actuale?

A) 1 zi doză unică
B) 3 zile consecutive
C) 14 zile
D) 30 de zile
E) 7 zile fixe obligatorii

11. Care dintre următoarele proteine structurale fac parte din componența virusului SARS-CoV-2?
    A) Proteina spike (S)
    B) Proteina anvelopă (E)
    C) Proteina membranară (M)
    D) Proteina nucleocapsidă (N)
    E) Hemaglutinina-neuraminidaza de tip gripal A

12. Care sunt principalele căi de transmitere documentate pentru SARS-CoV-2?
    A) Calea respiratorie prin picăturile lui Pflugge
    B) Aerosolii generați în timpul procedurilor medicale din unitățile spitalicești (ex. bronhoscopie, IOT)
    C) Transmiterea prin contact direct cu obiecte contaminate ca factor determinant principal în lanțul epidemiologic
    D) Transmiterea interumană predominant prin secreții respiratorii
    E) Transmiterea fecal-orală clar documentată ca principală rută de infecție

13. Ce caracteristici definesc stadiul 3 (faza imună / hiperinflamatorie) al infecției cu SARS-CoV-2?
    A) Apariția insuficienței respiratorii acute și a hipoxiei, progresând în unele cazuri spre ARDS
    B) Declanșarea unei „furtuni de citokine” prin eliberarea masivă de molecule pro-inflamatorii
    C) Formarea de sincitii celulare și microtromboze intrapulmonare
    D) Multiplicare virală intensă la nivelul tractului respirator inferior, infectând pneumocitele de tip II
    E) Absența totală a oricărei modificări imagistice sau biologice

14. Ce semne clinice și entități sunt descrise în tabloul clinic al infecției cu COVID-19?
    A) Anosmia și disgeuzia
    B) Hipoxemia silențioasă („happy hypoxemia”) în care pacienții au hipoxemie severă fără a acuza dispnee
    C) Simptome gastrointestinale precum diareea, greața sau vărsăturile, mai ales la copii
    D) Febră, mialgii, astenie fizică marcată
    E) Paralizie acută flască simetrică exclusiv la nivelul membrelor inferioare din prima zi

15. Care sunt criteriile paraclinice și imagistice utilizate pentru definirea formelor severe de COVID-19?
    A) Frecvența respiratorie ≥ 30/min
    B) $SpO_2 \leq 93\%$ în repaus
    C) Raportul $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg
    D) Progresie rapidă a modificărilor CT > 50% în 24-48 ore
    E) Exclusiv absența oricărei opacități pulmonare pe radiografie

16. Ce modificări de laborator nespecifice pot apărea în formele severe și critice de COVID-19?
    A) Scăderea semnificativă a D-dimerilor și prelungirea aPTT
    B) Valori extrem de crescute ale Proteinei C-reactive (CRP), feritinei și IL-6
    C) Citoliză hepatică tradusă prin creșterea valorilor ALT și AST
    D) Retenție azotată și injurie renală acută
    E) Creșterea troponinei în contextul afectării miocardice

17. Ce aspecte sunt adevărate despre investigațiile imagistice în COVID-19?
    A) Radiografia pulmonară rămâne investigația de primă intenție în formele non-severe
    B) Aspectul tipic cel mai frecvent întâlnit pe imagistică este reprezentat de opacitățile în „geam mat", bilaterale și periferice
    C) Tomografia computerizată (CT) nativă este mult mai sensibilă decât radiografia pulmonară
    D) Pe CT pot apărea opacități în „geam mat" asociate cu model de pavaj în mozaic (*crazy paving pattern*)
    E) Angio-CT pulmonar este indicat când se suspectează asocierea unui tromboembolism pulmonar (TEP)

18. Care dintre următoarele afecțiuni sau patologii sunt incluse în diagnostic diferențial al infecției cu SARS-CoV-2?
    A) Alte infecții respiratorii virale (gripă, VSR, adenovirusuri, rinovirusuri)
    B) Pneumonii bacteriene tipice și atipice (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*)
    C) Pneumonii la pacienți imunodeprimați cu patogeni specifici (*Pneumocystis carinii*, *Aspergillus sp.*)
    D) Sepsis bacterian cu febră și infiltrate pulmonare
    E) Infecții cu virusul rabic prin transmitere cutanată directă

19. Care sunt categoriile populaționale identificate ca având factori de risc major pentru forme severe de COVID-19?
    A) Vârstnicii cu vârsta peste 65 de ani
    B) Persoanele de sex masculin
    C) Pacienții cu obezitate sau diabet zaharat
    D) Pacienții cu boli cardiovasculare sau respiratorii cronice
    E) Neoplaziile și boala cronică de rinichi

20. Ce complicații pe termen scurt pot surveni în evoluția COVID-19?
    A) Tromboze venoase profunde și sindroame coronariene acute (status pro-trombotic)
    B) Tromboembolism pulmonar (TEP) și pneumotorax
    C) Complicații neurologice precum accidentul vascular cerebral, encefalita sau sindromul Guillain-Barré
    D) Sindrom inflamator multisistemic la copii
    E) Fibroză pulmonară cronică definitiv instalată în primele 24 de ore de la debutul febrei

21. Ce aspecte clinice și epidemiologice sunt caracteristice pentru gravidele infectate cu SARS-CoV-2?
    A) Prezintă un risc crescut de forme severe de boală
    B) Prezintă risc de preeclampsie, nașteri premature sau avort spontan
    C) Transmiterea verticală este considerată rară (de aproximativ 2%)
    D) Sunt complet imune natural la orice formă de infecție coronavirus
    E) Necesită excluderea automată de la orice formă de evaluare ecografică

22. Ce caracteristici și precauții sunt asociate utilizării antiviralului Nirmatrelvir + Ritonavir (Paxlovid)?
    A) Este administrat pe cale orală la domiciliu
    B) Prezintă riscuri de interacțiuni medicamentoase semnificative datorită prezenței ritonavirului
    C) Necesită revizuirea atentă a medicației cronice a pacientului înainte de administrare
    D) Necesită ajustarea dozei în funcție de funcția renală a pacientului
    E) Este complet contraindicat exclusiv în insuficiența renală, fiind interzisă orice altă formă de evaluare a dozelor

23. Ce elemente sunt valabile pentru Remdesivir în tratamentul COVID-19?
    A) Se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 3 zile consecutive
    B) Este a doua opțiune antivirală preferată în ghidurile actuale
    C) Necesită evaluarea funcției hepatice și a timpului de protrombină înainte de inițiere
    D) Este sigur și aprobat inclusiv în insuficiența renală
    E) Este un medicament exclusiv cu administrare orală la domiciliu timp de 30 de zile

24. Ce caracteristici sunt asociate antiviralului Molnupiravir (Lagevrio)?
    A) Este o opțiune alternativă / de linia a doua
    B) Se administrează oral, acasă, câte 800 mg de 2 ori pe zi timp de 5 zile
    C) Este strict contraindicat în sarcină
    D) Are o eficiență clinică generală mai redusă comparativ cu Paxlovid sau Remdesivir
    E) Este prima opțiune preferată pentru copiii sub 1 lună

25. Ce măsuri generale fac parte din managementul simptomatic și igieno-dietetic pentru formele ușoare/moderate de COVID-19?
    A) Administrarea de antitermice (Paracetamol), analgezice sau antitusive
    B) Asigurarea unui aport hidric corespunzător pentru prevenirea deshidratării
    C) Repaus fizic adaptat în funcție de toleranța pacientului
    D) Monitorizarea simptomelor și a stării generale
    E) Administrarea rutinară de antibiotice cu spectru larg din prima oră de la debut la absolut orice pacient asimptomatic.

Răspunsuri corecte: 1. B; 2. A; 3. C; 4. C; 5. D; 6. C; 7. A; 8. B; 9. C; 10. B; 11. A, B, C, D; 12. A, B, D; 13. A, B, C, D; 14. A, B, C, D; 15. A, B, C, D; 16. B, C, D, E; 17. A, B, C, D, E; 18. A, B, C, D; 19. A, B, C, D, E; 20. A, B, C, D; 21. A, B, C; 22. A, B, C, D; 23. A, B, C, D; 24. A, B, C, D; 25. A, B, C, D.

6.2.12. CAZURI CLINICE

CAZUL 1:

Istoricul bolii: Un pacient în vârstă de 55 de ani, inginer, domiciliat în mediu urban, se internează de urgență prin Serviciul de Ambulanță pentru febră persistentă ($> 38,5$°C) de 6 zile, tuse uscată chinuitoare, astenie profundă și dispnee progresivă care a devenit invalidantă în ultimele 24 de ore, apărând și la eforturi minimale (efectuarea igienei personale). Simptomele au debutat progresiv, cu febră moderată, mialgii și anosmie instalată în a treia zi. De 48 de ore, dispneea s-a accentuat dramatic. Din antecedente reținem: obezitate gradul II (IMC > 35 kg/m^2), diabet zaharat tip II recent diagnosticat și hipertensiune arterială esențială. Nu a efectuat dozele de rapel vaccinal anti-COVID-19 recomandate.

Examenul obiectiv la internare: Pacient obez, stare generală gravă, cianoză perioralã, polipneic (frecvență respiratorie 32 respirații/minut), mișcări de tip balans toraco-abdominal. SpO_2: 83% în aerul ambiental (crește la 92% la administrarea de oxigen pe mască cu rezervor la 15 L/min). Auscultație pulmonară: murmur vezicular diminuat bilateral, raluri crepitante pe toate ariile pulmonare („în velcrou”). Zgomote cardiace ritmice, tahicardice (AV 118 bătăi/minut), TA 155/90 mm Hg.

Întrebări

1. Ce diagnostic prezumtiv formulați având în vedere tabloul clinic și contextul epidemiologic?
2. Ce modificări imagistice (CT toracic) și biologice (markeri de inflamație/coagulare) sunt caracteristice și de așteptat în acest caz?
3. Care sunt factorii majori din istoricul pacientului care îl plasează în categoria cu risc crescut pentru forme severe?
4. Ce măsuri de suport respirator și terapie farmacologică de urgență se impun în acest caz critic?
5. Ce complicații pe termen scurt pot surveni la un pacient critic cu COVID-19 și comorbidități metabolice?

CAZUL 2:

Istoricul bolii: Pacientă în vârstă de 74 de ani, pensionară, se prezintă cu acuzația principală de febră moderată ($38,0°$C) instalată gradual în urmă cu 5 zile, tuse seacă iritativă, inapetență marcată, mialgii difuze și o stare de slăbiciune accentuată (astenie fizică severă). Relatează că în urmă cu 7 zile a intrat în contact cu un nepot confirmat pozitiv pentru infecția SARS-CoV-2. Din antecedentele patologice menționăm: fibrilație atrială paroxistică (sub tratament cu anticoagulante orale directe), osteoporoză și insuficiență venoasă cronică. Nu este vaccinată anti-COVID-19 în ultimele 12 luni.

Examenul obiectiv la internare: Pacientă normostenică, stare generală moderat influențată, afebrilă la momentul examinării ($37,1°$C), orientată temporo-spațial. Faringe normal. Aparat respirator: tuse rar evocată, murmur vezicular înăsprit la bazele pulmonare, fără raluri manifeste clinic; frecvență respiratorie 20 respirații/minut, SpO_2: 93% în aerul ambiental. Aparat cardiovascular: alură ventriculară neregulată, AV ~80 bătăi/minut, TA 130/75 mm Hg. Fără edeme periferice.

Întrebări

1. Care este diagnosticul prezumtiv pentru această pacientă?
2. Ce opțiuni terapeutice antivirale și suportive sunt indicate conform ghidurilor actuale, având în vedere vârsta și comorbiditățile?
3. Care sunt criteriile clinice care diferențiază o formă moderată de una severă în evoluția infecției?
4. De ce este necesară o atenție deosebită la prescrierea antiviralului oral (Paxlovid) la această pacientă?
5. Ce recomandări de monitorizare se impun pentru această pacientă în cadrul îngrijirilor la domiciliu sau spitalicești?

6.2.13. REZOLVĂRI

Caz 1: COVID-19 – Formă severă cu ARDS la pacient cu obezitate și diabet.

1. **Diagnostic prezumtiv:** Infecție acută SARS-CoV-2 formă critică, Sindrom de detresă respiratorie acută, Insuficiență respiratorie acută hipoxemică severă, Obezitate gradul II și Diabet zaharat tip II nou-depistat. Diagosticul se fundamentează pe tabloul clinic de detresă respiratorie severă, hipoxemie marcată și istoricul de expunere epidemică.
2. **Modificări imagistice și biologice:**
    - *Imagistic:* CT-ul toracic nativ evidențiază leziuni pulmonare extinse, cu opacități bilaterale de tip „geam mat" (*ground-glass opacities*), arii de consolidare și model de pavaj în mozaic (*crazy paving*), afectând peste 50% din parenchim („plămân alb").
    - *Biologic:* Se înregistrează limfopenie severă, markeri inflamatori extrem de crescuți (CRP, VSH, Feritină, IL-6) care trădează furtuna de citokine, precum și D-dimeri și fibrinogen elevați, care indică un status procoagulant cu risc înalt de evenimente tromboembolice.
3. **Factori de risc majori:** Vârsta de 55 de ani asociată cu obezitatea gradul II, diabetul zaharat tip II recent diagnosticat, hipertensiunea arterială esențială și absența dozelor de rapel vaccinal anti-COVID-19.
4. **Conduită de urgență (suport respirator și terapie):** Internare de urgență în Secția de Terapie Intensivă (ATI), asigurarea suportului respirator avansat (oxigenoterapie cu flux înalt sau ventilație mecanică în funcție de gazometrie). Terapia farmacologică include administrarea de Remdesivir, corticoterapie sistemică pentru modularea fazei hiperinflamatorii și anticoagulante în doze profilactice/terapeutice.
5. **Complicații pe termen scurt:** Tromboembolism pulmonar, tromboze venoase profunde, sindroame coronariene acute, miocardite, leziuni renale acute, suprainfecții bacteriene secundare și disfuncție multiplă de organ.

Caz 2: COVID-19 – Formă moderată cu pneumonie interstițială la persoană vârstnică

1. **Diagnostic prezumtiv:** Infecție SARS-CoV-2 formă moderată, complicată cu pneumonie interstițială SARS-CoV-2, având ca antecedente relevante fibrilația atrială paroxistică. Diagnosticul se susține prin criteriul epidemiologic (contact direct în focar), tabloul clinic infecțios respirator și prezența pneumoniei interstițiale.
2. **Opțiuni terapeutice și management:** Vârsta avansată (74 de ani) și comorbiditățile plasează pacienta în categoria de risc înalt pentru progresie spre forme severe. Se indică administrarea precoce de terapie antivirală orală specifică (ex. *Paxlovid*, cu prudență extremă și alternative necesare din cauza interacțiunilor majore cu anticoagulantele orale directe) sau *Remdesivir* intravenos, inițiate în primele 5 zile de la debut. Managementul se completează cu monitorizarea saturației în oxigen prin oximetrie de puls, oxigenoterapie la nevoie și evitarea corticoterapiei sistemice precoce în formele nehipoxemice.
3. **Criterii clinice de diferențiere:** Forma moderată prezintă semne clinice sau imagistice de pneumonie, dar păstrează parametrii respiratori în limite de siguranță (frecvență respiratorie < 30/min și $SpO_2 > 93\%$ în aerul ambiental), spre deosebire de forma severă care dezvoltă polipnee (≥ 30/min), desaturare ($\leq 93\%$) sau o progresie rapidă a leziunilor.
4. **Prudența la administrarea antiviralului oral (Paxlovid):** Deoarece pacienta urmează tratament cronic cu anticoagulante orale directe pentru fibrilație atrială paroxistică, administrarea de Paxlovid (conținând ritonavir, un potent inhibitor enzimatic) poate crește semnificativ concentrația plasmatică a anticoagulantului și riscul hemoragic major, impunând evaluarea atentă a interacțiunilor, ajustarea dozelor sau orientarea spre Remdesivir.
5. **Recomandări de monitorizare:** Monitorizarea strictă a saturației în oxigen prin oximetrie de puls de 2-3 ori pe zi, urmărirea atentă a febrei, a apariției sau accentuării dispneei, menținerea unei hidratări corespunzătoare și reevaluarea ritmului cardiac în contextul antecedentei de fibrilație atrială.

6.3. TUSEA CONVULSIVĂ

Tusea convulsivă (*pertussis*) este o boală infecțioasă acută a căilor respiratorii, extrem de contagioasă, determinată în principal de *Bordetella pertussis*. Termenul provine din latină și înseamnă „tuse violentă”, fiind cunoscută în popor drept „tuse măgărească” (zgomot inspirator paroxistic, rar la sugarii sub 6 luni și frecvent absent la adulți) sau „tusea de 100 de zile” datorită duratei sale extinse.

6.3.1. Spectrul etiologic (Genul Bordetella)

Dintre cele 10 specii cunoscute, doar trei sunt relevante medical:

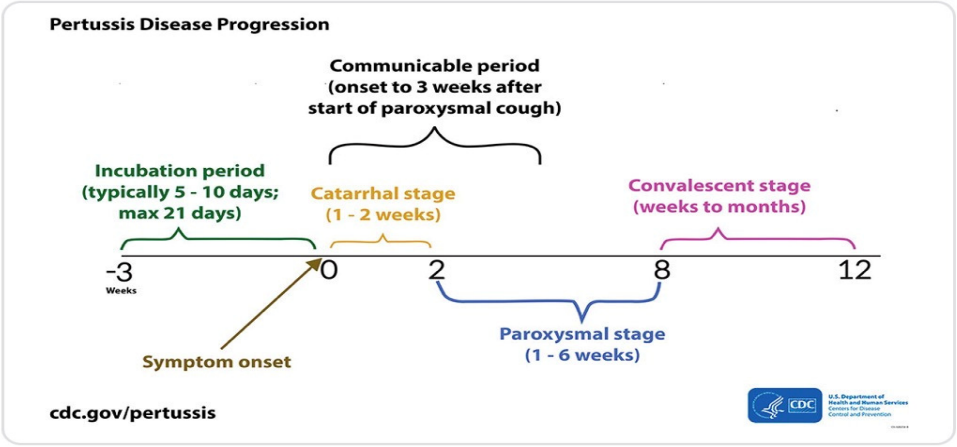
- *B. pertussis:* Infectează exclusiv omul și este agentul principal.
- *B. parapertussis:* Determină o patologie similară, dar cu o severitate mai redusă, neexprimând toxina pertussis. Sunt descrise coinfecții *B. pertussis – B. parapertussis*.
- *B. bronchiseptica:* Patogen la animale (tuse de canisă, rinită atrofică la porci), rar implicat la om în infecții respiratorii oportuniste. Alte specii precum *B. holmesii* pot produce sepsis la imunocompromiși.

6.3.2. Factori de virulență majori

- *Toxina pertussis (PT):* Subunitate B de legare și protomer A enzimatic care ADP-ribozilează proteinele G din celulele țintă. Stimulează mitogeneza, alterează circuitul limfocitelor și acționează ca adezină.
- *Adezine de suprafață:* Hemaglutinina filamentoasă (FHA) și pertactina (o proteină a membranei externe) care se leagă la integrinele celulare.
- *Fimbriile:* Rol important în adezie și principalele antigene pentru anticorpii aglutinanți.
- *Alți factori:* Citotoxina traheală (leziuni ale epiteliului ciliar), adenilat ciclasa (inhibă imunitatea locală), toxina dermonecrotică și lipooligozaharidul.

6.3.3. Evoluția clinică pe stadii

Stadiu evolutiv	Durata estimată	Manifestări clinice principale și semne caracteristice
Incubația	7–10 zile, cu limite cuprinse între 5 și 21 de zile	Perioadă silențioasă din punct de vedere clinic, fără simptome manifeste.
Perioada catarala	1–2 săptămâni	• coriza • hiperlacrimare • tuse discreta • febra mica Tablou greu de diferențiat de o viroză obișnuită.
Parioada de stare/paroxistica	2–4 săptămâni	• chinte de tuse spasmodica (5-10 episoade pe singura expirație), urmate frecvent de vărsături (emeza) și eliminarea unui dop mucos. • inspirație șuierătoare (repriză) cauzată de inspirul rapid contra glotei închise. • Posibilă apariție a exoftalmiei tranzitorii, cianozei și distensiei jugulare.
Covalescenta	2–8 săptămâni sau 1–3 luni	Remiterea treptata a tușei, cu risc de reapariție paroxistica în cazul unor intercurente virale ulterioare (la 6-12 luni).



6.3.4. Criterii de diagnostic pozitiv

- Criteriul epidemiologic: Istoric de contact cu un caz confirmat în ultimele 21 de zile, lipsa vaccinării sau schemă incompletă.
- Criteriul clinic: Tuse cu o durată de cel puțin două săptămâni, însoțită de cel puțin unul dintre următoarele elemente: accese paroxistice de tuse, inspir zgomotos (*whooping*) ori vomă post-tuse, sau episoade de apnee la copilul sub 1 an.

  Se impune prudență în fața formelor atipice la adulți, adolescenți sau persoane vaccinate, caracterizate prin tuse paroxistică ce se intensifică noaptea în absența febrei.
- Criteriul de laborator:
  - *Hemoleucograma:* Leucocitoză marcată cu limfocitoză absolută (> 10-20 x 10□/L sau 80–90%) la copiii mici; rar întâlnită la adulți.
  - *Standardul de aur (Cultura):* Exsudat sau aspirat nazofaringian (recoltat prin cateter flexibil sau tampon de Dacron/Rayon) inoculat imediat pe medii selective Bordet-Gengou sau Regan-Lowe. Pentru recoltare se folosesc exclusiv tampoane cu capul din poliester (Dacron sau Rayon) și tijă flexibilă (fiind interzise tampoanele din bumbac sau alginat de calciu care inhibă reacțiile). Culturile sunt pozitive în primele 3 săptămâni în absența tratamentului și devin negative în 5 zile de la instituirea antibioterapiei.
  - *Biologie moleculară (PCR):* Sensibilitate superioară și rapiditate (rezultate în câteva ore), însă necesită standardizare riguroasă pentru a evita rezultatele fals-pozitive.
  - *Serologie:* Teste ELISA utilizând toxina Pertussis înalt purificată (Pt) și seruri de referință OMS.

    Interpretarea titlului de IgG anti-Pt se face astfel:

    ≥ 100 UI/ml indică infecție acută/recentă (în lipsa vaccinării recente);

    < 40 UI/ml este negativ;

    40–99 UI/ml reprezintă o zonă *borderline*, impunând repetarea testării sau recoltarea unei a doua probe la 7–10 zile pentru a surprinde dinamica în creștere.

Notă de precauție: Dacă pacientul a fost vaccinat în ultimele 12 luni, titrul crescut poate fi consecința vaccinării, caz în care se preferă detecția prin PCR.

6.3.5. Particularitățile Diagnostice

- Criteriul clinic standard: Prezența tușei cu o durată de cel puțin două săptămâni, însoțită de cel puțin unul dintre următoarele: accese paroxistice de tuse, inspir zgomotos (*whooping*) sau vomă post-tuse (la sugarii sub 1 an fiind definitorii episoadele de apnee).
- Atenție la formele atipice: Adulții, adolescenții sau persoanele vaccinate se pot prezenta cu tablori clinice fruste; orice tuse paroxistică ce se intensifică noaptea și apare în absența febrei impune suspiciune diagnostică și investigare.

6.3.6. Clasificarea cazului

Posibil: orice persoană care întrunește criteriile clinice

Probabil: orice persoană care întrunește criteriile clinice și are legătură epidemiologică cu un caz confirmat.

Confirmat: orice persoană care întrunește criteriile clinice și de laborator.

6.3.7. Protocolul de management terapeutic

Conform ghidurilor OMS și literaturii de specialitate, managementul vizează eradicarea infecției, reducerea contagiozității și suportul vital.

Izolarea pacientului:

- Izolare respiratorie (precauții pentru picături) până la minimum 48 de ore de la inițierea unei terapii antimicrobiene corecte sau timp de 21 de zile de la debut în absența tratamentului.
- Antibioterapia etiologică (Macrolide – prima linie):
    - Scop: Eradicarea infecției nazofaringiene; modifică evoluția clinică doar dacă sunt administrate precoce, în faza cataralală.

- Eritromicină (Estolat): 1–2 g/zi la adulți împărțit în 3 doze (la copii 40–50 mg/kg/zi), cu posibilitatea dublării dozelor în infecții severe), timp de 7–14 zile. Comentariu: Reacții adverse gastrointestinale frecvente.
- Claritromicină: 500 mg/zi la adulți împărțit în 2 doze (la copii 15 mg/kg/zi), timp de 7 zile. La nou-născuții sub 1 lună se administrează de preferat $7{,}5$ mg/kgc $\times$ 2/zi timp de 7 zile.
- Azitromicină: 500 mg în prima zi, apoi 250 mg/zi în prize unice timp de 5 zile (sau 10 mg/kgc/zi timp de 3 zile la sugari/copii).

- Alternativă terapeutică (în caz de alergie la macrolide):
  - Trimetoprim-Sulfametoxazol (Cotrimoxazol): 160 mg trimetoprim / 800 mg sulfametoxazol divizat în 2 doze la adulți, timp de 14 zile. Datele privind eficiența sunt limitate. Este complet contraindicat la nou-născuți/sugari sub 6 săptămâni din cauza riscului de stenoză pilorică hipertrofică.
- Tratamentul suportiv și complicații:
  - Spitalizarea este obligatorie pentru sugari și cazurile severe (risc de apnee la 27,1% dintre sugari, pneumonie la 9,4%, convulsii la 2,6% și deces).
  - Asigurarea unui mediu liniștit pentru a preveni declanșarea acceselor prin stimuli externi.
  - Agoniștii beta-adrenergici, glucocorticoizii și antitusivele nu și-au dovedit eficiența și nu sunt recomandate.
  - Complicațiile mecanice includ hemoragii subconjunctivale, petești, hernii (inghinale/abdominale), pneumotorax și fracturi costale secundare presiunii intratoracice crescute în timpul acceselor tusigene.

Tabel 1. Tratamentul și profilaxia post-expunere recomandate, în funcție de vârstă și categoria la risc.

Grupa de varsta	Claritromicina	Azitromicina	Eritromicina*	Cotrimoxazol**
Nou nascuti (sub 1 luna)	**De preferat** la nou-nascuti 7,5 mg/kgc X 2/zi, 7 zile	10 mg/kgc, 1/zi, 3 zile	Nerecomandata din cauza asocierii cu stenoza pilorica hipertrofica	Nelicentiat pentru sugarii cu varsta sub 6 saptamani
Sugari (1-12 luni) si copii > 12 luni	**1 luna – 11 ani:**	**1-6 luni:** 10 mg/kgc, 1/zi, 3 zile	**1-23 luni:** 125 mg la 6 ore, 7 zile	**6 sapt.-5 luni:** 120 mg X 2/zi, 7 zile
	Sub 8 kg: 7,5 mg/kgc X 2/zi, 7 zile	**>6 luni:** 10 mg/kgc (max 500 mg), 1/zi, 3 zile	**2-7 ani:** 250 mg la 6 ore, 7 zile	**6 luni - 5 ani:** 240 mg X 2/zi, 7 zile
	8-11 kg: 62,5 mg X 2/zi, 7 zile		**8-17 ani:** 500 mg la 6 ore, 7 zile	**6 -11 ani:** 480 mg X 2/zi, 7 zile
	12-19 kg: 125 mg X 2/zi, 7 zile			**12 - 17 ani:** 960 mg X 2/zi, 7 zile
	20-29 kg: 187,5 mg X 2/zi, 7 zile			
	30-40 kg: 250 mg X 2/zi, 7 zile			
	12-17 ani: 500 mg X 2/zi, 7 zile			
Adulti	500 mg X 2/zi, 7 zile	500 mg/zi, 1/zi, 3 zile	500 mg la 6 ore, 7 zile	960 mg X 2/zi, 7 zile
Gravide	Nerecomandata	Nerecomandata	**De preferat**	**Contraindicat**

* dozele pot fi dublate in infectii severe

** in cazul in care macrolidele sunt contraindicate sau netolerate

Sursa: PHE – Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England

6.3.8. Atitudinea față de contacți

Grupurile prioritare pentru intervenția de sănătate publică sunt următoarele:

Grupul 1: Persoane la risc crescut de a dezvolta complicații severe („vulnerabile”):

• sugarii nevaccinați (cu vârsta sub 2 luni), indiferent de statusul vaccinal al mamei

• sugarii cu vârsta de minimum 2 luni care sunt nevaccinați sau sunt parțial vaccinați

(mai puțin de 3 doze de DTPa până la vârsta de 1 an), indiferent de statusul vaccinal al mamei.

Grupul 2: Persoane la risc crescut de a transmite bacteria persoanelor din Grupul 1

• gravidele (>32 săptămâni de sarcină);

• personalul medico-sanitar care lucrează cu sugari și/sau gravide;

• persoane a căror activitate presupune contact regulat, apropiat sau prelungit cu sugari prea mici pentru a fi complet vaccinați;

• persoane care locuiesc în aceeași casă cu un sugar prea mic pentru a fi complet vaccinat.

Expunerea semnificativă asociată îngrijirii medicale presupune contact direct, neprotejat, la distanță de sub 2 metri, pentru o perioadă cumulativă mai mare de 1 oră, cu un caz infecțios SAU contact direct cu secreții respiratorii de la un caz infecțios, de exemplu în timpul unei proceduri sau examinări a nasului/ gâtului, fără purtarea echipamentului de protecție corespunzător.

6.3.9. Protocolul de profilaxie și vaccinare

- Chimioprofilaxia post-expunere:
    - Se adresează grupurilor prioritare: Grupul 1 (sugarii nevaccinați sub 2 luni sau parțial vaccinați cu < 3 doze de DTPa) și Grupul 2 (gravidele în trimestrul III de sarcină, personalul medico-sanitar și contacții casnici ai sugarilor vulnerabili).
    - Recomandată coabitanților și contacților cu risc înalt (sugari sub 1 an, femei gravide), indiferent de istoricul vaccinal, folosind de preferință macrolide (ex. Eritromicină sau Azitromicină) pentru a reduce rata transmiterii.
- Imunizarea activă (Vaccinarea):
    - Vaccinurile celulare (wP): Preparate prin inactivare termică și chimică; extrem de eficiente (eficiență medie ~85%), dar cu reactogenitate crescută (febră, reacții locale, rar convulsii febrile sau episoade hipotonice-hiporesponsive). Utilizate pe scară largă în țările în curs de dezvoltare.
    - Vaccinurile acelulare (aP): Conțin anatoxină pertussis, hemaglutinină filamentoasă, pertactină și opțional

fimbrii. Preconizate în țările industrializate datorită profilului favorabil de siguranță. Protecția se corelează cel mai bine cu nivelul anticorpilor anti-pertactină, anti-fimbrii și anti-toxină pertussis.

- Schema OMS și națională:
  - Primovaccinarea: 3 doze în primul an de viață (la 2, 4 și 6 luni, cu rapel la 15–18 luni și 4–6 ani). La contactții nevaccinați sau parțial vaccinați sub 10 ani se recomandă completarea rapidă a schemei, iar la cei peste 10 ani care nu au primit booster în ultimii 5 ani se administrează o doză de vaccin cu componentă pertussis (dTpa).
  - Rapeluri la adolescenți și adulți: O doză de vaccin combinat tip dTpa (cu conținut redus de antigen difteric și pertussis acelular) este recomandată în preadolescență, la adulții nevaccinați și obligatoriu la personalul medical pentru a reduce rezervorul infecțios și a proteja sugarii mici neimunizați.
  - Vaccinarea gravidelor: Recomandată după 32 de săptămâni de sarcină (în trimestrul al treilea de sarcină) sau la orice vârstă a gestației dacă sunt la risc de a transmite bacteria sugarilor, pentru a asigura transferul transplacentar de anticorpi protectori la nou-născut

6.3.10. Evaluarea cunoștințelor: teste grilă

1*. Care este perioada de incubație medie pentru tusea convulsivă conform textului?
A) 1–3 zile
B) 7–10 zile, cu limite cuprinse între 5 și 21 de zile
C) 14–30 de zile
D) 3 săptămâni fixe
E) 2–4 săptămâni

2*. Care dintre următoarele specii ale genului *Bordetella* nu exprimă toxina pertussis, determinând totuși o patologie similară?
A) *Bordetella pertussis*

B) *Bordetella bronchiseptica*
C) *Bordetella holmesii*
D) *Bordetella parapertussis*
E) *Bordetella bronchiseptica* și *Bordetella holmesii*

3*. Care este principalul factor de virulență al bacteriei *Bordetella pertussis*?
A) Pertactina
B) Hemaglutinina filamentoasă
C) Toxina pertussis (PT)
D) Citotoxina traheală
E) Lipooligozaharidul

4*. Ce modificare hematologică caracteristică se întâlnește în hemoleucograma copiilor mici cu tuse convulsivă?
A) Neutrofilie marcată cu eozinofilie
B) Leucopenie severă cu limfopenie
C) Leucocitoză marcată cu limfocitoză absolută (80–90%)
D) Trombocitopenie severă cu anemie hemolitică
E) Pancitopenie tranzitorie

5*. Ce se utilizează în mod obligatoriu pentru recoltarea exsudatului nazofaringian în vederea culturii bacteriologice, conform standardului de aur?
A) Tampoane obișnuite din bumbac
B) Tampoane din alginat de calciu
C) Exclusiv tampoane cu capul din poliester (Dacron sau Rayon) și tijă flexibilă
D) Spatulă lingual sterilă din lemn
E) Tampon de vată hidrofilă sterilă

6*. Care este durata minimă a izolării respiratorii (precauții pentru picături) la un pacient cu tuse convulsivă care nu efectuează tratament antibiotic?
A) 48 de ore de la debut
B) 5 zile de la debut
C) 10 zile de la debut
D) 21 de zile de la debut
E) 30 de zile de la debut

7*. Ce antibiotic din clasa macrolidelor este administrat la sugarii sub 1 lună (nou-născuți) ca primă opțiune de tratament/profilaxie, conform datelor oferite?

A) Azitromicină în doză unică pe viață
B) Claritromicină (7,5 mg/kgc × 2/zi timp de 7 zile)
C) Eritromicină estolat în doză maximă de 2g/zi timp de un lună
D) Cotrimoxazol în doză unică
E) Niciun macrolid nu este permis la nou-născuți

8*. Care dintre următoarele substanțe sau clase de medicamente **nu** și-a dovedit eficiența și nu este recomandată în tratamentul suportiv al tușei convulsive?

A) Oxigenoterapia
B) Agoniștii beta-adrenergici, glucocorticoizii și antitusivele
C) Soluțiile perfuzabile de rehidratare
D) Antibioticele din clasa macrolidelor
E) Alimentația fracționată

9*. Care este vârsta recomandată de OMS și națională pentru administrarea dozei de vaccin combinat tip dTpa la adolescenți/adulți sau pentru rapelurile de prevenție a rezervorului infecțios?

A) Doar la vârsta de 1 an
B) La fiecare 6 luni obligatoriu în colectivități
C) În preadolescență, la adulții nevaccinați și personalul medical (precum și booster la 10 ani pentru cei care nu au primit în ultimii 5 ani)
D) Exclusiv la persoanele vârstnice de peste 65 de ani
E) Numai în timpul primului trimestru de sarcină

10*. Cum este clasificat, din punct de vedere al definiției de caz, orice pacient care întrunește criteriile clinice și are o legătură epidemiologică cu un caz confirmat?

A) Caz posibil
B) Caz probat aleatoriu
C) Caz probabil
D) Caz confirmat de laborator
E) Caz infirmat

11. Care sunt manifestările clinice caracteristice perioadei de stare (paroxistice) a tușei convulsive?

A) Chinte de tuse spasmodică (5–10 episoade pe singură expirație)
B) Febră ridicată persistentă de peste 39,5°C în fiecare după-amiază
C) Vărsături post-tuse (emeză) și eliminarea unui dop mucos
D) Inspirație șuierătoare (*repriză* / *whooping*) cauzată de inspirul rapid contra glotei închise
E) Exoftalmie tranzitorie, cianoză și distensie jugulară

12. Care specii din genul *Bordetella* sunt recunoscute ca relevante din punct de vedere medical?
A) *Bordetella pertussis*
B) *Bordetella parapertussis*
C) *Bordetella bronchiseptica*
D) *Bordetella avium*
E) *Bordetella holmesii*

13. Care sunt factori de virulență majori pentru *Bordetella pertussis*?
A) Toxina pertussis (PT)
B) Hemaglutinina filamentoasă (FHA) și pertactina
C) Fimbriile
D) Citotoxina traheală și adenilat ciclasa
E) Enterotoxina termolabilă de tip Shiga

14. Ce elemente fac parte din criteriile clinice standard stabilite pentru definirea unui caz de tuse convulsivă?
A) Tuse cu o durată de cel puțin două săptămâni
B) Accese paroxistice de tuse
C) Inspir zgomotos (*whooping*) sau vomă post-tuse
D) Episoade de apnee la copilul sub 1 an
E) Icter mediu generalizat și prurit cutanat

15. Care sunt metodele incluse în criteriile de laborator pentru diagnosticul pozitiv al tușei convulsive?
A) Izolarea *Bordetellei pertussis* dintr-o probă biologică (cultura - standardul de aur)
B) Detecția acidului nucleic al *Bordetellei pertussis* printr-o probă biologică (PCR)
C) Răspuns serologic specific (teste ELISA folosind toxina Pertussis purificată)
D) Examenul parazitologic al scaunului prin coprocultură
E) Testul cutanat de intradermoreacție la PPD

16. Cum se interpretează valorile titrului de IgG anti-Pt (prin reacția ELISA) în lipsa unei vaccinări recente în ultimele 12 luni?
    A) Un titru ≥ 100 UI/ml indică infecție acută sau recentă
    B) Un titru < 40 UI/ml reprezintă un rezultat negativ
    C) Valorile cuprinse între 40 și 99 UI/ml reprezintă o zonă *borderline* (de interferență)
    D) Orice valoare de peste 10 UI/ml se consideră infecție cronică invazivă
    E) Titrul de 50 UI/ml exclude automat orice suspiciune de boală

17. Ce măsuri și regimuri de antibioterapie etiologică (prima linie - macrolide) sunt menționate pentru adulți sau copii?
    A) Eritromicină (Estolat): 1–2 g/zi la adulți (la copii 40–50 mg/kg/zi), timp de 7–14 zile
    B) Claritromicină: 500 mg/zi la adulți împărțit în 2 doze (la copii 15 mg/kg/zi), timp de 7 zile
    C) Azitromicină: 500 mg în prima zi, apoi 250 mg/zi în prize unice timp de 5 zile (sau 10 mg/kgc/zitimp de 3 zile la sugari/copii)
    D) Penicilină G apoasă intravenos în doză unică de 10 milioane UI
    E) Tetraciclină clorhidrat 2g pe zi la nou-născuți

18. Ce complicații mecanice sau clinice pot apărea în evoluția tușei convulsive?
    A) Hemoragii subconjunctivale și peteșii la nivelul feței/trunchiului
    B) Hernii abdominale sau inghinale și pneumotorax
    C) Fracturi costale secundare presiunii intratoracice crescute în timpul tușei
    D) Spitalizare obligatorie pentru sugari și cazuri severe (risc de apnee, pneumonie, convulsii)
    E) Ciroză hepatică atrofică post-infecțioasă

19. Care categorii de persoane fac parte din Grupul 1 (persoane la risc crescut de a dezvolta complicații severe / „vulnerabile”)?
    A) Sugarii nevaccinați cu vârsta sub 2 luni, indiferent de statusul vaccinal al mamei
    B) Sugarii cu vârsta de minimum 2 luni care sunt nevaccinați sau parțial vaccinați (mai puțin de 3 doze de DTPa până la 1 an), indiferent de statusul mamei

C) Adulții tineri sportivi de performanță
D) Persoanele trecute de vârsta de 80 de ani fără istoric respirator
E) Pacienții cu traumatisme ortopedice minore ale membrelor

20. Care categorii de persoane fac parte din Grupul 2 (persoane la risc crescut de a transmite bacteria persoanelor din Grupul 1)?
A) Gravidele în trimestrul al treilea de sarcină (> 32 săptămâni)
B) Personalul medico-sanitar care lucrează cu sugari și/sau gravide
C) Persoane a căror activitate presupune contact regulat, apropiat sau prelungit cu sugari prea mici pentru a fi complet vaccinați
D) Persoane care locuiesc în aceeași casă cu un sugar prea mic pentru a fi complet vaccinat
E) Veterinarii specializați exclusiv în patologia animalelor de fermă mari

21. Ce caracterizează o expunere semnificativă asociată îngrijirii medicale?
A) Contact direct, neprotejat, la o distanță de sub 2 metri, pentru o perioadă cumulativă mai mare de 1 oră cu un caz infecțios
B) Contact direct cu secrețiile respiratorii de la un caz infecțios (ex. în timpul unei proceduri sau examinări a nasului/gâtului fără echipament de protecție corespunzător)
C) Simpla prezență în aceeași clădire spitalicească la etaje diferite, fără contact vizual sau direct
D) Schimbul de documente medicale prin poșta electronică
E) Condițiile menționate nu sunt obligatorii în cazul în care persoanele expuse sunt sugari nevaccinați sau parțial vaccinați

22. Care sunt caracteristicile atribuite vaccinurilor celulare antipertussis (*wP*)?
A) Sunt preparate prin inactivare termică și chimică
B) Prezintă o eficiență medie ridicată (aproximativ 85%)
C) Au o reactogenitate crescută (febră, reacții locale, rar convulsii febrile sau episoade hipotonice-hiporesponsive)
D) Sunt complet lipsite de orice fel de reacții adverse locale
E) Sunt utilizate pe scară largă în țările în curs de dezvoltare

23. Ce elemente definesc vaccinurile pertussis acelulare (*aP*) și protecția conferită de acestea?
A) Conțin anatoxină pertussis, hemaglutinina filamentoasă, pertactină și opțional fimbrii
B) Sunt preconizate în țările industrializate datorită profilului favorabil de siguranță
C) Protecția se corelează cel mai bine cu nivelul anticorpilor anti-pertactină, anti-fimbrii și anti-toxină pertussis
D) Conțin bacterii întregi vii atent atenuate prin pasaje seriate pe ou embrionat
E) Sunt interzise prin protocol internațional la populația pediatrică

24. Care sunt recomandările legate de vaccinarea gravidelor împotriva tușei convulsive menționate în text?
A) Este recomandată după 32 de săptămâni de sarcină (în trimestrul al treilea de sarcină)
B) Se poate efectua la orice vârstă a gestației dacă gravida este la risc de a transmite bacteria sugarilor
C) Scopul principal este de a asigura transferul transplacentar de anticorpi protectori la nou-născut
D) Se administrează exclusiv în prima săptămână de sarcină
E) Este strict contraindicată în orice stadiu al sarcinii

25. Ce aspecte sunt adevărate cu privire la chimioprofilaxia post-expunere și măsurile de control stabilite?
A) Se adresează grupurilor prioritare (Grupul 1 și Grupul 2)
B) Se recomandă coabitanților și contacților cu risc înalt (sugari sub 1 an, femei gravide), indiferent de istoricul vaccinal, folosind de preferință macrolide pentru a reduce rata transmiterii
C) La contacții nevaccinați sau parțial vaccinați sub 10 ani se recomandă completarea rapidă a schemei de vaccinare
D) La contacții de peste 10 ani care nu au primit booster în ultimii 5 ani se administrează o doză de vaccin cu componentă pertussis (dTpa)
E) Se efectuează exclusiv prin administrarea de antibiotice betalactamice injectabile timp de 30 de zile.

Răspunsurile corecte:

1. B; 2. D; 3. C; 4. C; 5. C 6. D; 7. B; 8. B; 9. C; 10. C; 11. A, C, D, E; 12. A, B, C, E; 13. A, B, C, D; 14. A, B, C, D; 15. A, B, C; 16. A, B, C; 17. A, B, C; 18. A, B, C, D; 19. A, B; 20. A, B, C, D; 21. A, B, E; 22. A, B, C, E; 23. A, B, C; 24. A, B, C; 25. A, B, C, D

6.3.11. CAZURI CLINICE

Caz 1:

Istoricul bolii

Sugar în vârstă de 2 luni, de sex masculin, provine din mediu urban, se internează de urgență în Secția de Boli Infecțioase pentru accese paroxistice de tuse chinuitoare, cianoză perioralã și episoade repetate de oprire a respirației (apnee) în timpul acceselor, urmate de detresă respiratorie și epuizare fizică. Simptomatologia a debutat în urmă cu aproximativ 10 zile prin rinoree seroasă, strănut și o tuse discretă, iritativă, fără febră. În ultimele 48 de ore, tusea și-a modificat caracterul, devenind paroxistică (chinte cu apnee și cianoză), declanșate frecvent la supt sau la manipulare.

Din antecedentele personale patologice și epidemiologice reținem: produs la termen prin cezariană, alimentație naturală. Sugarul nu a primit nicio doză de vaccin din Programul Național de Vaccinare (schema de primovaccinare nu a fost începută din motive legate de refuz temporar din partea familiei). Mama prezintă de circa 2 săptămâni o tuse subrantă, seacă, persistentă, dar nediagnosticată.

Examenul obiectiv la internare

Stare generală gravă, cianoză perioralã tranzitorie, frecvență respiratorie 58 respirații/minut, episoade de apnee observate în salon. Saturație în oxigen (SpO_2): 84% în aerul ambiental (se corectează la 96% pe mască de oxigen). Aparat respirator: murmur vezicular înăsprit, fără raluri umede de focar. Aparat cardiovascular: zgomote cardiace ritmice, tahicardie sinusală (AV: 160 bătăi/minut). Fără semne de focar neurologic, dar cu semne de oboseală marcată după accese.

Întrebări

1. Care este diagnosticul prezumtiv, clasificarea epidemiologică a cazului și în ce grupă de risc se încadrează acest sugar?
2. Ce investigații de laborator specifice și metode de prelevare sunt obligatorii pentru confirmarea etiologică a infecției cu *Bordetella pertussis* la un sugar mic?
3. Care sunt riscurile majore și principalele complicații clinice descrise la sugarii cu vârsta sub 1 an care dezvoltă această formă de boală?
4. Ce măsuri terapeutice de urgență și suportive sunt indicate pentru monitorizarea și tratarea unui sugar spitalizat cu accese severe de apnee și cianoză?
5. Ce regim de antibioterapie etiologică și ce durată de administrare sunt recomandate pentru un nou-născut sau sugar în vârstă de 2 luni?

Caz 2:

Istoricul bolii

Copil în vârstă de 7 ani, elev, se prezintă la cabinetul de boli infecțioase acuzația principală fiind o tuse spastică persistentă de aproape 3 săptămâni, care nu s-a ameliorat sub tratamente simptomatice și siropuri antitusive uzuale. Tusea a debutat insidios ca o viroză respiratorie banală, dar în ultima săptămână a căpătat un caracter zgomotos, cu accese paroxistice frecvente, predominant nocturne, în care copilul prezintă episoade de tuse sacadată pe o singură expirație, urmate de un inspir profund șuierător (sunet „în stetoscop" / *whooping*) și vărsături post-tuse (emeză).

Anamneza vaccinală arată că pacientul a primit doar primele doze din primovaccinarea din primele luni de viață, lipsind rapelurile ulterioare de la vârsta preșcolară. În colectivitatea școlară din care provine au fost semnalate mai multe cazuri de tuse prelungită la alți colegi.

Examenul obiectiv la internare

Stare generală moderat influențată, afebril, orientat, normostenic. Faringe discret hiperemic. Aparat respirator: murmur vezicular fiziologic, fără raluri supraadăugate; frecvență respiratorie 22 respirații/minut, SpO_2: 97% în aerul ambiental. Aparat cardiovascular: zgomote cardiace ritmice, AV 84 bătăi/minut, TA 100/60 mm Hg. Fără modificări neurologice sau abdominale, prezența unor peteșii ușoare la nivelul feței și conjunctivelor, apărute după chintele intense de tuse.

Întrebări

1. Cum se corelează tabloul clinic prezentat (tuse spastică prelungită, inspir șuierător și emeză) cu cele 4 stadii evolutive ale tușei convulsive?

2. Ce modificări hematologice (hemoleucograma) și ce teste serologice sau directe sunt de așteptat în acest caz?

3. Cum se interpretează corect rezultatele titlului de IgG anti-Pt prin testul ELISA și ce interferențe pot apărea în funcție de istoricul vaccinal?

4. Care sunt principalele complicații mecanice posibile asociate chintelor intense de tuse la un copil de 7 ani?

5. Ce atitudine sanitară și măsură de profilaxie post-expunere se impun față de contacții din colectivitatea școlară din care provine copilul?

Caz 3:

Istoricul bolii

Pacientă în vârstă de 34 de ani, de profesie cadru medical (asistentă într-o secție de pediatrie), se prezintă la medicul infecționist acuzând o tuse subrantă, uscată, iritativă, cu durată de aproximativ 18 zile. Relatează că tusea s-a intensificat treptat, fiind foarte supărătoare în timpul nopții și provocând accese de sufocare ușoară, dar fără a prezenta sunetul inspirator șuierător tipic (*whooping*) sau vărsături. Nu a avut febră pe tot parcursul bolii.

Din anamneza epidemiologică reiese că locuiește împreună cu soțul și cu fiul lor în vârstă de 1 lună și jumătate (care este complet nevaccinat din motive de vârstă). Pacienta nu a efectuat nicio doză de rapel cu vaccin combinat cu componentă pertussis în ultimii ani.

Examenul obiectiv la internare

Stare generală bună, afebrilă, orientată temporo-spațial. Mucoase vizibile curate. Aparat respirator: murmur vezicular înăsprit difuz, fără raluri pulmonare; frecvență respiratorie 16 respirații/minut, SpO_2: 98% în aerul ambiental. Aparat cardiovascular: zgomote cardiace ritmice, AV 76 bătăi/minut, TA 120/75 mm Hg. Abdomen suplu, painless.

Întrebări

1. Ce particularități clinice caracterizează infecția cu *Bordetella pertussis* la populația adultă și la personalul medical comparativ cu sugarii?
2. Din ce categorie prioritară de risc (Grupul 1 sau Grupul 2) face parte anturajul pacientei și care este riscul epidemiologic pentru copilul de 1 lună și jumătate?
3. Care sunt criteriile clinice și epidemiologice care obligă la suspiciunea de tuse convulsivă în cazul unei tuse prelungite la adult în absența febrei?
4. Ce măsuri stricte de izolare respiratorie și perioadă de excludere din activitate se aplică în cazul unui cadru medical confirmat sau suspect cu pertussis?
5. Ce regimuri de chimioprofilaxie post-expunere sunt recomandate pentru un sugar mic de 1 lună și jumătate aflat în contact direct cu un caz infecțios?

6.3.12. Rezolvare cazuri clinice

Caz 1: Tuse convulsivă – Formă severă cu apnee la sugarul nevaccinat

1. Diagnostic prezumtiv, clasificare și încadrare în riscuri:
    - Diagnostic prezumtiv: Sindrom de tuse convulsivă (pertussis) formă severă, complicată cu episoade de apnee, cianoză și detresă respiratorie acută.
    - Clasificarea cazului: Caz confirmat (pe baza tabloului clinic caracteristic de chinte paroxistice cu apnee la un sugar cu legătură epidemiologică certă cu un caz index - mama cu tuse persistentă) sau clasificat inițial drept caz probabil/confirmat după prelevarea probelor.
    - Încadrare în grupul de risc: Sugarul se încadrează în Grupul 1 (persoane la risc crescut de a dezvolta complicații severe / „vulnerabile”), fiind un sugar nevaccinat în vârstă de sub 2 luni, indiferent de statusul vaccinal al mamei.
2. Investigații de laborator și metode de prelevare specifice:
    - Diagnostic direct: Se recomandă prelevarea de exsudat nazofaringian sau aspirat nazofaringian.
    - Metode tehnice obligatorii: Pentru exsudatul nazofaringian se folosesc exclusiv tampoane cu capul din poliester (Dacron sau Rayon) și tijă flexibilă din plastic sau aluminiu; sunt interzise tampoanele din bumbac sau alginat de calciu, deoarece reziduurile acestora inhibă reacțiile microbiologice și PCR. Probele se prelevează în faza acută și se inoculează imediat pe medii selective (Bordet-Gengou cu sânge de berbec 15% și cefalexină) sau în medii de transport adecvate (Regan-Lowe sau Amies) pentru a fi finalizate în maximum 24 de ore.
    - Biologie moleculară: Detecția acidului nucleic prin PCR din exsudat nazofaringian are sensibilitate superioară și rapiditate.
3. Riscuri majore și principalele complicații clinice:
    - Sugarii mici prezintă rate înalte de complicații și deces.
    - Complicațiile frecvente la această grupă de vârstă includ apneea, pneumonia (primară cu *B. pertussis* sau secundară bacteriană), convulsiile, encefalopatia acută

hipoxică și riscul letal prin epuizare sau hipertensiune pulmonară refractară.

4. Măsuri terapeutice de urgență și suportive:
    - Spitalizare obligatorie: Toți sugarii mici cu forme severe necesită internare de urgență într-o secție, preferabil ATI sau monitorizare strictă.
    - Suport respirator: Monitorizarea continuă a saturației în oxigen (SpO_2) și instituirea promptă a oxigenoterapiei sau a ventilației asistate în caz de apnee și cianoză.
    - Asigurarea unui mediu liniștit pentru a preveni stimularea senzorială excesivă care poate declanșa noi chinte paroxistice de tuse.
5. Regim de antibioterapie etiologică și durată:
    - Antibioticele opresc contagiozitatea, dar modifică evoluția clinică doar dacă sunt administrate precoce, în faza catarală.
    - Se utilizează Claritromicină ($7{,}5$ mg/kgc $\times$ 2/zi timp de 7 zile) sau Azitromicină (10 mg/kgc o dată pe zi, timp de 3 zile).
    - *Precauție la sugarii sub 1 lună:* Eritromicina și Azitromicina se folosesc cu atenție din cauza riscului de stenoză pilorică hipertrofică infantilă, însă beneficiul depășește riscul; Cotrimoxazolul este complet contraindicat la sugarii sub 6 săptămâni.

Caz 2: Tuse convulsivă – Formă clasică la școlar cu antecedente vaccinale incomplete

1. Corelarea tabloului clinic cu stadiile evolutive:
    - Tabloul clinic descris (tuse spastică persistentă de 3 săptămâni, chinte paroxistice nocturne pe o singură expirație, inspir șuierător – *whooping*, și vărsături post-tuse – emeză) corespunde clasic Perioadei de stare / paroxistice (stadiul convulsiv), care durează în mod obișnuit 2–4 săptămâni. Aceasta a fost precedată de faza de incubație (7–10 zile) și faza catarală (1–2 săptămâni cu semne de viroză ușoară), urmând a face tranziția spre faza de convalescență (2–8 săptămâni).

2. Modificări hematologice și teste de laborator:
    - Hemoleucograma: Poate evidenția o leucocitoză marcată însoțită de limfocitoză absolută ($> 10 - 20 \times 10^9$/L sau 80–90% din formulă), specifică vârstei pediatrice în pertussis.
    - Diagnostic de laborator: Se indică realizarea testului PCR din exsudat nazofaringian (datorită sensibilității ridicate în săptămânile 2–3 de boală) sau evaluarea serologică prin testul ELISA(dozarea IgG anti-toxină pertussis - anti-Pt).
3. Interpretarea rezultatelor ELISA și interferențe vaccinale:
    - Praguri de interpretare (fără vaccinare în ultimele 12 luni): Un titru de IgG anti-Pt ≥ 100 UI/ml indică infecție acută/recentă; sub 40 UI/ml este considerat negativ; valorile între 40 și 99 UI/ml reprezintă o zonă *borderline* (de interferență), necesitând repetarea testării sau recoltarea unei a doua probe la 7–10 zile pentru a surprinde dinamica în creștere.
    - Interferențe: Dacă pacientul a primit doze de vaccin în ultimele 12 luni anterioare, titrul crescut de anticorpi poate fi doar consecința directă a vaccinării, situație în care testul serologic devine neconcludent și se preferă detecția directă prin PCR.
4. Complicații mecanice posibile:
    - Datorită creșterii bruște a presiunii intratoracice și intraabdominale în timpul chintelor violente de tuse, pot apărea: hemoragii subconjunctivale, peteșii la nivelul feței și trunchiului, hernii abdominale sau inghinale, pneumotorax și fracturi costale.
5. Atitudine sanitară și profilaxie față de contacții școlari:
    - Izolarea cazului: Copilul va fi izolat la domiciliu sau în spital până la minimum 48 de ore de la instituirea unui tratament antibiotic corect (sau 21 de zile de la debut în lipsa tratamentului).
    - Măsuri în colectivitate: Se declanșează investigația epidemiologică de către Direcția de Sănătate Publică în maximum 24 de ore. La contacții din colectivitate (școală) nevaccinați sau parțial vaccinați sub 10 ani se recomandă completarea rapidă a schemei de vaccinare,

iar la cei de peste 10 ani care nu au primit un rapel în ultimii 5 ani se administrează o doză de vaccin cu componentă pertussis (dTpa).

Caz 3: Tuse convulsivă – Formă atipică la adult cu risc de transmisie intrafamilială

1. Particularități clinice la adult și personalul medical:
    - La adolescenți și adulți, infecția cu *Bordetella pertussis* are un tablou frecvent atipic: lipsesc de obicei chintele clasice zgomotoase, inspirul șuierător (*whooping*) este rar, iar febra lipsește. Boala se manifestă prin tuse subrantă, uscată, iritativă, prelungită (care depășește 2 săptămâni), adesea intens nocturnă, fiind ușor confuzată cu o bronșită acută sau infecție virală banală. Personalul medical poate constitui un rezervor silențios de transmisie nosocomială sau familială.
2. Categorii prioritare de risc și evaluarea pentru sugar:
    - Anturajul casei include un sugar în vârstă de 1 lună și jumătate. Acesta se încadrează în Grupul 1 (persoane la risc crescut de a dezvolta complicații severe) - sugar nevaccinat sub 2 luni.
    - Pacienta (mama/cadrul medical) se încadrează în Grupul 2 (persoane la risc crescut de a transmite bacteria persoanelor din Grupul 1), fiind o persoană care locuiește în aceeași casă cu un sugar prea mic pentru a fi complet vaccinat. Riscul de transmitere intrafamilială este extrem de ridicat (rata de atac la contacții casnici atinge 70-100%), punând viața sugarului în pericol iminent.
3. Criterii de suspiciune pentru tusea prelungită la adult:
    - Orice pacient adult care prezintă tuse cu o durată de cel puțin 2 săptămâni care nu se ameliorează, tuse paroxistică, tuse însoțită de vărsături (emeză), tuse care se intensifică noaptea în absența febrei, sau care a venit în contact direct cu un caz confirmat de pertussis, trebuie suspectat și investigat obligatoriu pentru tuse convulsivă.
4. Reguli stricte de izolare și excludere profesională:
    - Fiind cadru medical și caz suspect/confirmat, pacienta va fi izolata obligatoriu de la locul de muncă (excludere

din secția de pediatrie unde vin în contact sugari) și din comunitate până la trecerea a minimum 48 de ore de la începerea unei antibioterapii corecte (sau 21 de zile de la debut în lipsa tratamentului).

5. Chimioprofilaxie post-expunere pentru sugarul mic:
    - Pentru sugarul în vârstă de 1 lună și jumătate (nou-născut / sugar sub 6 săptămâni/1 lună) aflat în contact direct cu un caz infecțios intrafamilial, se instituie urgent chimioprofilaxie post-expunere în primele 21 de zile de la debutul cazului index.
    - Se administrează preferat Claritromicină ($7{,}5$ mg/kgc $\times$ 2/zi timp de 7 zile) sau Azitromicină (10 mg/kgc o dată pe zi, timp de 3 zile); Eritromicina și Cotrimoxazolul sunt evitate sau contraindicate la această vârstă fragedă din cauza riscului de stenoză pilorică sau efecte secundare majore.

BIBLIOGRAFIE:

1. Streinu-Cercel A, Aramă V, Calistru PI, editors. Boli infecțioase: curs pentru studenți și medici rezidenți. Vol. 1 . București: Editura Universitară „Carol Davila"; 2019.
2. Blaser MJ, Cohen JI, Holland SM, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025.
3. Feather A, Randall D, Waterhouse M. Kumar și Clark Medicină clinică. Vol. 2. Ed. a 10-a aniversară. Azamfirei L, Buzoianu AD, Gheonea DI, coordonatorii ediției în limba română. București: Editura Hipocrate; 2021.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical features of pertussis [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2024. https://www.cdc.gov/pertussis/hcp/clinical-signs/index.html
5. Institutul Național de Sănătate Publică, Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile. Tusea convulsivă – metodologia de supraveghere: actualizare 09.01.2024 https://insp.gov.ro/download/tusea-convulsiva-metodologia-de-supraveghere_actualizare-09-01-2024-pentru-anul-2024/