

HARRISON

BOLI INFECTIOASE

Ediția a II-a

DENNIS L. KASPER
ANTHONY S. FAUCI

Traducere din limba engleză de

Mariana Minea

Irina Baicu

Ruxandra Sava

Dalila-Ana Domuncu

Olimpia Catrinel Ciucă

Ciprian Deac



Redactare: dr. Maria Dragotă, dr. Bianca Vasilescu, farm. Vlad Tudosie

Tehnoredactare: Liviu Stoica

Corectură: Anca Sârbu, Liliana Urian, Bogdan Neagoe, Adelina Costea, Miruna Romanciuc

Design copertă: Oana Bădică

HARRISON'S INFECTIOUS DISEASES, SECOND EDITION

Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci

Copyright © 2013 by McGraw-Hill Education. All rights reserved

All rights reserved.

HARRISON BOLI INFECȚIOASE

Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci

Copyright © 2020 Editura **ALL**

Toate drepturile rezervate.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

KASPER, DENNIS L.

Harrison : boli infecțioase / Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci ;

trad. din lb. engleză de Mariana Minea, Irina Baicu, Ruxandra Sava, -

București : Editura ALL, 2020

Index

ISBN 978-606-587-431-2

I. Fauci, Anthony S.

II. Minea, Mariana (trad.)

III. Baicu, Irina (trad.)

IV. Sava, Ruxandra (trad.)

616

Grupul Editorial **ALL**:

Bd. Constructorilor nr. 20A, et. 3,

sector 6, cod 060512 – București

Tel.: 021 402 26 00

Fax: 021 402 26 10

www.all.ro

Editura **ALL** face parte din **Grupul Editorial ALL**.

/editura.all

allcafe.ro

CUPRINS

Colaboratori xi

Prefață xix

SECȚIUNEA I

INTRODUCERE ÎN BOLILE INFECȚIOASE

1. Introducere în bolile infecțioase:
interacțiunile gazdă – agent patogen 2
Lawrence C. Madoff, Dennis L. Kasper
2. Mecanismele moleculare ale patogenezei
microbiene 9
Gerald B. Pier
3. Microbiomul uman 22
Jeffrey I. Gordon, Rob Knight
4. Principiile imunizării și utilizarea vaccinurilor . . 32
Anne Schuchat, Lisa A. Jackson
5. Recomandări medicale pentru călătoriile
internaționale 47
Jay S. Keystone, Phyllis E. Kozarsky
6. Diagnosticul de laborator al bolilor infecțioase . . 58
Alexander J. McAdam, Andrew B. Onderdonk
7. Bioterorismul microbial 71
H. Clifford Lane, Anthony S. Fauci

SECȚIUNEA A II-A

FEBRA ȘI ABORDAREA PACIENTULUI FEBRIL

8. Febra și hipertermia 86
Charles A. Dinarello, Reuven Porat
9. Febra și erupțiile 91
Elaine T. Kaye, Kenneth M. Kaye
10. Febra de origine necunoscută 107
Jeffrey A. Gelfand, Michael V. Callahan
11. Atlas de erupții cutanate asociate cu febră 115
Kenneth M. Kaye, Elaine T. Kaye
12. Infecțiile pacienților cu boli neoplazice 129
Robert Finberg
13. Infecțiile beneficiarilor de transplant 143
Robert Finberg, Joyce Fingerroth

14. Infecțiile asociate îngrijirilor de sănătate 159
Robert A. Weinstein

15. Abordarea pacientului cu boală acută
infecțioasă febrilă 169
Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

16. Sepsisul sever și șocul septic 179
Robert S. Munford

SECȚIUNEA A III-A

INFECȚIILE SISTEMELOR DE ORGANE

17. Faringita, sinuzita, otita și alte infecții
ale tractului respirator superior 192
Michael A. Rubin, Larry C. Ford, Ralph Gonzales

18. Pneumonia 207
Lionel A. Mandell, Richard Wunderink

19. Bronșiectazia și abcesul pulmonar 221
Rebecca M. Baron, John G. Bartlett

20. Endocardita infecțioasă 227
Adolf W. Karchmer

21. Afecțiunile pericardului 241
Eugene Braunwald

22. Infecții ale pielii, ale mușchilor
și ale țesuturilor moi 251
Dennis L. Stevens

23. Osteomielite 259
Alan D. Tice

24. Artrita infecțioasă 266
Lawrence C. Madoff

25. Infecții și abcese intraabdominale 274
Miriam J. Baron, Dennis L. Kasper

26. Boli diareice infecțioase acute și toxiinfecții
alimentare 282
*Regina C. LaRocque, Edward T. Ryan,
Stephen B. Calderwood*

27. Apendicita acută și peritonita 290
William Silen

28. Infecțiile tractului urinar, pielonefrita
și prostatita 295
Kalpna Gupta, Barbara W. Trautner

29. Cistita interstițială/sindromul vezicii dureroase	305	45. Botulismul	471
<i>John W. Warren</i>		<i>Jeremy Sobel, Susan Maslanka</i>	
30. Bolile cu transmitere sexuală: prezentare generală și abordare clinică.	309	46. Cangrena gazoasă și alte infecții cu clostridii	475
<i>Jeanne M. Marrazzo, King K. Holmes</i>		<i>Amy E. Bryant, Dennis L. Stevens</i>	
31. Meningita, encefalita, abcesele cerebrale și empiemul	330	47. Infecția cu <i>Clostridium difficile</i> și colita pseudomembranoasă	483
<i>Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler</i>		<i>Dale N. Gerding, Stuart Johnson</i>	
32. Meningita cronică și recurentă	362	48. Infecțiile meningococice	488
<i>Walter J. Koroshetz, Morton N. Swartz</i>		<i>Andrew J. Pollard</i>	
33. Sindromul oboselii cronice	369	49. Infecțiile gonococice	499
<i>Gijs Bleijenberg, Jos W.M. van der Meer</i>		<i>Sanjay Ram, Peter A. Rice</i>	
34. Complicațiile infecțioase ale arsurilor	373	50. Infecțiile cu <i>Haemophilus</i> și <i>Moraxella</i>	508
<i>Lawrence C. Madoff, Florencia Pereyra</i>		<i>Timothy F. Murphy</i>	
35. Complicațiile infecțioase ale mușcăturilor	377	51. Infecțiile produse de bacteriile din grupul Hacek și alte bacterii gram-negative	515
<i>Lawrence C. Madoff, Florencia Pereyra</i>		<i>Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper</i>	
SECȚIUNEA A IV-A			
INFECȚIILE BACTERIENE			
36. Tratamentul și profilaxia infecțiilor bacteriene	384	52. Infecțiile cu <i>Legionella</i>	519
<i>Gordon L. Archer, Ronald E. Polk</i>		<i>Miguel Sabria, Victor L. Yu</i>	
37. Infecțiile pneumococice.	405	53. Pertussis și alte infecții cu <i>Bordetella</i>	525
<i>David Goldblatt, Katherine L. O'Brien</i>		<i>Scott A. Halperin</i>	
38. Infecțiile stafilococice	416	54. Bolile produse de bacilii gram-negativi enterici	531
<i>Franklin D. Lowy</i>		<i>Thomas A. Russo, James R. Johnson</i>	
39. Infecțiile streptococice.	429	55. Infecțiile cu <i>Acinetobacter</i>	546
<i>Michael R. Wessels</i>		<i>David L. Paterson, Anton Y. Peleg</i>	
40. Infecțiile enterococice	441	56. Infecțiile cu <i>Helicobacter pylori</i>	549
<i>Cesar A. Arias, Barbara E. Murray</i>		<i>John C. Atherton, Martin J. Blaser</i>	
41. Reumatismul articular acut	449	57. Infecțiile produse de <i>Pseudomonas</i> spp. și alte bacterii înrudite.	555
<i>Jonathan R. Carapetis</i>		<i>Reuben Ramphal</i>	
42. Difteria și alte infecții produse de corinebacterii și de alte specii înrudite	456	58. Salmoneleza	565
<i>William R. Bishai, John R. Murphy</i>		<i>David A. Pegues, Samuel I. Miller</i>	
43. Infecțiile cu <i>Listeria monocytogenes</i>	463	59. Shigeloza	574
<i>Elizabeth L. Hohmann, Daniel A. Portnoy</i>		<i>Philippe Sansonetti, Jean Bergounioux</i>	
44. Tetanosul	467	60. Infecțiile cauzate de <i>Campylobacter</i> și bacterii înrudite	579
<i>C. Louise Thwaites, Lam Minh Yen</i>		<i>Martin J. Blaser</i>	
		61. Holera și alte infecții produse de genul <i>Vibrio</i>	583
		<i>Matthew K. Waldor, Edward T. Ryan</i>	
		62. Bruceloza	591
		<i>Michael J. Corbel, Nicholas J. Beeching</i>	

63. Tularemia	597	<i>Richard F. Jacobs, Gordon E. Schutze</i>	
64. Pesta și alte infecții cu <i>Yersinia</i>	602	<i>Michael B. Prentice</i>	
65. Infecțiile cu <i>Bartonella</i> , inclusiv boala zgârieturii de pisică	613	<i>Michael Giladi, Moshe Ephros</i>	
66. Donovanoză	621	<i>Nigel O'Farrell</i>	
67. Nocardioză	623	<i>Gregory A. Filice</i>	
68. Actinomicoză	628	<i>Thomas A. Russo</i>	
69. Infecții cu microorganisme anaerobe mixte	633	<i>Dennis L. Kasper, Ronit Cohen-Paradosu</i>	
70. Tuberculoză	644	<i>Mario C. Ravighione, Richard J. O'Brien</i>	
71. Lepra	668	<i>Robert H. Gelber</i>	
72. Infecții cauzate de micobacterii netuberculoase	678	<i>Steven M. Holland</i>	
73. Agenți antimicobacterieni	683	<i>Max R. O'Donnell, Jussi J. Saukkonen</i>	
74. Sifilisul	694	<i>Sheila A. Lukehart</i>	
75. Treponematozele endemice	705	<i>Sheila A. Lukehart</i>	
76. Leptospiroză	709	<i>Joseph M. Vinetz</i>	
77. Febra recurentă	716	<i>Mark S. Dworkin</i>	
78. Borelioza Lyme	720	<i>Allen C. Steere</i>	
79. Bolile rickettsiene	727	<i>David H. Walker, J. Stephen Dumler, Thomas Marrie</i>	
80. Infecțiile cu <i>Mycoplasma</i>	740	<i>R. Doug Hardy</i>	
81. Infecțiile cu <i>Chlamydia</i>	744	<i>Charlotte A. Gaydos, Thomas C. Quinn</i>	
			SECȚIUNEA A V-A INFECȚIILE VIRALE
82. Virusologie medicală	758	<i>Fred Wang, Elliott Kieff</i>	
83. Chimioterapia antivirală, cu excepția medicamentelor antiretrovirale	770	<i>Lindsey R. Baden, Raphael Dolin</i>	
84. Infecțiile cu virusurile herpes simplex	784	<i>Lawrence Corey</i>	
85. Infecțiile cu virusul varicelo-zosterian	796	<i>Richard J. Whitley</i>	
86. Infecțiile cu virusul Epstein-Barr, inclusiv mononucleoza infecțioasă	801	<i>Jeffrey I. Cohen</i>	
87. Citomegalovirusul și herpesvirusurile umane tipurile 6, 7 și 8	807	<i>Martin S. Hirsch</i>	
88. Molluscum Contagiosum, variola maimuțelor și alte infecții cu poxvirusuri	813	<i>Fred Wang</i>	
89. Infecțiile cu parvovirusuri	815	<i>Kevin E. Brown</i>	
90. Infecțiile cu papilomavirusurile umane	819	<i>Richard C. Reichman</i>	
91. Infecțiile respiratorii virale comune	823	<i>Raphael Dolin</i>	
92. Gripa	833	<i>Raphael Dolin</i>	
93. Boala produsă de virusul imunodeficienței umane: SIDA și bolile asociate	842	<i>Anthony S. Fauci, H. Clifford Lane</i>	
94. Gastroenteritele virale	942	<i>Umesh D. Parashar, Roger I. Glass</i>	
95. Hepatitele virale acute	949	<i>Jules L. Dienstag</i>	
96. Hepatita cronică	974	<i>Jules L. Dienstag</i>	
97. Enterovirusurile și reovirusurile	1001	<i>Jeffrey I. Cohen</i>	
98. Rujeola	1009	<i>William J. Moss</i>	

- 99.** Rubeola 1015
Laura A. Zimmerman, Susan E. Reef
- 100.** Oreionul (Parotidita epidemică) 1019
Steven Rubin, Kathryn M. Carbone
- 101.** Rabia și alte infecții cu rhabdovirusuri. 1023
Alan C. Jackson
- 102.** Infecțiile cauzate de virusuri transmise
prin artropode și rozătoare 1030
Clarence J. Peters
- 103.** Virusurile Ebola și Marburg 1051
Clarence J. Peters

SECȚIUNEA A VI-A BOLILE PRIONICE

- 104.** Bolile prionice 1058
Stanley B. Prusiner, Bruce L. Miller

SECȚIUNEA A VII-A INFECȚIILE FUNGICE

- 105.** Diagnosticul și tratamentul infecțiilor
fungice 1068
John E. Edwards, Jr.
- 106.** Histoplasmoza 1072
Chadi A. Hage, L. Joseph Wheat
- 107.** Coccidioïdomicoza 1075
Neil M. Ampel
- 108.** Blastomicoza 1079
Stanley W. Chapman, Donna C. Sullivan
- 109.** Criptococoza 1082
Arturo Casadevall
- 110.** Candidoza 1085
John E. Edwards, Jr.
- 111.** Aspergiloza 1090
David W. Denning
- 112.** Mucormicoza 1096
Brad Spellberg, Ashraf S. Ibrahim
- 113.** Micozele superficiale și micozele sistemice
mai rare 1101
Carol A. Kauffman
- 114.** Infecțiile cu *Pneumocystis* 1108
A. George Smulian, Peter D. Walzer

SECȚIUNEA A VIII-A INFESTAȚIILE CU PROTOZOARE ȘI HELMINȚI

- 115.** Diagnosticul de laborator al infestațiilor
parazitare. 1114
Sharon L. Reed, Charles E. Davis
- 116.** Agenții utilizați în tratamentul infestațiilor
parazitare 1123
Thomas A. Moore
- 117.** Farmacologia agenților utilizați în tratamentul
infestațiilor parazitare. 1133
Thomas A. Moore
- 118.** Amibiaza și infestația cu amibe libere 1144
Samuel L. Stanley, Jr.
- 119.** Malaria 1151
Nicholas J. White, Joel G. Breman
- 120.** Babesioza 1174
Edouard Vannier, Jeffrey A. Gelfand
- 121.** Atlas de frotiuri sangvine din malarie
și babesioză 1177
Nicholas J. White, Joel G. Breman
- 122.** Leishmanioza 1181
Shyam Sundar
- 123.** Boala Chagas și tripanozomiaza 1191
Louis V. Kirchhoff, Anis Rassi, Jr.
- 124.** Infestațiile cu *Toxoplasma* 1197
Kami Kim, Lloyd H. Kasper
- 125.** Infestațiile intestinale cu protozoare
și tricomonaza 1207
Peter F. Weller
- 126.** Trichineloză și infestațiile cu alte nematode
tisulare 1214
Peter F. Weller
- 127.** Infestațiile cu nematode intestinale 1219
Peter F. Weller, Thomas B. Nutman
- 128.** Infestațiile cu filarii și cu nematode înrudite . . 1226
Thomas B. Nutman, Peter F. Weller
- 129.** Schistozomiaza și alte infestații
cu trematode 1235
Adel A. F. Mahmoud
- 130.** Infestațiile cu cestode. 1244
A. Clinton White, Jr., Peter F. Weller

SECȚIUNEA A IX-A

**OTRĂVIRI CU VENINURI, INFESTAȚII,
MUȘCĂTURI ȘI ÎNȚEPĂTURI**

- 131.** Afecțiunile cauzate de mușcăturile
de reptile veninoase și de expunerea
la vietăți marine 1254
Paul S. Auerbach, Robert L. Norris
- 132.** Infestațiile cu ectoparaziți și mușcăturile
și înțepăturile de artropode 1266
Richard J. Pollack
- Anexă**
Analize de laborator de importanță clinică 1277
*Alexander Kratz, Michael A. Pesce,
Robert C. Basner, Andrew J. Einstein*
- Recapitulare și autoevaluare** 1303
*Charles M. Wiener, Cynthia D. Brown,
Anna R. Hemmes*
- Index** 1351

SECȚIUNEA I

INTRODUCERE ÎN BOLILE INFECȚIOASE

CAPITOLUL 1

INTRODUCERE ÎN BOLILE INFECȚIOASE: INTERACȚIUNILE GAZDĂ – AGENT PATOGEN

Lawrence C. Madoff ■ Dennis L. Kasper

În ciuda deceniilor de progrese dramatice privind tratarea și prevenirea lor, bolile infecțioase rămân o cauză majoră de deces și de incapacitate și sunt responsabile pentru înrăutățirea condițiilor de viață ale multor milioane de oameni din întreaga lume. Frecvent, infecțiile reprezintă o provocare pentru abilitatea de diagnosticare a medicului și trebuie să fie luate în considerare în cadrul diagnosticului diferențial al sindroamelor care afectează fiecare sistem de organe.

MODIFICAREA EPIDEMIOLOGIEI BOLILOR INFECȚIOASE

Odată cu apariția agenților antimicrobieni, unii lideri medicali au fost convinși că bolile infecțioase vor fi eliminate în curând și vor deveni doar de interes istoric. Într-adevăr, sutele de agenți chimioterapeutici care au fost dezvoltati începând cu al Doilea Război Mondial, dintre care cei mai mulți sunt eficace și siguri, includ medicamente eficiente nu numai împotriva bacteriilor, ci și împotriva virusurilor, a fungilor și a paraziților. Cu toate acestea, la momentul actual realizăm că, așa cum noi am dezvoltat agenții antimicrobieni, microbii au dezvoltat abilitatea de a se sustrage din fața celor mai bune arme ale noastre și contraatacă cu noi strategii de supraviețuire. În rândul tuturor claselor de agenți patogeni ai mamiferelor, rezistența la antibiotice se instalează într-un ritm alarmant. Pneumococii rezistenți la penicilină și enterococii rezistenți la vancomicină au devenit un lucru obișnuit. Au apărut chiar și tulpini de *Staphylococcus aureus* rezistente la vancomicină. Astfel de agenți patogeni reprezintă probleme clinice reale în gestionarea infecțiilor care cu doar câțiva ani în urmă erau ușor de tratat. Boli despre care se credea că au fost aproape eradicate din țările dezvoltate ale lumii, precum tuberculoza, holera și febra reumatică, au revenit cu agresivitate intensificată. Cei mai recentți agenți infecțioși descoperiți par să fi venit în contact cu oamenii ca urmare a schimbărilor din mediul înconjurător și prin deplasarea populațiilor umane și animale. Un exemplu legat de predispoziția unor agenți patogeni de a evada din nișa lor obișnuită îl reprezintă epidemia alarmantă de encefalită din anul 1999, din New York, cauzată de virusul West Nile, care anterior nu a fost

izolat niciodată în cele două Americi. Sindromul respirator acut sever (SARS – *severe acute respiratory syndrome*) a fost identificat pentru prima dată în anul 2003. Această entitate clinică a fost cauzată de un coronavirus neobișnuit, ce este posibil să fi provenit de la un animal-gazdă, pentru a deveni un agent patogen uman semnificativ. De-a lungul a peste 10 ani, atenția lumii s-a concentrat asupra gripei aviare H5N1, care s-a răspândit rapid în cadrul fermelor de păsări de curte din Asia, provocând decese în rândul persoanelor expuse, și a ajuns în Europa și în Africa, sporind temerile legate de o nouă pandemie de gripă. Cu toate acestea, când în anul 2009 a izbucnit pandemia, aceasta a apărut în mod neașteptat în America de Nord, dintr-o tulpină H1N1, provenind aparent de la porcine.

Numai în ultimele decenii au fost descoperiți numeroși agenți infecțioși (fig. 1-1). Virusul Ebola, metapneumovirusurile umane, *Anaplasma phagocytophila* (agentul anaplasmozei granulocitare umane) și retrovirusurile, cum ar fi HIV, ne plasează într-o poziție de inferioritate, în pofida înțelegerii noastre aprofundate privind patogeniza la nivelul molecular cel mai de bază. Bolile infecțioase au înregistrat o revenire chiar și în țările dezvoltate. Între anii 1980 și 1996, în Statele Unite, mortalitatea produsă de bolile infecțioase a crescut cu 64%, la niveluri care nu au mai fost întâlnite din anul 1940.

Este recunoscut rolul agenților infecțioși în etiologia bolilor considerate cândva a fi de natură neinfecțioasă. De exemplu, în prezent, este unanim acceptat faptul că *Helicobacter pylori* este agentul cauzal al ulcerului peptic și, probabil, al tumorilor maligne gastrice. Virusul uman Papilloma ar putea fi cea mai importantă cauză a cancerului invaziv de col uterin. Virusul herpetic uman de tip 8 este considerat cauza celor mai multe cazuri de sarcom Kaposi. Virusul Epstein-Barr este cauza anumitor limfoame și poate avea un rol în geneza bolii Hodgkin. Există cu siguranță posibilitatea ca alte boli de cauză necunoscută, precum artrita reumatoidă, sarcoidoza sau boala inflamatoare intestinală, să aibă etiologii infecțioase. Există chiar și dovezi conform cărora ateroscleroza poate avea o componentă infecțioasă. Pe de altă parte, sunt date care sugerează că expunerea scăzută în copilărie la agenți patogeni poate contribui la înregistrarea unei creșteri a ratelor bolilor alergice.

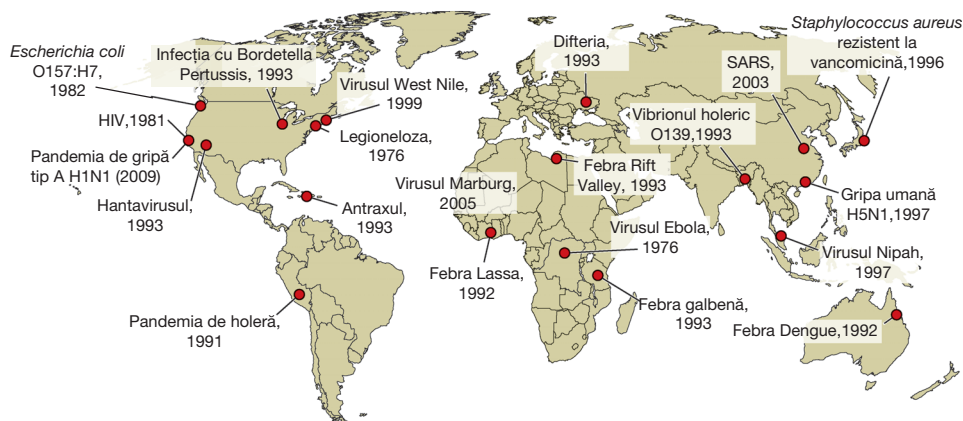


FIGURA 1-1

Harta lumii cu exemple de localizări geografice în care au fost remarcate boli infecțioase care au emers sau care au reapărut. (Adaptată după *Addressing Emerging Infectious*

Disease Threats: A Prevention Strategy for the United States, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 1994.)

Progresele medicale privind lupta împotriva bolilor infecțioase au fost încetinite de modificările populațiilor de pacienți. Gazdele imunocompromise reprezintă, în momentul de față, o proporție semnificativă din populația grav infectată. Medicii induc imunosupresie pacienților lor pentru a preveni respingerea transplantului și pentru a trata bolile neoplazice și inflamatoare. Unele infecții, în special cele cauzate de HIV, imunocompromit în sine gazda. Niveluri mai mici de imunosupresie sunt asociate cu alte infecții, cum ar fi gripa și sifilisul. Agenții infecțioși care coexistă pașnic cu gazdele imunocompetente sunt devastatori în cazul celor care nu au un sistem imunitar nealterat. SIDA a generat evidențierea microorganismelor odată obscure, cum ar fi *Pneumocystis*, *Cryptosporidium parvum* și *Mycobacterium avium*.

FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ INFECȚIILE

Inițial, pentru apariția oricărui proces infecțios, are loc o confruntare între agentul patogen și gazdă. Factori precum geografia, mediul și comportamentul influențează astfel probabilitatea infectării. Deși contactul inițial dintre o gazdă susceptibilă și un organism virulent determină frecvent instalarea bolii, unele microorganisme pot fi adăpostite ani de zile la nivelul gazdei înainte ca boala să devină evidentă clinic. Pentru o vizualizare completă, în contextul populației căreia îi aparțin, pacienții trebuie să fie luați în considerare în mod individual. De cele mai multe ori bolile infecțioase nu apar în mod izolat; mai degrabă se răspândesc prin intermediul unui grup expus la o sursă punctuală (de exemplu, o sursă de apă contaminată) sau de la un individ la altul (de exemplu, prin intermediul picăturilor respiratorii). Astfel, medicul trebuie să țină cont de infecțiile predominante din cadrul comunității privite în ansamblul ei. Trebuie obținut un istoric detaliat, care să includă informații legate de călătoriile, factori comportamentali, expuneri la animale sau medii potențial contaminate, precum și de condițiile de viață și de muncă. De exemplu, probabilitatea infecției cu *Plasmodium falciparum* poate fi afectată în mod semnificativ de altitudine,

climă, teren, sezon și chiar de ora din zi. Tulpinile de *P. falciparum* rezistente la antibiotice sunt localizate în regiuni geografice specifice și o modificare aparent minoră a itinerariului călătoriei poate influența în mod dramatic probabilitatea de a contracta malaria rezistentă la clorochină. În cazul în care sunt trecute cu vederea astfel de detalii importante referitoare la istoric, tratamentul inadecvat poate duce la decesul pacientului. De asemenea, posibilitatea de a dobândi o boală cu transmitere sexuală poate fi semnificativ influențată de o schimbare relativ minoră a practicilor sexuale, cum ar fi metoda de contracepție utilizată. Cunoașterea relației dintre factorii specifici de risc și boală permite medicului să influențeze sănătatea unui pacient, chiar înainte de evoluția infecției, prin modificarea acestor factori și, atunci când este disponibil, prin administrarea unui vaccin, prin imunizare. Clima poate afecta nișa ecologică a unui agent patogen sau a vectorului său și schimbările climaterice pot duce la alterarea endemicității bolilor infecțioase în diferite regiuni. De exemplu, în Italia centrală a apărut recent un focar de Chikungunya, cauzat de alfavirusul transmis de țânțari; focarul anterior fusese limitat la tropice, iar unii au atribuit această expansiune încălzirii globale.

Mulți factori specifici gazdei influențează probabilitatea de a dobândi o boală infecțioasă. Vârsta, istoricul imunizărilor, bolile anterioare, nivelul nutriției, starea de graviditate, bolile coexistente și, probabil, starea emoțională, toate au un anumit impact asupra riscului de infectare după expunerea la un potențial patogen. Importanța mecanismelor individuale de apărare ale gazdei, specifice sau nespecifice, devine evidentă în absența lor, iar înțelegerea acestor mecanisme imune este îmbunătățită prin studii asupra sindroamelor clinice care se dezvoltă la pacienții cu imunodeficiență (tabelul 1-1). De exemplu, rata ridicată de atac al bolii meningococice în rândul persoanelor cu deficiențe ale componentelor proteice specifice ale complementului, ale așa-numitului complex de atac al membranei – *membrane attack complex*, MAC (vezi ulterior în acest capitol despre „Imunitatea adaptativă”) – comparativ cu populația generală, subliniază importanța prezenței unui sistem intact al complementului în prevenirea infecției meningococice. În

TABELUL 1-1

INFECȚII ASOCIATE CU DEFECTE SELECTATE ALE IMUNITĂȚII

DEFECTE ALE GAZDEI	AFEȚIUNI SAU TERAPII ASOCIATE DEFECTELOR	AGENȚI ETIOLOGICI OBIȘNUIȚI AI INFECȚIEI
Imunitate nespecifică		
Modificări ale tusei	Fractură costală, disfuncție neuromusculară	Bacteriile care provoacă pneumonie, flora orală aerobă și anaerobă
Pierderea acidității gastrice	Aclorhidrie, blocadă histaminică	Specii de <i>Salmonella</i> , agenți patogeni enterici
Pierderea integrității cutanate	Traumatism penetrant, piciorul de atlet	Specii de <i>Staphylococcus</i> , specii de <i>Streptococcus</i>
	Arsuri	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Cateter IV	Specii de <i>Staphylococcus</i> , specii de <i>Streptococcus</i> , bacili Gram-negativi, stafilococi coagulazo-negativi
Dispozitiv implantabil	Valve cardiace	Specii de <i>Streptococcus</i> , stafilococi coagulazo-negativi, <i>Staphylococcus aureus</i>
	Articulații artificiale	Specii de <i>Staphylococcus</i> , specii de <i>Streptococcus</i> , bacili Gram-negativi
Afectarea florei bacteriene normale	Utilizarea de antibiotice	<i>Clostridium difficile</i> , specii de <i>Candida</i>
Clearance afectat		
Drenaj slab	Infecții ale tractului urinar	<i>Escherichia coli</i>
Secreții anormale	Fibroză chistică	Infecție pulmonară cronică cu <i>P. aeruginosa</i>
Răspuns inflamator		
Neutropenie	Malignități hematologice, chimioterapie citotoxică, anemie aplastică, infecție cu HIV	Bacili enterici Gram-negativi, specii de <i>Pseudomonas</i> , specii de <i>Staphylococcus</i> , specii de <i>Candida</i>
Chemotactism	Sindromul Chediak-Higashi, sindromul Job, malnutriția protein-calorică	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , bacili Gram-negativi
	Defecte de adeziune leucocitară tip 1 și 2	Bacteriile care cauzează infecții ale pielii și sistemice, gingivită
Fagocitoză (celulară)	Lupus eritematos sistemic (LES), leucemie mieloidă cronică, anemie megaloblastică	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Splenectomie	—	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , alți streptococi, specii de <i>Capnocytophaga</i> , <i>Babesia microti</i> , specii de <i>Salmonella</i>
Defect antimicrobian (microbicid)	Boala cronică granulomatoasă	Bacterii și fungi catalazo-pozitivi: stafilococi, <i>E. coli</i> , specii de <i>Klebsiella</i> , <i>P. aeruginosa</i> , specii de <i>Aspergillus</i> , specii de <i>Nocardia</i>
	Sindromul Chediak-Higashi	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i>
	Defect de receptor gamma interferon, deficiență de interleukină 12, defect de receptor interleukină 12	Specii de <i>Mycobacterium</i> , specii de <i>Salmonella</i>
Imunitate congenitală		
Sistemul complement		
C3	Boală hepatică congenitală, LES, sindrom nefrotic	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , specii de <i>Pseudomonas</i> , specii de <i>Proteus</i>
C5	Congenital	Specii de <i>Neisseria</i> , bacili Gram-negativi
C6, C7, C8	Congenital, SLE	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i>
Cale alternativă	Siclemie	<i>S. pneumoniae</i> , specii de <i>Salmonella</i>
Receptorul transmembranar toll-like 4	Congenital	Bacili Gram-negativi
Kinaza 4 asociată receptorului pentru interleukina 1 (IRAK)	Congenital	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , alte bacterii
Lectina care leagă mannan (MBL)	Congenital	<i>N. meningitidis</i> , alte bacterii

(continuare)

TABELUL 1-1

INFECȚII ASOCIATE CU DEFECTE SELECTATE ALE IMUNITĂȚII (CONTINUARE)

DEFECTE ALE GAZDEI	AFEȚIUNI SAU TERAPII ASOCIATE DEFECTELOR	AGENȚI ETIOLOGICI OBIȘNUIȚI AI INFECȚIEI
Imunitate adaptativă		
Deficit/disfuncție a limfocitelor T	Aplazie timică, hipoplazie timică, boala Hodgkin, sarcoidoză, lepră lepromatoasă	<i>Listeria monocytogenes</i> , specii de <i>Mycobacterium</i> , specii de <i>Candida</i> , specii de <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , virusul <i>Herpes simplex</i> , virusul varicelo-zosterian
	SIDA	<i>Pneumocystis</i> , citomegalovirus, virusul <i>Herpes simplex</i> , <i>Mycobacterium avium</i> intracelular, <i>C. neoformans</i> , specii de <i>Candida</i>
Deficit/disfuncție a celulelor B	Candidoză cutaneo-mucoasă	Specii de <i>Candida</i>
	Deficit de purin nucleozid fosforilază	Fungi, virusuri
	Agamaglobulinemie X-linkată Bruton	<i>S. pneumoniae</i> , alți streptococi
	Agamaglobulinemie, leucemie cronică limfocitară, mielom multiplu, disglobulinemie	<i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Pneumocystis</i> , enterovirusuri
	Deficit selectiv de IgM	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i>
Deficit/disfuncție mixtă de celule B și T	Deficit selectiv de IgA	<i>G. lamblia</i> , virusul hepatitei, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
	Hipogamaglobulinemie comună variabilă	<i>Pneumocystis</i> , citomegalovirus, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , diverse alte bacterii
	Ataxie-telangiectazie	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , virusul rubeolei, <i>G. lamblia</i>
	Imunodeficiență combinată severă	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Pneumocystis</i> , virusul varicelo-zosterian, virusul rubeolei, citomegalovirus
	Sindromul Wiskott-Aldrich	Agenți infecțioși asociați cu anomalii ale celulelor T și B
Sindromul X-linkat de hyper Ig-M	<i>Pneumocystis</i> , citomegalovirus, <i>Cryptosporidium parvum</i>	

orice caz, baza genetică a susceptibilității la boli infecțioase este mai complexă decât aceste exemple de defecte care ar putea fi sugerate de la nivelul oricărei gene individuale. Predispoziția umană la bolile infecțioase implică un spectru care variază de la trăsăturile monogenice la cele poligenice și care fac obiectul unui studiu în curs de desfășurare.

Îngrijirea medicală în sine crește riscul pacientului de a dobândi o infecție în mai multe moduri: (1) prin contact cu agenții patogeni în timpul spitalizării, (2) prin zonele de discontinuitate ale pielii (formate ca urmare a utilizării dispozitivelor intravenoase sau prin incizii chirurgicale) ori prin intermediul suprafețelor mucoaselor (cu tuburi endotraheale sau prin cateterizarea vezicii urinare), (3) prin introducerea unor corpuri străine, (4) prin alterarea florei naturale cu antibiotice și (5) prin tratamentul cu medicamente imunosupresoare.

Infecția implică interacțiuni complicate microbi-gazdă și afectează în mod inevitabil ambele componente. În cele mai multe cazuri, pentru dezvoltarea infecțiilor este necesar un proces patogen cu mai multe etape. Având în vedere că o gazdă competentă are o serie complexă de baricade pentru a preveni infecția, factorul patogen de succes trebuie să utilizeze strategii specifice pentru fiecare dintre acești pași. Strategiile specifice utilizate de bacterii, virusuri și paraziți (Cap. 2) au unele similitudini conceptuale remarcabile, dar detaliile strategice sunt unice, nu numai pentru fiecare clasă

de microorganisme, dar, de asemenea, și pentru speciile individuale dintr-o clasă.

RĂSPUNSUL IMUN

IMUNITATEA CONGENITALĂ

Pe măsură ce au coevoluat cu microbi, organismele superioare au dezvoltat mecanisme pentru a recunoaște microorganismele și pentru a genera răspunsuri față de acestea. Multe dintre aceste mecanisme, denumite împreună „imunitate înăscută“, din punct de vedere evolutiv sunt arhaice și au fost conservate de la insecte la om. În general, mecanismele imune congenitale exploatează modelele moleculare întâlnite în mod specific în microorganismele patogene. Aceste „semnături patogene“ sunt recunoscute de moleculele-gazdă, care interferează în mod direct cu agentul patogen sau inițiază un răspuns ce acționează în acest mod. Imunitatea înăscută servește la protejerea gazdei, fără o expunere prealabilă la un agent infecțios, respectiv înainte ca imunitatea specifică sau adaptativă să aibă vreo posibilitate de a se dezvolta. De asemenea, imunitatea congenitală funcționează ca un sistem de avertizare, care activează componentele imunității adaptative în etapa precoce a infecției. Sistemul imunitar înăscut nu conferă gazdei o imunitate de lungă durată, ci mai degrabă oferă apărarea imediată

împotriva infecției. Imunitatea înăscută este mediată celular, prin diferite proteine care se găsesc în gazdă (de exemplu, sistemul complement) și prin citokine.

Receptorii toll-like (TLR) sunt instructivi pentru ilustrarea modului în care sunt detectate microorganismele și sunt transmise semnalele către sistemul imunitar. Există cel puțin 11 TLR, fiecare fiind specific pentru detectarea diferitelor clase biologice de molecule. TLR se găsesc pe suprafața și în interiorul endozomului mai multor tipuri de celule-gazdă. De exemplu, chiar și cantități infime de lipopolizaharidă (LPS – *lipopolysaccharide*), o moleculă plasată în mod unic în bacteriile Gram-negative, sunt detectate de proteinele de legare LPS, CD14 și TLR4 (vezi fig. 2-3). Interacțiunea dintre LPS cu aceste componente ale sistemului imunitar înăscut determină macrofagele, prin intermediul factorului nuclear activator transcripțional kB (NF- kB), să producă citokine, care generează inflamație, și enzime, care intensifică clearance-ul microbilor. Aceste răspunsuri inițiale servesc nu numai pentru a limita infecția, dar, de asemenea, pentru a iniția răspunsuri imune specifice sau adaptive.

De asemenea, alte sisteme de receptori au fost definite ca fiind importante în reglarea inflamației. Receptorii NOD-like (*nucleotide-binding oligomerisation domain-like receptors* – NLR) (de exemplu, domeniul de legare al nucleotidelor și secvențele repetitive bogate în leukine conțin familii de receptori sau NLR) sunt proteine citoplasmice care, de asemenea, recunosc modelele moleculare și activează inflamația prin caspaze, care, prin modificarea citokinelor proinflamatoare, cum ar fi interleukina (IL) –1, conduc la activarea semnalizării NF-kB, pentru a induce moleculele inflamatoare. Mediatorii activați ai inflamației din interiorul citoplasmei formează complexe multiproteice numite inflamazomi, care promovează procesul inflamator.

IMUNITATEA ADAPTATIVĂ

Odată ajunse în contact cu sistemul imunitar al gazdei, microorganismele se confruntă cu răspunsurile imune ale gazdei, de tip celular și umoral, strâns integrate. Imunitatea celulară, care cuprinde limfocite T, macrofagele și celulele natural killer, în primul rând, recunoaște și combate agenții patogeni care proliferază intracelular. Mecanismele imune celulare sunt importante în imunitatea față de toate categoriile de agenți infecțioși, incluzând cele mai multe virusuri și numeroase bacterii (de exemplu, *Mycoplasma*, *Chlamydomphila*, *Listeria*, *Salmonella* și *Mycobacterium*), paraziți (cum ar fi *Trypanosoma*, *Toxoplasma* și *Leishmania*) și fungi (precum *Histoplasma*, *Cryptococcus* și *Coccidioides*). De obicei, limfocitele T sunt activate de celulele dendritice, macrofage și limfocite B, care prezintă antigene străine, în contextul propriului antigen al complexului major de histocompatibilitate al gazdei față de receptorul transmembranar al celulei T. Ulterior, celulele T activate pot acționa în mai multe moduri pentru a lupta împotriva infecțiilor. Celulele T citotoxice CD8+ pot ataca direct și lizează celulele-gazdă, care exprimă antigene străine. Celulele T helper CD4+ stimulează proliferarea celulelor B și producerea de imunoglobuline. Celulele prezentatoare de antigen și celulele T comunică între ele printr-o varietate de semnale, care acționează coordonat, pentru a informa sistemul imunitar în vederea obținerii unui răspuns specific. Celulele T elaborează citokine (de exemplu, interferon), care inhibă în mod

direct creșterea agenților patogeni sau stimuleazăuciderea acestora de către macrofagele gazdă și celulele citotoxice. De asemenea, citokinele măresc imunitatea gazdei prin stimularea răspunsului inflamator (febră, producția de componente serice de fază acută și proliferarea leucocitelor). Stimularea citokinei nu determină întotdeauna un răspuns favorabil gazdei; șocul septic (Cap. 16) și sindromul de șoc toxic (Cap. 38 și 39) se numără printre afecțiunile care sunt mediate de aceste substanțe inflamatoare.

De asemenea, sistemul imunitar a dezvoltat celule care sunt specializate în a controla sau a determina scăderea răspunsurilor imune. De exemplu, celulele Treg, un subgrup de celule T CD4+, previn răspunsurile autoimune din partea altor celule T și sunt considerate importante în reglare, prin reducerea răspunsurilor imune la antigenele străine. Se pare că există atât celule Treg care apar în mod natural, cât și forme dobândite. Unul dintre mecanismele utilizate de celulele Treg în vederea scăderii răspunsului inflamator este producerea de citokine antiinflamatorii IL-10.

Sistemul reticuloendotelial, care înlătură microorganismele circulante, cuprinde celulele fagocitare derivate din monocite (celulele Kupffer) și celulele Ito din ficat, macrofagele alveolare din plămâni, macrofagele și celulele dendritice din splină, celulele mezangiale din rinichi, microgliile din creier și macrofagele și celulele dendritice din ganglionii limfatici. Cu toate că aceste macrofage tisulare și leucocite polimorfonucleare (PMN) sunt capabile să ucidă fără ajutor microorganismele, ele funcționează mult mai eficient atunci când agenții patogeni sunt mai întâi *opsonizați* (din limba greacă – „pregătit pentru a fi mâncat“) de componentele sistemului complement, cum ar fi C3b, și/sau de anticorpi.

Patogenii extracelulari, incluzând majoritatea bacteriilor încapsulate (cele înconjurate de un strat polizaharidic complex), sunt atacați de sistemul imunitar umoral, care include anticorpii, cascada complementului și celulele fagocitare. Anticorpii sunt glicoproteine complexe (denumite și imunoglobuline), sunt produși de limfocitele B mature, circulate în fluidele corpului, și sunt secretați pe suprafețele mucoaselor. Anticorpii recunosc în mod specific și se leagă de antigenele străine. Una dintre cele mai impresionante caracteristici ale sistemului imunitar o reprezintă capacitatea de a genera o diversitate incredibilă de anticorpi capabili să recunoască practic fiecare antigen străin cu care încă nu a reacționat. În plus față de specificitatea subtilă, comparativ cu antigenii, imunoglobulinele provin din diferite clase structurale și funcționale: IgG sunt predominante în circulație și persistă mai mulți ani de la expunere; IgM este cel mai prompt anticorp specific care apare ca răspuns la infecție; IgA secretoare este importantă în imunitatea de la nivelul suprafeței mucoaselor, în timp ce IgA monomerică apare în ser; și IgE este importantă în bolile alergice și parazitare. Anticorpii pot împiedica în mod direct funcția unui microorganism care invadează, pot neutraliza toxinele și enzimele secretate sau pot facilita îndepărtarea antigenului (a organismului agresor) cu ajutorul celulelor fagocitare. Imunoglobulinele participă la imunitatea mediată celular, prin promovarea funcțiilor de citotoxicitate dependentă de anticorpi ale anumitor limfocite T. De asemenea, anticorpii promovează depunerea componentelor complementului pe suprafața invadatorului.

Sistemul complement este alcătuit dintr-un grup de proteine serice care funcționează ca o cascadă colaborativă, autoreglată, de enzime care aderă la – și în unele cazuri poate

perturba – suprafața organismelor agresoare. Unele dintre aceste proteine aderente de suprafață (de exemplu, C3b) pot acționa în acest caz ca opsonine, pentru distrugerea microbilor de către fagocite. Componentele „terminale”, care intervin mai târziu (C7, C8 și C9), pot distruge în mod direct unele bacterii invadatoare (în special multe dintre *Neisseriae*), prin formarea unui complex de atac asupra membranei și prin perturbarea integrității membranei bacteriene, provocând astfel bacterioliză. Alte componente ale complementului, cum ar fi C5a, acționează precum chemoatracți pentru PMN (vezi mai jos). Activarea complementului și sedimentarea lui se realizează prin una sau prin ambele căi: calea *clasică* este activată, în primul rând, de complexe imune (respectiv anticorpii se fixează de antigen) și calea *alternativă* este activată de componentele microbiene, în mod frecvent în absența anticorpilor. PMN au receptori atât pentru anticorpi, cât și pentru C3b, și anticorpii și complementul funcționează împreună, pentru a ajuta la clearance-ul agenților infecțioși.

PMN, celulele sanguine albe cu durată scurtă de viață, care înglobează șiucid microbii invadatori, sunt mai întâi atrase spre zonele inflamatoare de chemoatracți, cum ar fi C5a, care este un produs al activării complementului la locul infecției. PMN se plasează la locul infecției prin aderența la moleculele de adeziune celulară, exprimate de celulele endoteliale. Celulele endoteliale exprimă acești receptori, denumiți *selectine* (CD-62, ELAM-1), ca răspuns la citokinele inflamatoare, cum ar fi factorul de necroză tumorală α și IL-1. Legarea acestor molecule de selectină de receptorii specifici situați pe PMN determină aderența PMN la endoteliu. Ulterior are loc reglarea în sens pozitiv, mediată de citokine, și expresia moleculei de adeziune intercelulară 1 (ICAM-1) de pe celulele endoteliale, iar acest ultim receptor se leagă de integrinele β_2 de pe PMN, facilitând astfel diapedeza în compartimentul extravascular. Odată ce PMN ajung în compartimentul extravascular, molecule diverse (de exemplu, acizii arahidonici) amplifică și mai mult procesul inflamator.

ABORDAREA PACIENTULUI

Boli infecțioase

La prezentare, manifestările clinice ale bolilor infecțioase sunt nenumărate, variind de la procese fulminante, care pun viața în pericol, la afecțiuni de scurtă durată și autolimitate, până la maladii cronice nedureroase. Un istoric minuțios este esențial și trebuie să includă detalii privind bolile cronice de bază, medicația administrată, ocupația și date legate de călătorii. Factorii de risc asociați expunerii la anumite tipuri de agenți patogeni pot furniza indicii importante pentru diagnostic. Un istoric cu privire la practicile sexuale poate dezvălui riscuri asociate expunerii la HIV și alți agenți patogeni cu transmitere sexuală. Un istoric legat de contactul cu animale poate sugera numeroase diagnostice, incluzând rabia, febra Q, bartoneloza, infecția cu *Escherichia coli* O157 sau criptococoza. Transfuziile de sânge au fost legate de boli care variază de la hepatitele virale la malarie sau la bolile prionice. Un istoric care evidențiază expunerea la vectorii insecte (asociat cu informații referitoare la sezon și locul geografic al expunerii) poate orienta spre luarea în considerare a unor

boli precum febra pătată a Munților Stâncoși, alte boli cauzate de infecțiile cu *Rickettsia*, tularemia, boala Lyme, babesioza, malarie, tripanosomiatoza și numeroase infecții arbovirale. Ingestia de lichide sau de alimente contaminate poate determina infecții enterice cu *Salmonella*, *Listeria*, *Campylobacter*, amibe, criptosporidia sau helminti. Din moment ce bolile infecțioase pot implica mai multe organe, o examinare atentă a sistemelor poate oferi indicii importante cu privire la procesul patologic.

Examenul fizic trebuie să fie efectuat integral și trebuie acordată atenție detaliilor aparent minore, cum ar fi un murmur cardiac fin, care ar putea indica endocardită bacteriană, sau o leziune a retinei, care sugerează o candidoză diseminată sau o infecție cu citomegalovirus. Eruptiile sunt indicii extrem de importante în diagnosticarea infecțioasă și pot fi singurul semn care să semnalizeze o anumită etiologie (Cap. 9 și 11). Anumite erupții cutanate sunt într-atât de specifice încât sunt patognomonice – de exemplu, exantemele bolilor copilăriei (rujeola, rubeola, varicela), leziunile țintă ale eritemului migrator (boala Lyme), ectima cangrenoasă (*Pseudomonas aeruginosa*) și escarele (ricketsioze). Alte erupții cutanate, deși mai puțin specifice, pot fi indicatori de diagnostic extrem de importanți. Recunoașterea promptă, la pacienții imunodeprimați, a erupțiilor scarlatiniforme precoce și a erupțiilor peteșiale tardive, caracteristice infecției meningococice, sau a leziunilor embolice discrete ale infecțiilor fungice diseminate poate grăbi instituirea terapiei în măsură să salveze vieți. Febra (Cap. 8, 9 și 10) este o manifestare comună a infecției și poate fi aparent singurul indicium. Uneori modelul febrei sau constatările asociate temporar pot ajuta la cizelarea diagnosticului diferențial. De exemplu, febra care apare la fiecare 48-72 de ore este sugestivă pentru malarie (Cap. 119). În cazul ridicării temperaturii corpului în febră (prin resetarea valorii hipotalamice de referință mediată de citokine) trebuie să se facă distincție între creșterea temperaturii din alte cauze, cum ar fi toxicitatea medicamentoasă (Cap. 10), și șocul caloric (Cap. 8).

INVESTIGAȚIILE DE LABORATOR

Studiile de laborator trebuie să fie atent luate în considerare și îndreptate spre stabilirea unui diagnostic etiologic în cel mai scurt timp posibil, la cel mai mic cost cu puțință și cu cel mai mic disconfort pentru pacient. Din moment ce suprafețele mucoase și pielea sunt colonizate cu numeroase microorganisme inofensive sau benefice, culturile trebuie să fie realizate într-o manieră care să reducă la minimum riscul de contaminare cu această floră normală, cu maximizarea concomitentă a randamentului agenților patogeni. O probă de spută este cu mult mai corect recoltată în urma instructajului atent efectuat de clinician decât atunci când este colectată într-un recipient lăsat pur și simplu la capul patului, cu instrucțiuni sumare. Colorarea Gram a exemplarelor trebuie interpretată cu atenție și trebuie evaluată calitatea probei. Concluziile oferite de colorația Gram ar trebui să corespundă rezultatelor culturii; o discrepanță poate sugera posibilități de diagnostic cum ar fi infecții cauzate de bacterii cu dezvoltare rapidă sau anaerobe.

Laboratorul de microbiologie trebuie să fie un aliat în efortul de diagnosticare. Personalul de laborator abil va sugera cultura optimă și condițiile de transport sau testele alternative, pentru a facilita diagnosticul. În cazul în care a fost informat cu privire la potențialii agenți patogeni specifici, personalul de laborator alertat va acorda timp suficient acestor organisme pentru a deveni evidente în cultură, chiar și atunci când sunt prezente în număr mic sau au o creștere lentă. Tehnicianul parazitolog informat privind considerațiile de diagnostic specifice relevante pentru un anumit caz ar putea detecta prezența sporadică într-o probă de scaun a ouălor, altminteri evazive, sau a chisturilor. În cazurile în care diagnosticul pare dificil, serul din timpul fazei timpurii, acute a bolii trebuie păstrat, astfel încât să poată fi detectată ulterior o creștere diagnostică a titrului de anticorpi față de un anumit agent patogen. Antigenele bacteriene și fungice pot fi detectate, uneori, în fluidele corpului, chiar și atunci când culturile sunt negative sau sunt sterilizate prin terapia cu antibiotice. Tehnicile de multiplicare a acizilor nucleici permit amplificarea secvențelor specifice de ADN și ARN, astfel încât cantități infime de agenți patogeni pot fi recunoscute în speciemenle gazdă.

TRATAMENT Boli infecțioase

Terapia optimă a bolilor infecțioase necesită cunoștințe vaste de medicină și un raționament clinic atent. Infecțiile care pun viața în pericol, precum meningita bacteriană sau sepsisul, encefalita virală sau malaria falciparum, trebuie tratate imediat, de multe ori înainte ca un microorganism cauzal specific să fie identificat. Agenții antimicrobieni trebuie selectați empiric și trebuie să fie activi împotriva unei game de potențiali agenți infecțioși, în concordanță cu scenariul clinic. În contrast, într-un proces autolimitat sau până la stabilirea unui diagnostic specific, judecata clinică corectă dictează uneori restricție în administrarea de medicamente antimicrobiene. Diconul *primum non nocere* trebuie să fie respectat și trebuie să ne amintim că toți agenții antimicrobieni implică un risc (și un cost). Poate să apară toxicitatea directă – de exemplu, ototoxicitatea cauzată de aminoglicozide, lipodistrofia generată de medicamentele antiretrovirale și hepatotoxicitatea cauzată de agenții antituberculoși, cum ar fi izoniazida și rifampicina. Reacțiile alergice sunt frecvente și pot fi grave. Din moment ce uneori, ca urmare a eradicării florei normale, apar suprainfecția și colonizarea de către un microorganism rezistent, un principiu invariabil un principiu invariabil este direcționarea, pe cât posibil, a terapiei bolilor infecțioase spre un spectru îngust de agenți infecțioși. Tratamentul specific pentru agentul patogen ar trebui să conducă la perturbarea cât mai puțin posibil a microflorei gazdei. Într-adevăr, viitorii agenți terapeutici vor putea acționa nu prin uciderea unui microb, ci prin interferarea cu unul sau mai mulți dintre factorii de virulență.

Cu câteva excepții, pentru vindecare, abcesele necesită drenaj chirurgical sau percutanat. Corpurile străine,

incluzând dispozitivele medicale, trebuie să fie în general îndepărtate, cu scopul de a elimina o infecție a dispozitivului sau a țesutului adiacent. Alte infecții, precum fasciita necrozantă, peritonita cauzată de un organ perforat, cangrena gazoasă și osteomieliita cronică, necesită intervenția chirurgicală ca modalitate principală de tratament; în aceste condiții, antibioticele joacă doar un rol adjuvant.

Rolul imunomodulatorilor în managementul bolilor infecțioase a primit o atenție sporită. Glucocorticoizii s-au dovedit beneficii în tratamentul adjuvant al meningitei bacteriene și în terapia pneumoniei cu *Pneumocystis* la pacienții cu SIDA. Utilizarea acestor agenți în alte procese infecțioase rămâne mai puțin clară, iar în unele cazuri este defavorabilă - în malarie cerebrală, de exemplu. Proteina C activată (drotrecoginul alfa activat) este primul agent imunomodulator disponibil pe scară largă pentru tratamentul sepsisului sever. Utilitatea sa demonstrează interdependența cascadă de coagulare – imunitate sistemică. Alți agenți care modulează răspunsul imun sunt inhibitorii prostaglandinelor, limfokinele specifice și inhibitorii factorului de necroză tumorală. Terapia anticorpilor specifici joacă un rol în tratamentul în prevenirea multor boli. Imunoglobulinele specifice au fost mult timp cunoscute cu rol în prevenirea dezvoltării rabiei simptomatice și a tetanosului. Au fost dezvoltați anticorpi monoclonali care vizează agenți patogeni specifici (de exemplu, pentru tratamentul infecției cu virusul sincițial respirator). Există o nevoie urgentă de studii clinice bine concepute pentru a evalua fiecare nouă modalitate intervențională.

PERSPECTIVE

Simplitatea genetică a multor agenți infecțioși le permite să fie supuși unei evoluții rapide și să dezvolte avantaje selective, care au ca rezultat variația constantă a manifestărilor clinice ale infecției. Mai mult decât atât, schimbările mediului înconjurător și ale gazdei pot predispuce populații noi la anumite infecții. Evoluția dramatică a virusului West Nile, concentrat inițial, în anul 1999, în orașul New York, și ulterior în locații răspândite pe întreg continentul nord-american, până în vara anului 2002, a cauzat alarmă pe scară largă, ilustrând teama pe care aceste noi epidemii o induc psihicului uman. Răspândirea intenționată a sporilor letali de *Bacillus anthracis*, prin Serviciul Poștal al Statelor Unite, i-a trezit pe mulți dintr-o stare de complacere privind armele biologice.

„Frica de necunoscut este rareori mai bine afișată decât prin reacția unei populații la apariția unei epidemii, în special atunci când epidemia lovește fără o cauză aparentă.” Edward H. Kass a făcut această declarație în anul 1977, cu referire la legioneloză, boală nou descoperită, dar ar putea fi aplicată în egală măsură SARS, gripei H1N1 sau oricărei alte boli noi și misterioase. Potențialul agenților infecțioși de a se manifesta în noi și neașteptate moduri solicită ca medicii și oficialii din domeniul sănătății publice să fie informați, vigilenți și receptivi în abordarea bolilor inexplicabile. Apariția unor germeni patogeni rezistenți la substanțele antimicrobiene (de exemplu, enterococii, care

sunt rezistenți la toți agenții antimicrobieni cunoscuți și care pot provoca infecții în esență netratabile), precum și numărul mic de noi clase de medicamente antimicrobiene i-au determinat pe unii să concluzioneze că intrăm în „era postantibiotice“. Alții consideră că bolile infecțioase nu mai sunt o amenințare la adresa sănătății mondiale la fel de gravă ca odinioară. Progresul pe care l-au înregistrat știința, medicina și societatea în ansamblul ei privind combaterea acestor maladii este impresionant și este ironic faptul că, deși suntem în pragul unei înțelegeri a biologiei fundamentale a microbului, bolile infecțioase ridică probleme reînnoite. Suntem amenințați de apariția unor noi boli, cum ar fi SARS, hepatita C și infecția cu virusul Ebola, și de reapariția unor inamici vechi, cum ar fi tuberculoza, holera, ciurma și infecția cu *Streptococcus pyogenes*. Cercetătorii dedicați studiului bolilor infecțioase au fost, probabil, mai surprinși decât oricine altcineva de aceste evoluții. Cei

care au cunoștințe legate de agenții patogeni sunt conștienți de adaptabilitatea și de diversitatea lor incredibilă. Pe cât de ingenioasă și de succes, până în prezent, din punctul de vedere al abordărilor terapeutice, capacitatea noastră de a dezvolta metode de combatere a agenților infecțioși nu a corespuns numărului vast de strategii utilizate de marea de microbi care ne înconjoară. Numărul lor absolut și ritmul în care pot evolua sunt descurajatoare. Mai mult decât atât, schimbările de mediu, călătoriile rapide la nivel mondial, mișcările populației și medicina în sine – prin utilizarea de antibiotice și de agenți imunosupresori –, toate cresc impactul bolilor infecțioase. Cu toate că se vor crea noi vaccinuri și antibiotice, se vor îmbunătăți comunicarea la nivel mondial și noile modalități de tratare și prevenire a infecției, microbii patogeni vor continua să dezvolte noi strategii proprii, prezentându-ni-se cu provocări dinamice, fără sfârșit.

CAPITOLUL 2

MECANISMELE MOLECULARE ALE PATOGENEZII MICROBIENE



Gerald B. Pier

Pe parcursul ultimelor patru decenii, studiile moleculare ale patogenezii microorganismelor au condus la o explozie de informații cu privire la diferitele particule microbiene și legate de gazdă care contribuie la procesele infecțioase și de apariție a bolilor. Aceste procese pot fi clasificate în mai multe etape: conflictul microbial cu gazda și pătrunderea în interiorul acesteia; dezvoltarea microbială după invazie; evitarea apărării înăscute a gazdei; invazia tisulară și tropismul; leziunile tisulare; și transmiterea către o nouă gazdă. Virulența este măsura capacității unui microorganism de a provoca o boală și este o funcție a factorilor patogeni elaborați de microbi. Acești factori promovează colonizarea (simpla prezență a microbilor potențial patogeni în sau pe o gazdă), infecția (atașarea și creșterea agenților patogeni și evitarea apărării gazdei) și boala (de multe ori, dar nu întotdeauna, ca rezultat al activității toxinelor secretate sau al metaboliților toxici). În plus, răspunsul inflamator al gazdei la infecție contribuie, în mare măsură, la evoluția bolii și la semnele și simptomele sale clinice concomitente.

CĂILE DE PĂTRUNDERE ȘI DE ADERARE MICROBIANĂ

Locuri de pătrundere

Un agent patogen microbial potențial poate pătrunde prin orice porțiune a unui organism gazdă. În general, tipul de boală produs de un anumit microb este adesea o consecință directă a traseului său de intrare în organism. Cele mai comune site-uri de intrare sunt mucoasele (tracturile respirator, digestiv și urogenital) și pielea. Ingerarea, inhalarea și contactul sexual sunt căi tipice de pătrundere microbială. Alte locuri de intrare includ zonele de leziune ale pielii (tăieturi, mușcături, arsuri, traumatisme), concomitent cu injectarea, pe căi naturale (respectiv prin intermediul vectorilor) sau artificiale (adică leziuni produse de ace). Câțiva agenți patogeni, cum ar fi speciile de *Schistosoma*, pot penetra pielea intactă. Conjunctiva poate fi un loc de intrare pentru agenții patogeni ai ochiului care, ocazional, pornind din acel punct, se răspândesc sistemic.

Pătrunderea microbiană se bazează, de obicei, pe prezența unor factori specifici necesari pentru persistența și dezvoltarea într-un țesut. Răspândirea fecal-orală, prin tractul digestiv, necesită un profil biologic compatibil cu supraviețuirea în mediile variate ale tractului gastrointestinal (incluzând pH-ul scăzut al stomacului și conținutul biliar ridicat al intestinului), precum și în alimentele sau în apa contaminată din exteriorul gazdei. Microorganismele care ajung să pătrundă prin tractul respirator subzistă în micile picături umede produse în timpul strănutului și al tusei. Patogenii care intră pe căi venerice adesea supraviețuiesc cel mai bine în mediul umed și cald al mucoasei urogenitale și au o gamă restrânsă de gazde (de exemplu, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* și HIV).

Biologia microbilor care intră prin piele este foarte variată. Unele dintre aceste microorganisme pot supraviețui într-o gamă largă de medii, cum ar fi glandele salivare sau tractul digestiv al vectorilor artropode, gurile animalelor mai mari, solul și apa. O biologie complexă permite protozoarelor parazite, precum *Plasmodium*, *Leishmania* și speciile de *Trypanosoma*, să sufere modificări morfogenice, care permit transmiterea organismului la gazde mamifere, în timpul hrănirii cu sânge a insectelor. Plasmodiile sunt injectate ca sporozoiți infecțioși, din glandele salivare, în timpul hrănirii țăntarului. Paraziții *Leishmania* sunt regurgitați ca promastigote din tractul digestiv al muștelor de nisip și injectați într-o gazdă susceptibilă. *Trypanosoma* sunt mai întâi ingerați de la gazdele infectate de gândacii *Reduviidae*; ulterior, agenții patogeni se multiplică în tractul gastrointestinal al insectelor și sunt eliberați prin fecale, pe pielea gazdei, în timpul hrănirii ulterioare. Cei mai mulți microbi care sunt depuși direct pe pielea intactă ajung să moară, deoarece supraviețuirea pe piele sau în foliculii de păr necesită rezistență la acizii grași, la un pH scăzut și față de alți factori antimicrobieni situați pe piele. Odată ce este deteriorată (și, în special, în cazul în care devine necrotică), pielea poate fi un portal important de intrare și de creștere pentru agenții patogeni și de elaborare a produselor lor toxice. Infecțiile arsurilor și tetanosul sunt exemple evidente. După producerea mușcăturilor de animale, agenții patogeni prezenți în saliva acestora au acces la țesuturile victimei, prin pielea deteriorată. Rabia este paradigma pentru acest proces patogen; virusul rabiei se dezvoltă în celulele musculare striate de la locul de inoculare.

Aderența microbiană

Odată prezenți pe sau în interiorul unei gazde, cei mai mulți microbi trebuie să se ancoreze de un țesut sau de un factor tisular; posibilele excepții sunt microorganismele care intră direct în fluxul sanguin și se multiplică acolo. Liganzii specifici sau adezinele pentru receptorii gazdă constituie un segment major de studiu din domeniul patogenității microbiene. Adezinele cuprind o gamă largă de structuri de suprafață care nu numai că ancorează microbii de un țesut, ci, acolo unde este cazul, și facilitează penetrarea celulară și, de asemenea, provoacă răspunsurile gazdei, critice pentru procesul patogen (tabelul 2-1). Cei mai mulți microbi produc multiple adezine specifice pentru receptorii multipli ai gazdei. Adesea aceste adezine sunt redundante, prezintă o variabilitate serologică și acționează aditiv sau sinergic cu alți factori microbieni, pentru a promova fixarea microbiană de țesuturile gazdă. În plus, unii microbi adsorb proteinele gazdă pe suprafața lor și utilizează receptorul proteic natural al gazdei pentru legarea microbiană și penetrarea celulelor țintă.

Adezinele virale

Toți agenții patogeni virali trebuie să se lege de celulele gazdă, să pătrundă în interiorul lor și să se reproducă în cadrul acestora. Proteinele virale de acoperire servesc ca liganzi pentru penetrarea celulară și poate fi nevoie de mai mult de o interacțiune ligand-receptor; de exemplu, HIV utilizează învelișul său glicoproteic (gp) 120 pentru a intra în celulele gazdă, prin legarea atât de CD4, cât și de unul dintre cei doi receptori pentru chemokine (desemnate CCR5 și CXCR4). În mod similar, glicoproteina H a virusului rujeolei se leagă atât de CD46, cât și de proteinele moesin cu rol în organizarea membranei de pe celulele gazdă. Proteinele gB și gC situate pe virusul herpes simplex se leagă de heparan sulfat, cu toate că această adeziune nu este esențială pentru intrare, ci mai degrabă servește concentrării virionilor aproape de suprafața celulei; această etapă este urmată de atașarea de celulele mamiferelor, mediată de proteina virală gD, cu formarea ulterioară a unui homotrimer de proteine virale gB sau a unui heterodimer de proteine virale gH și gL, care permite fuzionarea învelișului viral cu membrana celulei gazdă. Pentru a pătrunde, virusul herpes simplex poate utiliza un număr de receptori eucariotici de suprafață celulară, incluzând mediatorul de intrare al virusului herpetic (legat de receptorul factorului de necroză tumorală), membrii superfamiliei imunoglobulinelor, proteinele nectin-1 și nectin-2 și heparan sulfatul modificat.

Adezinele bacteriene

Printre adezinele microbiene studiate mai în detaliu sunt pili și flagelii bacterieni (fig. 2-1). Pili sau *fimbriile* sunt folosite frecvent de bacteriile Gram-negative pentru atașarea de celulele și țesuturile gazdă; studiile recente au identificat factori similari produși de organismele Gram-pozitive, cum ar fi streptococi de grup B. Pe imaginile obținute cu ajutorul microscopului electronic, aceste proiecții asemănătoare firelor de păr (până la câteva sute per celulă) pot fi limitate la un capăt al microorganismului (pili polari) sau distribuite mai uniform pe întreaga suprafață. O celulă individuală poate avea pili cu funcții variate. Majoritatea pililor sunt alcătuiți dintr-o subunitate proteică pilară majoră (greutate moleculară 17.000-30.000) care, pentru a forma pili, polimerizează. Multe tulpini de *Escherichia coli* izolate din tractul urinar infectat exprimă pili de legare de manoză de tip 1, care se leagă de glicoproteinele membranare integrale, numite *uropalakine*, și care acoperă celulele din epiteliul vezicii urinare, sunt inhibate de D-manoză. Alte tulpini produc Pap (pielonefrită asociată) sau adezină pilială P, care mediază legarea reziduurilor de digalactoză (gal-gal) de pe globozidele caracteristice grupelor sanguine umane P. Ambele tipuri de pili au proteine localizate la vârfurile unităților piliare principale, care sunt esențiale pentru specificitatea de legare a întregii unități piliare. Cu toate că imunizarea cu tipul de proteină care leagă manoză (FimH) pililor de tip 1 previne infecțiile vezicale experimentale cu *E. coli* la șoareci și maimuțe, un studiu uman cu acest vaccin nu a avut succes. Celulele de *E. coli*, care cauzează boala diareică, exprimă receptori pilus-like față de enterocitele intestinului subțire, împreună cu alți receptori denumiți *factori de colonizare*.

Tipul IV de pili, un tip comun de pili întâlniți la speciile de *Neisseria*, la speciile de *Moraxella*, *Vibrio cholerae*, *Legionella pneumophila*, *Salmonella enterica* serotip Typhi, *E. coli* enteropatogenic și *Pseudomonas aeruginosa*, mediază aderența