

**GHID DE DIAGNOSTIC
ÎN BOLI INFECȚIOASE**

SIMONA ALEXANDRA IACOB

**GHID DE DIAGNOSTIC
ÎN BOLI INFECȚIOASE**



EDITURA UNIVERSITARĂ
București, 2012

Redactor: Gheorghe Iovan
Tehnoredactor: Ameluța Vișan
Coperta: Angelica Mălăescu

Editură recunoscută de Consiliul Național al Cercetării Științifice (C.N.C.S.)

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

IACOB, SIMONA ALEXANDRA

Ghid de diagnostic în boli infecțioase / Simona Alexandra

Iacob. - București : Editura Universitară, 2012

Bibliogr.

ISBN 978-606-591-510-7

616.9

Object Identifier): 10.5682/9786065915107

© Toate drepturile asupra acestei lucrări sunt rezervate, nicio parte din această lucrare nu poate fi copiată fără acordul Editurii Universitare

Copyright © 2012
Editura Universitară
Director: Vasile Muscalu
B-dul. N. Bălcescu nr. 27-33, Sector 1, București
Tel.: 021 – 315.32.47 / 319.67.27
www.editurauniversitara.ro
e-mail: redactia@editurauniversitara.ro

Distribuție: tel.: 021-315.32.47 / 319.67.27 / 0744 EDITOR / 07217 CARTE
comenzi@editurauniversitara.ro
O.P. 15, C.P. 35, București
www.editurauniversitara.ro

CUPRINS

Capitolul 1

1. Infecțiile. Definiții și clasificări	9
2. Agenții infecțioși. Clasificare	9
3. Apărarea antiinfecțioasă	10
3.1. Componentele anatomice	10
3.2. Reacțiile umorale de apărare	11
3.3. Reacțiile celulare de apărare	12
3.4. Deficiențe ale imunității și riscul infecțios	12
3.4.1. Imunodeficiențe primare	13
3.4.2. Imunodeficiențe secundare	14
3.4.2.1. Imunodeficiențe de cauză fiziologică	14
3.4.2.2. Imunodeficiențe de cauză iatrogenă	15
3.4.2.3. Alte condiții de imunodeficiență	16
4. Diagnosticul bolilor infecțioase	17
4.1. Diagnosticul epidemiologic	17
4.2. Diagnosticul clinic	17
4.3. Diagnosticul de laborator	19
4.3.1. Diagnosticul de laborator nespecific	20
4.3.2. Diagnosticul microbiologic	20
4.3.3. Diagnosticul imunologic	26
4.3.4. Diagnosticul molecular	28
4.4. Diagnosticul imagistic în bolile infecțioase	29

Capitolul 2

Infecțiile cu manifestări predominent cutanate	30
2.1. Infecții cu manifestări cutanate generalizate	30
2.1.1. Scarlatina	30
2.1.2. Rubeola	32
2.1.3. Rujeola	34
2.1.4. Alte exanteme congestive	37
2.1.5. Varicela	40
2.1.6. Herpesul Zoster	42
2.1.7. Alte exanteme veziculoase	43
2.1.8. Exanteme hemoragice	44
2.1.8.1. Febre hemoragice	45
2.1.8.2. Rickettsioze	46
2.1.8.3. Tifosul exantematic	47
2.1.8.4. Febra butonoasa	48
3. Infecțiile cutanate localizate	49
3.1. Erizipelul	49
3.2. Celulita	49
3.3. Infecțiile cronice de țesuturi moi	50
3.4. Antraxul	51

Capitolul 3

Infecțiile cu manifestări predominant orofaringiene	53
3.1. Anginele	53
3.1.1. Clasificarea clinică a anginelor	54
3.1.1.1. Anginele albe	54
3.1.1.2. Anginele roșii	54
3.1.1.3. Anginele ulcerose	55
3.1.1.4. Anginele veziculoase	55
3.2. Mononucleoza infecțioasă	57
3.3. Difteria	60
3.4. Oreionul	63

Capitolul 4

Infecțiile cu manifestări predominant respiratorii	65
4.1. Pneumoniile infecțioase	65
4.1.1. Pneumoniile comunitare	68
4.1.2. Pneumoniile nozocomiale	69
4.1.3. Principalele pneumonii bacteriene	70
4.1.4. Legioneloza	73
4.1.5. Pneumoniile produse de Chlamydii	74
4.1.5.1. Ornitoza/psitacoza	74
4.1.5.2. Pneumonia cu Chlamydia pneumoniae	75
4.1.6. Pneumonia cu Mycoplasma pneumoniae	75
4.1.7. Pneumonia cu Coxiella burnetti	76
4.1.8. Pneumoniile virale	77
4.1.9. Pneumoniile fungice	77
4.2. Tusea convulsivă	78
4.3. Gripa	79
4.4. Guturaiul	81
4.5. Alte infecții cu virusuri respiratorii	82

Capitolul 5

Infecțiile cu manifestări predominant digestive	84
4.1. Infecțiile gastrointestinale	84
4.1.1. Holera	87
4.1.2. Dizenteria bacilară	89
4.1.3. Dizenteria amibiană	90
4.1.4. Infecțiile cu Helicobacter	91
4.1.5. Infecțiile cu Campylobacter	92
4.1.6. Toxiinfecțiile alimentare	93
4.1.7. Diareea postantibiotice	94
4.1.8. Diareea călătorilor	94
4.1.9. Gastroenteritele virale	94
4.2. Infecțiile cu virusuri hepatice	95

4.2.1. Hepatitele acute virale	95
4.2.1.1. Hepatita acută cu virus A	98
4.2.1.2. Hepatita acută cu virus E	98
4.2.1.3. Hepatita acută cu virus B	99
4.2.1.4. Hepatita acută cu virus D	102
4.2.1.5. Hepatita acută cu virus C	103
4.2.1.6. Diagnosticul diferențial în hepatitele acute	103
4.2.2. Hepatitele cronice virale	106

Capitolul 6

Infecțiile cu manifestări predominant neurologice	107
6.1. Meningitele	107
6.1.1. Meningitele bacteriene	115
6.1.2. Meningitele virale	118
6.1.3. Meningitele fungice	119
6.2. Encefalitele	122
6.3. Tetanosul	127
6.4. Poliomielia	130
6.5. Rabia	133
6.6. Botulismul	135

Capitolul 7

Infecțiile cu manifestări sistemice	136
7.1. Sepsisul	136
7.2. Endocarditele infecțioase	140
7.3. Febra tifoidă	143
7.4. Leptospiroza	145
7.5. Bruceloza	147
7.6. Boala Lyme	150
7.7. Toxoplasmoza	152
7.8. Febra de cauza necunoscută	154

Capitolul 8

Infecția cu virusul imunodeficienței umane	155
Bibliografie	179

CAPITOLUL I

1.INFECȚIILE. Definiții și clasificări

Infecția poate fi definită ca întreruperea sau dezorganizarea structurală/funcțională a organismului, datorată prezenței și acțiunii unui agent infecțios (Stedman's Medical Dictionary, 2000). Aceasta definiție, oarecum simplistă (o boală, un patogen) s-a modificat odată cu dezvoltarea epidemiologiei și a eficienței metodelor de prevenție aplicate în ultimii 30-50 ani. Acestea au introdus în ecuație un nou factor: interacțiunea dintre mediu și organism (o boală, un patogen, multipli factori de interacțiune). Ulterior evoluția pandemiei HIV a schimbat încă o dată în ultimii 20 ani definiția clasică de boală infecțioasă, datorită observației legate de interacțiunea pe care o exercită numeroșii oportuniști în progresia infecției HIV. S-a introdus astfel un nou concept: "o boală, multipli patogeni, multipli factori de interacțiune", care corespunde în prezent cel mai bine definirii procesului infecțios din punct de vedere al intervenției terapeutice și profilactice. Istoria bolilor infecțioase a rescris astfel o definiție simplă și clară, care avea la bază postulatele lui Robert Koch, într-o formă mai complexă, adecvată cunoștințelor actuale în domeniul infecțiilor.

În funcție de patogenitatea germenului și de imunitatea organismului, infecțiile se manifestă prin semne și simptome specifice (infecții clinice). Există însă și alte forme de manifestare ale infecției: infecție inaparentă (asimptomatică), infecție subclinică (cu manifestări clinice discrete), infecție latentă (asimptomatică, persistentă cu acutizări posibile), infecție lentă (simptomatică, progresivă, letală) sau starea de purtător aparent sănătos (asimptomatic, aparent tolerant imunologic). Infecția clinică, după extensia manifestărilor, poate să fie locală, regională sau sistemică.

Infecțiile evoluează în general ciclic, în etape distincte: incubație, perioadă de stare, perioadă de declin, convalescență, imunitate. Dacă imunitatea nu este eficientă apar complicații, persistența infecției sub forme latente sau deces. Unele infecții sistemice (ex sepsisul, endocarditele) evoluează întotdeauna progresiv, fără instalarea imunității, iar lipsa tratamentului duce în final la deces. Echilibrul care se stabilește între agenții infecțioși și reacțiile imunitare este esențial în evoluția bolilor infecțioase. Cunoașterea agenților infecțioși (caracteristici, patogenitate) și a reacțiilor imunitare este esențială în orientarea diagnosticului.

2.AGENȚII INFECȚIOȘI. Clasificare

Agenții infecțioși sunt clasificați în funcție de structura genetică, morfologică și caracterele biochimice în: prioni, virusuri, bacterii, chlamydii, mycoplasme, rickettsii, fungi, protozoare și metazoare.

- Prionii sunt cei mai simpli agenți infecțioși cunoscuți; produc boli letale, cu incubație lungă (encefalopatii spongiforme) însoțite de leziuni degenerative ale sistemului nervos central (SNC) care se manifestă prin demență.
- Virusurile sunt agenți infecțioși cu un singur tip de acid nucleic (RNA/DNA); structura este compusă din acid nucleic, capsidă, anvelopă, enzyme. Se replică intracelular și nu sunt sensibile la antibiotice. Se clasifică în funcție de tipul de acid nucleic în virusuri ARN și ADN.

- Chlamydiile, au două tipuri de acizi nucleici, se multiplică intracelular, cresc numai pe culturi celulare, au dimensiuni care depășesc 200nm, sistem enzimatic și perete bacterian. Sunt sensibile la unele antibiotice (tetraciclina, cloramfenicol, eritromicina, fluorochinolone). Cel mai frecvent întâlnite sunt speciile *Ch. pneumoniae* și *Ch. psittacii*.
- Mycoplasmele, au două tipuri de acizi nucleici, cresc pe medii acelulare, sunt lipsite de perete celular, au dimensiuni mici, filtrabile și se multiplică atât intra cât și extracelular. Sunt sensibile în principal la eritromicină (electiv), fluorochinolone, tetraciclină. Cea mai frecventă specie este *M.pneumoniae*.
- Rickettsiile au două tipuri de acizi nucleici, dimensiuni mari (>300 nm), cresc pe medii acelulare, se multiplică intracelular, au perete bacterian, se transmit prin vector artropod (excepție *C. burnetti*). Produc infecții denumite generic "tifosuri". Sunt sensibile în principal la tetraciclină (electiv), fluorochinolone, cloramfenicol. Sunt mai multe specii care se clasifică în funcție de vector.
- Bacteriile au două tipuri de acizi nucleici, o structură unicelulară formată din perete celular. (peptidoglican), membrană, citoplasmă dar fără nucleu distinct. Unele specii au capsulă, fimbrii, pili, sau flageli. Se multiplică intra/extracelular. Se clasifică după modul cum se colorează Gram (specii Gram pozitive/Gram negative), după morfologie (bacilli/cocobacili/ coci, leptospire, vibrioni, spirochete) sau după necesarul de oxygen (specii aerobe/anaerobe).
- Fungii sunt microorganisme uni sau multicelulare cu structură complexă. Se prezintă sub 3 forme: levuri, micelii (filamente, hife) și spori. Produc infecții superficiale: cutanate (piele și anexe), sau subcutanate și mai rar infecții profunde. Unii fungi sunt germeni oportuniști care produc infecții la organisme imunodeprimite (ex: criptococoza, candidoza, aspergiloza)
- Protozoarele sunt germeni unicelulari, cu membrană flexibilă și mobilitate asigurată prin mișcări amiboide sau cili; au 2 stadii de dezvoltare (stadiu intrauman/extrauman), persistă în mediu în "rezervoare" (animale, sol, etc.). Produc infecții intestinale (*Giardia*), genitale (*Tricomona*s), sistemice (*Plasmodium*) sau de țesuturi profunde (*Toxoplasma*).
- Metazoarele sunt microorganisme pluricelulare, produc zoonoze și au un ciclu de viață complex, care include diverse animale. Se clasifică în Nematode (viermi rotunzi-*Trichinella*, *Ascaris*), Cestode (viermi lati-taenii), Trematode (*Schistosoma*).

3.APĂRAREA ANTIINFECȚIOASĂ

Apărarea antiinfecțioasă este asigurată de structurile anatomice care protejează organismul la exterior (tegumente) sau interior (mucoase) și de sistemul imun, prin componentele sale *celulare* și *umorale*. Imunitatea antiinfecțioasă poate fi clasificată în *Imunitate nespecifică* sau "naturală" ("Innate Immunity") și *Imunitate specifică* sau câștigată ("Adaptative Immunity"). Reacțiile celulare și umorale care stau la baza Imunității nespecifice se produc imediat și neselectiv, în fața oricărei molecule antigenice, în timp ce Imunitatea specifică este caracterizată de reacții mai lente, care apar în mod specific și repetat, după un contact prealabil cu un anumit antigen și numai față de acesta.

3.1. Componentele anatomice care intervin în apărarea antiinfecțioasă

a. Structura tegumentului și a mucoaselor. Conferă rezistență anatomică datorită celulelor epiteliale și ciliate, care împreună cu rețeaua limfatică locală intervin în câteva ore în

clearance-ul patogenilor de suprafață, în inflamația și homeostazia tisulară. De asemenea temperatura constantă de 37⁰ - nu este convenabilă colonizării cu germeni patogeni.

b. Secrețiile locale: lacrimile, secreția salivară, secrețiile respiratorii (nazală și bronșică), secrețiile digestive (gastrică și intestinală), precum și secrețiile genitale, conțin numeroși factori microbicizi și imunomodulatori (IgA secretorii, defensine, lactoperoxidaza etc), care previn fixarea germenilor sau generează radicali toxici.

c. Flora microbială comensală intervine prin produși metabolici antibacterieni eliberați local, prin consumul substanțelor nutritive în competiție cu flora patogenă, prin stimularea nespecifică a sistemului imun și prin aderența proprie la epiteliu ocupând astfel receptori celulari importanți.

3.2. Reacțiile umorale de apărare. Sunt reacții umorale nespecifice, reprezentate de sistemul complement și citokine, sau reacții specifice reprezentate de anticorpi.

a. Sistemul complement este reprezentat de un grup de 30 proteine aflate în ser, sintetizate în majoritate de ficat și eliberate în circulație în forma inactivă. Acționează astfel sinergic cu celulele fagocitare. Reacția produsă, denumită răspuns inflamator acut, induce modificări clinice ("rubor" -roșu, "tumor"-edem, "dolor"-durere, "calor"-căldură), însoțite de modificări biologice (creșterea proteinelor de fază acută).

b. Citokinele sunt peptide, proteine sau glicoproteine, care reglează răspunsul imun și intervin în procesul inflamator acut sau cronic. Reprezintă factori de comunicare intercelulară și de imunomodulare în apărarea antiinfecțioasă. Citokinele promovează proliferarea limfocitelor T (LT și B), hematopoieza, răspunsul inflamator acut și mențin echilibrul permanent între activarea și supresia răspunsului imun. Patologia legată de disfuncții în eliberarea de citokine este în mare parte necunoscută. Se știe însă, că, eliberarea necontrolată de citokine poate induce șoc septic în infecții cu bacili Gram negativi, iar modificarea echilibrului între diverse citokine poate induce un răspuns inflamator cronic nespecific, stimulând astfel răspunsul autoimun. În ciuda unor reacții adverse importante, unele citokine sunt însă utilizate în scop terapeutic (IFN-α în tratamentul hepatitelor și a sarcomului Kaposi, IL2 în tratamentul unor forme de cancer sau factorul de creștere granulocitară în leucopeniile secundare)

c. Anticorpii sunt glicoproteine care se pot lega specific de antigene îndeplinind funcții complexe în apărarea antimicrobiană. Anticorpii sunt sintetizați de LB transformate în plasmocit în urma stimulării antigenice. Există 5 feluri de anticorpi cu proprietăți biologice diferite:

-IgM: sunt stimulate tranzitor în infecția acută. Apar precoce și în concentrații crescute după prima stimulare antigenică și uneori în concentrații mici după stimulări repetate. Reprezintă prima Ig exprimată de fetus. Determinarea concentrației de IgM în ser, este utilizată în diagnosticul infecțiilor acute la adult dar și la făt.

-IgG: sunt stimulate treptat, după un interval de la infecția acută, fiind caracteristice răspunsului imun secundar. Titrul seric al IgG crește moderat în reactivarea infecțiilor și rămâne crescut în infecțiile cronice, putând fi utilizat în diagnosticul acestora. Există 4 subclase IgG cu afinitate diferită față de celulele fagocitare (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4).

-IgA: sunt stimulate în secrețiile de la nivelul mucoaselor bucală, digestivă, respiratorie, sau urogenitală; intervin în apărarea locală.

-IgE: inițiază inflamația și reacțiile alergice; sunt stimulate în infecții parazitare și în complicațiile alergice.

-Ig D: rol incert, probabil în activarea limfocitelor B.

3.3. Reacțiile celulare de apărare. Sunt reacții nespecifice (fagocitoza) și reacții specifice

a. *Fagocitoza* este procesul celular prin care sunt ingerate particulele străine, introduse într-o veziculă intracelulară specifică (fagosom) și lizate. Sunt 2 tipuri de celule care realizează fagocitoza microorganismelor:

- *Polimorfonuclearele granulocite (PMN)*, care realizează apărarea împotriva bacteriilor piogene;
- *Mononuclearele (MN) macrofage*, care realizează apărarea împotriva microorganismelor intracelulare;

b. *Reacțiile specifice* sunt asigurate de limfocitele T și B. Există mai multe subpopulații limfocitare cu funcții diferite. (tabel 1)

Tabel 1. Subpopulații de limfocite și funcțiile principale

Tipul de limfocite	Funcția
Limfocite T helper (T_h) - reglează alte celule immune - recunosc peptide legate de molecule MHC clasa II); reprezintă 46% (15-67%) din totalul limfocitelor Subtipuri principale: Th_{17} , Th_1 , Th_2 , T_{reg} (T reglatoare sau supresoare)	Th_{17} : Răspuns inflamator; eliminarea patogenilor extracelulari; rol în leziunile autoimune <hr/> Th_1 : Răspunsul imun celular împotriva germenilor intracelulari; stimulează fagocitoza <hr/> Th_2 , Răspunsul imun umoral împotriva germenilor extracelulari; intervin în răspunsul alergic <hr/> T_{reg} : Scad răspunsul imun; mențin toleranța față de structurile proprii
Limfocite T citotoxice (CTL) - recunosc peptide legate de molecule MHC clasa I; reprezintă 20% (13-32%) din totalul limfocitelor	Liza celulelor infectate cu patogeni sau a celulelor tumorale și disfuncționale
Limfocite $T_{\gamma\delta}$, reprezintă 2% din totalul limfocitelor	Intervin în imunoreglare și citotoxicitate
Limfocite de tip natural killer (NK) - reprezintă 7% (2-13%) din totalul limfocitelor	Elimină celulele tumorale și infectate cu virusuri; favorizează apoptoza prin care virusul este distrus intracelular
Limfocite B, reprezintă 25% (18-47%) din totalul limfocitelor	Produc anticorpi specifici

3.4. Deficiențe ale imunității. Riscul infecțios

Deficiențele în apărarea antiinfecțioasă induc infecții recurente, complicate, severe, diseminate, cu germeni rezistenți la tratament sau oportuniști. Se clasifică în:

- imunodeficiențe primare (congenitale) și imunodeficiențe secundare (câștigate)

3.4.1 Imunodeficiențe primare

Imunodeficiențele primare sunt induse genetic și asociază de obicei manifestări multiple (infecțioase, endocrine, diverse malformații etc.), apărând în contextul unor sindroame complexe. Deficiențele congenitale pot induce predispoziție față de anumite infecții după cum diverse infecții în timpul sarcinii pot conduce la deficiențe congenitale. Cele mai importante imunodeficiențe congenitale și infecțiile corelate sunt prezentate în tabelul 2

Tabel 2. Imunodeficiențe congenitale principale și infecțiile corelate

Cauza directă a ID	Boala sau sindromul	Germeii uzuali	Tipul infecțiilor asociate	Manif clinice asociate
Defecte anatomice	Sinus dermal congenital	<i>Bacili negativi</i>	Meningita recurentă	Manifestări specifice bolii dar recurente de la naștere
	Malformații (renale, etc)	<i>Bacili negativi</i>	Infecții recurente germeni rezistenți	
Defecte de LB (50-60% din ID primare)	Deficiență de IgA selectivă Hipogamaglobuline mii diferite	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>G. lamblia</i> (in deficiența de IgA)	Infecții recurente respiratorii asociate cu infecții digestive-Giardiaza	Alergii, manifestări autoimune
Defecte de LT (10-20%)	Sdr. DiGeorge Sdr. lymphoproliferativ X-linked Candidoza cronică	<i>Virusuri</i> , <i>Fungi (P.jirovecii)</i> , <i>T.gondii</i> <i>Mycobacterii</i>	Infecții persistente oportuniste, uneori severe	Manifestări endocrine, alte anomalii imune
Defect mixt LT și LB (20%)	Imunodeficiența severă combinată	<i>Virusuri</i> , <i>Fungi, S.aureus</i> <i>sau alți stafilococi</i>	Infecții mixte, cutanate, diaree, pneumonii	Manifestări endocrine, Dermatite, Neoplazii
Defecte în fagocitoză sau chemotaxis (5-10%)	Boala cronică granulomatoasă	<i>S.aureus</i> sau alți stafilococi și streptococi,	Abcese și episoade de celulită, predominant stafilococice	Reacții inflamatorii prelungite
	Deficiența de adeziune a leucocitelor Sdr Chédiak-Higashi	<i>Bacili Gram negativi</i> <i>Fungi (Candida, Aspergillus)</i> <i>Mycobacterii</i>		
Alte deficiențe immune < 0.01%	Sdr Job sau sdr. IgE (mutații în gena STAT3 care intervine în reglarea transcripției)	<i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> sau fungi oportuniști	Infecții recurente cutanate, dar și alte localizări, (pneumonii etc.)	Multiple malformații
Deficiențe de Complement (diverse fracțiuni) (<2%)	Deficiente în diverse fracțiuni de complement sau properdina Angioedem ereditar	<i>Infecții piogene, cu bacterii încapsulate: S.pneumoniae, H.influentzae</i> <i>Infecții fulminante cu neisserii</i>	Infecții recurente respiratorii Sepsis și meningite recurente, Uneori infecții fulminante	Manifestări autoimune asociate

Diagnosticul imunodeficiențelor primare se bazează pe:

- date anamnestice (infecții de la naștere, recurente, persistente, prezente și la rudele directe, lipsa imunizării după vaccinare sau după trecerea prin boală);
- date paraclinice: hematologice și imunologice
- date clinice: asocierea altor malformații, sechele din infecțiile anterioare
- Diagnosticul precoce al Imunodeficiențelor primare permite:
 - administrarea unui tratament de substituție adecvat (plasmă, Ig);
 - aplicarea unei profilaxii corecte în funcție de gradul și tipul de imunodeficiență: antibiotice, antifungice, scheme de vaccinare (se contraindică vaccinurile cu virusuri vii);
 - intervenția terapeutică rapidă Unele imunodeficiențe predispun la anumite infecții, așa cum se vede în tabelul 2, ceea ce permite inițierea unui tratament empiric rapid.

3.4.2.. Imunodeficiențe secundare

3.4.2.1. Imunodeficiențe de cauză fiziologică

Nou născut și sugar. La nou născut barierele anatomice sunt imperfecte; nu există o floră de colonizare protectivă la nivelul tegumentelor și mucoaselor, astfel încât acestea sunt ușor de depășit chiar de germeni comensali. În plus, ombilicul poate fi o poartă de intrare suplimentară pentru unele infecții (tetanusul nou-născutului, infecții de plagă). Imunodeficiența nou născutului este complexă fiind însă predominant umorală. Lipsesc anticorpii de tip IgM și IgA în primele luni, iar imunitatea față de unele boli este asigurată prin anticorpii IgG transmiși de la mamă. Acum există cea mai mare susceptibilitate față de infecții în raport cu alte vârste, cu probabilitate crescută pentru infecții sistemice (sepsis, meningite). Riscul de sechele este de asemenea crescut (meningoencefalita sau poliomielite pot conduce la invalidități grave la această vârstă, infecția cu virusul HBV evoluează agresiv și se cronicizează etc.). Infecțiile la nou născut sunt cel mai frecvent produse de bacilli Gram negativi (E.Coli în special), Streptococi de grup B, L. monocytogenes. La sugari se mențin aceleași trăsături, dar pot să apară în plus infecții cu germeni de spital (S. aureus, P. aeruginosa), fungi (Candida) și unele virusuri (virusul sincițial respirator, herpesvirusuri). Chiar și pentru un sugar aparent sănătos aceste infecții se pot dezvolta invaziv cu determinări rare (cerebrale) și insuficiențe de organ (ex Herpes simplex neonatorum).

Sarcina. Activitatea cheie a sistemului imun o reprezintă recunoașterea structurilor proprii față de cele străine. Mecanismul prin care este protejat fetusul uman față de sistemului imun al mamei este încă neînțeles, dar în mod sigur legat de toleranța imună care se dezvoltă la mamă pe parcursul sarcinii. În acest timp, vor intra în joc mecanisme de supresie imună locale la nivel de uter, dar și generale, în special la nivelul Imunității celulare. Ca urmare, în această perioadă este scăzută rezistența față de infecțiile virale, mai ales față de virusurile persistente, care se pot reactiva (herpesvirusuri, HIV) sau față de bacteriile intracelulare (M.tbc, L monocytogenes). Infecțiile cu unele microorganisme pot fi severe (ex meningoencefalita cu L monocytogenes, hepatită acută cu virus hepatitis E).

Persoane în vârstă. Deși există un declin al sistemului imun odată cu vârsta, relația între imunodeficiență și infecții rămâne secundară; imunodeficiența pare a fi în schimb principala cauză care permite dezvoltarea neoplaziilor. Modificările principale se produc la nivelul imunității celulare și sunt legate de scăderea limfocitelor (disfuncții în special la nivelul limfocitelor T citotoxice) și a procesului de apoptoză. Apar reactivări ale virusurilor latente

(virus varicelozosterian-VZV), ale M. tbc, dar și un răspuns în anticorpi limitat față de unele vaccinuri (ex. vaccinul anti influența). Un aspect important la bătrâni îl reprezintă nutriția deficitară a țesuturilor și diminuarea proceselor de cicatrizare, care reduc rezistența la nivelul barierelor anatomice, favorizând escarele, porți de intrare redutabile la această vârstă. Răspunsul clinic este slab, pacienții fiind în general asimptomatici; răspunsul inflamator este redus de asemenea. Patologia preexistentă, spitalizările repetate dar și tratamentele asociate contribuie la apariția unor infecții cu germeni rezistenți. Cele mai frecvente infecții la această vârstă sunt produse de S. pneumoniae, L. pneumophila sau alți bacilli Gram negativi, precum și de L. monocytogenes.

3.4.2.2. *Imunodeficiențe de cauză iatrogenă*

Corticoterapia. Tratamentul cu glucocorticoizi acționează asupra principalilor mediatorii ai răspunsului inflamator: scad citokinele proinflamatorii, induc limfopenie și inhibă chemotaxisul. Efectele amintite induc un risc proinfecțios mediu, dependent de doză și durată, exprimat în special la nivelul imunității celulare. Infecțiile asociate corticoterapiei sunt cu germeni oportuniști: bacterii (L. pneumophila, specii de Salmonella, de mycobacterii, L.monocytogenes), fungi (Aspergiloza, Candida, Cryptococcus, Pneumocistis jirovecii etc.), protozoare (T. gondii), virusuri (H. simplex, Epstein Barr-EBV, Cytomegal virus-CMV, varicelo zosterian virus-VZV, virus gripal). Cu toate acestea, corticoterapia este indicată în unele infecții severe, însoțite de inflamație excesivă, tocmai pentru efectul antiinflamator (ex. șocul septic, pneumocistoza, crupul).

Chimioterapie citostatică și radioterapie. Citostaticele acționează asupra celulelor care se divid rapid, atacând pe lângă celulele neoplazice și celulele medulare (mielosupresie) sau celule ale mucoasei digestive (deosebit de vulnerabile). Radioterapia induce în plus leziuni ale tegumentelor. Efectul acestor tratamente este rapid, puternic și de durată. Defectul imun principal care apare în cursul acestor tratamente este neutropenia severă (<500 PMN/mm³) până la agranulocitoză, la care se asociază leziuni ale barierei intestinale (mucosita) sau leziuni tegumentare. Infecțiile sunt cu oportuniști (fungi-Candida, Aspergillus, Cryptococcus, Pneumocistis), bacterii în special intestinale (enterobacterii, Pseudomonas, anaerobi) și germeni cutanați (stafilococi, streptococi). Reactivările de H. simplex și VZV evoluează întotdeauna agresiv și sunt legate de scăderea imunității celulare prin boala de bază. *Tratamente parenterale, catetere venoase și urinare, intervenții chirurgicale invazive (traheostomie, endoscopii).* Lezarea mucoaselor și a tegumentelor prin intervenții chirurgicale constituie porți de intrare pentru germenii aflați în contact cu aceste bariere. De asemenea, după 2 săptămâni de la inserția unui cateter venos apare un manșon de fibrină ("slime") care protejează germenii de colonizare față de fagocitoză și de factorii umorali de apărare. Riscul este legat de durata menținerii cateterului sau de profilaxia efectuată. Eliminarea cateterului infectat este esențială. Infecțiile sunt legate de poarta de intrare: cutanată (streptococi sau stafilococi, corynebacterii), urinară sau intestinală (bacilli Gram negativi mai ales enterobacteriaceae), mai rar fungi.

Transplantul. Riscul față de infecții depinde de perioada de timp în raport cu realizarea transplantului (infecții precoce sau tardive), de tipul transplantului (ex. în transplantul de măduvă avem neutropenie severă și riscul legat de neutropenii), de comorbidități și de profilaxia efectuată. Imunodeficiența produsă în cazul transplantului este complexă, fiind legată de leziuni ale barierelor prin actul chirurgical și prin monitorizare (cateterisme etc.),

de infecții de plagă și de imunodepresia celulară în lunile 2-6 sau depresia imunității umorale în lunile 4-6 posttrasplant. Imunodeficiența indusă, severă, poate fi contracarată de pregătirea preoperatorie și de profilaxia extinsă. Cu toate acestea, complexitatea imunodeficienței permite orice tip de infecție, chiar în cazuri bine monitorizate (infecții cu bacterii rezistente, oportuniști, infecții posttransfuzionale, reactivări de virusuri latente, bacterii, sau fungi).

Neoplazii diverse și hemopatii maligne. Odată dezvoltat procesul neoplazic, induce el însuși un defect imunitar în special la nivelul imunității celulare. Astfel, neoplaziile sistemului limfatic (limfoame, leucemia limfoblastica) induc în special defecte ale LT creând riscul infecțiilor cu germeni intracelulari (L. monocytogenes, Salmonella, Nocardia, Legionella, Rhodococcus equi), diverse mycobacterii, fungi (C. neoformans, Candida spp, H. capsulatum, C.immitis, P. jirovecii, Aspergillus), protozoare (T. gondii, specii de criptosporidii, microsporidii), virusuri (v.rujeolic, VZV, CMV, adenovirus, v.sincițial respirator, HHV6). În alte tipuri de leucemii sau în gamapatiile monoclonale apar defecte de LB care predispon la infecții rapid fatale cu germeni încapsulați (S. pneumoniae, N. meningitidis, H.influentzae). Neutropeniile care survin prin invazie medulară neoplazică se însoțesc de infecții diseminate, severe, cu germeni din flora intestinală (Enterobacteriaceae P. aeruginosa), S. aureus, fungi (Candida, Aspergillus). De cele mai multe ori toate aceste infecții care evoluează pe fondul de imunodepresie neoplazică nu induc manifestări de tip inflamator (clinic, paraclinic sau radiologic) și sunt rapid fatale. Poarta de intrare ține de regulă de tractul urinar și genital.

3.4.2.3. Alte condiții de imunodeficiență

Boli de sistem (vasculite, colagenoze). Afectarea imunității celulare prin vasculită sau tratamente (corticoterapie, citostatice) predispon la infecții cu germeni intracelulari, reactivări de germeni latenți (M. tbc, H. simplex, VZV, toxoplasma), oportuniști (fungi), sau germeni de cateter (stafilococi, streptococi).

Insuficiențele de organe. În insuficiența hepatică: imposibilitatea ficatului de a anihila lipopolizaharidele (endotoxine) aparținând bacililor enterici, scăderea sintezei proteice și neutropenia secundară hipersplenismului fac ca afecțiunile hepatice să reprezinte factori de risc în special pentru infecțiile cu poartă de intrare digestivă (bacteriemii frecvente cu bacilli gram negativi sau anaerobi). *Insuficiența renală:* insuficiența renală poate să apară ca stadiu final al unor boli imunosupresive (diabet zaharat, infecție HIV, infecție cu virusuri hepatice). La bolnavii hemodializați se adaugă compromiterea barierelor anatomice (prin puncții, șunturi) și apare riscul de infecții cu flora Gram pozitivă cutanată. Încărcarea cu fier în cazul acestor bolnavi crește riscul de infecții cu Listeria și Yersinia, Zygomycete (care sunt dependente de fier ca factor de creștere), Klebsiella, Salmonella.

Diabetul zaharat. Crește sensibilitatea față de infecțiile stafilococice complicate, tuberculoză, infecții fungice sau virale. Relația diabet zaharat- infecții este însă întotdeauna reciprocă: de agravare a diabetului prin infecții dar și de predispoziție față de infecții a bolnavului diabetic.

Alcoolismul. Alcoolicii fac în special infecții respiratorii și sistemice (sepsa, meningite) fiind expuși riscului de infecții cu S. pneumoniae, K. pneumoniae, anaerobi, L.pneumophilla, M tbc, L. monocytogenes dar și cu virusuri (v.gripal). Infecțiile cu HIV și cu virusuri hepatice B sau C sunt agravate de consumul de alcool.

Denutriția. De obicei pacienții denutriți asociază și alte afecțiuni care induc defecte imunitare (neoplazii, alcoolism) după cum, unele boli infecțioase se asociază cu denutriția severă (infecția HIV). Principalul factor de risc la bolnavii denutriți este legat de scăderea integrității tegumentelor sau a mucoaselor, care creează cu ușurință porți de intrare pentru germeni diverși, patogeni sau oportuniști. Bolile infecțioase cel mai frecvent asociate cu malnutriția sunt tuberculoza și infecția HIV.

4. DIAGNOSTICUL BOLILOR INFECȚIOASE

Diagnosticul în bolile infecțioase se construiește plecând de la datele epidemiologice și clinice. Confirmarea infecției este realizată prin tehnici microbiologice. Investigațiile imunologice pot fi complementare sau se pot substitui celor microbiologice atunci când acestea nu sunt posibile sau sunt tardive. Tehnicile moleculare rămân un deziderat al viitorului; în prezent puține laboratoare pot apela la aceste tehnici sofisticate și scumpe. Imagistica este utilă în special în diagnosticul diferențial, deși uneori trece pe primul plan, cum este cazul pneumoniilor. Precizările endoscopice și examenul histopatologic al biopsiei țesutului afectat rămân uneori singura modalitate de diagnostic. Toate aceste aspecte fac ca diagnosticul unei boli infecțioase să fie extrem de complex și uneori, de costisitor. De aceea, investigația clinică și epidemiologică, ieftină și accesibilă, rămâne elementul de bază în stabilirea diagnosticului de boala infecțioasă.

4.1. DIAGNOSTICUL EPIDEMIOLOGIC

Diagnosticul epidemiologic are la bază depistarea lanțului epidemiologic, respectiv: sursa de infecție, calea de transmitere, receptivitatea. *Sursa de infecție:* poate fi depistată prin prezența unei boli similare în familie sau colectivitate (ex. gripa, toxiiinfecțiile alimentare, hepatitele acute, tuberculoza), prin contactul cu animale sau păsări bolnave (ex. ornitoza, leptospiroza, rabia). *Calea de transmitere* poate fi: alimentară (alimente, apă), respiratorie (picături Flugge), parenterală (droguri, transfuzii, injecții); mucocutanată, sexuală sau prin vector (căpușe, țânțar, purice). *Receptivitatea* se analizează prin date anamnestice, precizând: dacă pacientul a avut în antecedente boala suspectată, în special în cazul bolilor cu imunitate puternică dar și în cazul infecțiilor cu potențial de cronicizare; dacă pacientul a fost vaccinat; dacă pacientul face tratament imunosupresiv (corticoterapie, citostatice); în acest caz există riscul de infecții cu germeni oportuniști; dacă pacientul face tratament antibiotic; în acest caz există posibilitatea de suprainfecții cu fungi sau apariția de germeni rezistenți.

4.2. DIAGNOSTICUL CLINIC

Anamneza și examenul clinic diferențiază următoarele tipuri de sindroame: sindromul febril, sindromul eruptiv, sindromul meningeal, sindromul respirator, sindromul digestiv, sindromul urinar.

a. Sindromul febril. Febra este considerată adesea semnul esențial al unei infecții. Cu toate acestea, sunt numeroase situațiile în care infecțiile nu induc febră: pacienții imunodeprimați prin vârstă, boli sau tratamente imunosupresoare (inclusiv corticoterapie), bolnavii tratați cu antibiotice, antitermice sau antiinflamatorii dar și bolnavii cu unele infecții cronice (infecțiile fungice sau cu mycobacterii). Se apreciază că

40% din cazurile de sdr febril sunt induse de infecții, în special de formele acute, 20%-30% de hemopatii maligne sau neoplazii, 15% sunt reprezentate de condiții diverse (tiroidita, embolii pulmonare, boli inflamatorii intestinale) și 10% de bolile de colagen. O atenție deosebită trebuie acordată febrei medicamentoase și în special febrei legată de tratamentul cu antibiotice.

Dar ce este febra, și cum ne ajută în diagnostic curba febrilă? Febra reprezintă un complex de semne și simptome: creșterea temperaturii, frisoane, mialgii (uneori predomină lombalgiile), cefalee, care împreună definesc starea de "curbatură". O serie de manifestări clinice însoțesc valorile crescute ale temperaturii: modificări cutanate (facies vultuos), modificări respiratorii (tahipnee), modificări cardiovasculare (tahicardie concordantă cu febra, cu excepție febra tifoidă unde se constată bradicardie), tulburări neurologice (adinamie, obnubilare, convulsii). Termometrizarea se face axilar, oral sau anal, la pacientul aflat în repaus, sau se termometrează urina după emisie.

Temperatura poate fi clasificată:

-după intensitate: subfebrilitate $<38^{\circ}\text{C}$, temperatură moderată $38-39^{\circ}\text{C}$, hipertemie $>39^{\circ}\text{C}$;

-după durată: febră acută (evoluție <10 zile) sau febră prelungită (evoluție >14 zile); principalele cauze de sdr febril prelungit sunt prezentate mai jos (tabel 4)

Curba febrilă înregistrată grafic poate evidenția:

-febră continua: când oscilațiile termice nu depășesc 1°C (ex. febra "în platou" din febra tifoidă)

-febră intermitentă: când oscilațiile termice sunt mari, cu perioade de afebrilitate și croșete febrile cu frisoane (ex. în sepsis, bacteriemie, supurații)

-febră recurentă: când febra scade iar pacientul devine afebril o perioadă care este urmată din nou de febră și din nou de o perioadă de afebrilitate

-febră remitentă: când se produc oscilații mici ale temperaturii, dar fără afebrilitate (în tuberculoză sau boli neinfecțioase)

-febră difazică: dacă manifestările clinice sunt însoțite la debut de febră, apoi pacientul devine afebril; la scurt timp revine însă tabloul clinic cu febră (ex. poliomielita, leptospiroza)

-febră neregulată: sugerează infecție sistemică, supurație.

Tabel 4. Cauze ale sdr febril prelungit

Boli infecțioase:

-**boli virale** (mononucleoza infecțioasă, infecția cu virusul citomegalic, infecția cu HIV), **infecții sistemice** (sepsis, endocardite), **tuberculoza** (diseminată, de seroase sau cu diverse localizări), **infecții cu Chlamydia** (ornitoza/psitacoza), **infecții cu Rickettsii** (febra Q), **infecții bacteriene ciclice** (febra tifoidă, bruceloză, leptospiroza), **infecții cu protozoare** (malaria, amibiaza), **infecții cu fungi** (pneumocistoza, criptococoza, aspergiloza), **infecții cu Actinomyces** (actinomicoză, nocardioză), **infecții cu metazoare** (hidatidoză, larva migrans), **supurații profunde** (abcis subfrenic, renal, hepatic, apendicular, supurații retro/pelviperitoneale, abcis ischiorectal)

Boli neinfecțioase: neoplazii (localizate, hemopatii, de țesut reticuloendotelial), **boli de colagen, alte cauze** (sarcoidoză, granulomatoze, boli endocrine, flebite, embolii, hemoliză)

Ca o entitate aparte trebuie discutat sdr febril care apare la pacienții spitalizați (febra nozocomială). Cauze posibile, de analizat la acești pacienți sunt: complicația bolii de fond,

flebite secundare tratamentului intravenos, infecții urinare secundare sondei urinare, flegmon fesier după administrare de tratament intramuscular, pneumonii de aspirație, febra de antibiotic, apariția de rezistență la tratamentul antimicrobian utilizat, sau infecția cu germeni de spital rezistenți.

b.Sindromul eruptiv. Cuprinde manifestări cutanate care pot apare în unele boli infecțioase și care asociate cu sdr febril caracterizează “febrele eruptive”. Eruptia *cutanată* este denumită exantem sau rash iar erupția pe *mucoase* este denumită enantem. Aspectul poate fi congestiv, peteșial sau veziculos. În cadrul erupțiilor se cercetează leziunea elementară dominantă, dinamica acesteia, distribuția și alte semne asociate. Uneori erupția este suficient de caracteristică pentru diagnostic (ex. varicelă, herpes zoster).

c.Sindromul respirator. Cuprinde următoarele manifestări: junghiul (durere toracică brutală), tusea care poate fi seacă (în traheobronșite, pneumonie interstițială) sau productivă (pneumonii bacteriene) și semnele de insuficiență respiratorie (dispnee, cianoză). La examenul clinic se pot obiectiva: sdr. de condensare, sdr. pleural, sdr. atelectatic. În anumite pneumonii, examenul clinic poate fi normal, sau pot fi prezente numai raluri bronșice sau crepitante.

d.Sindromul digestiv. Cuprinde următoarele manifestări:

-durerile abdominale (pot fi colicative în enterocolite, gastroenterocolite sau difuze și permanente sugerând iritația peritoneală)

-greața, vărsăturile, care sugerează toxiiinfecțiile alimentare, boli diareice specifice (dizenterie, holera, salmoneloză) sau alte boli infecțioase cu poartă digestivă (febra tifoidă, hepatite acute); vărsăturile pot fi însă manifestări de ulcer gastroduodenal, colecistopatie, pancreatită, peritonită sau manifestări ale unor boli nedigestive, situație în care nu se corelează cu durerile abdominale (ex. vărsăturile din sdr meningeal, insuficiența renală).

-scaunele diareice: sunt reprezentate de scaunele de consistență moale, până la scaun afecaloid; pot avea unele trăsături specifice: aspect riziform în holeră, de culoare verzuie în salmoneloză, cu mucozități și sânge în schigelloză (dar și în neoplasm sau boli neinfecțioase-colon iritabil, boli inflamatorii cronice etc.).

-sdr de deshidratare acut: manifestat prin sete, turgor diminuat, facies încercănat, hipotensiune arterială, oligurie.

e.Sindromul urinar. Cuprinde următoarele manifestări: sdr. micțional (disurie, polakiurie), dureri lombare, modificări ale urinei (urină tulbură caracteristică în infecții urinare dar și în cazul eliminării de săruri fără infecție, urină hipercromă în icter, care însă trebuie diferențiată de hematurie sau de urina hipercromă din tratamentul cu rifampicină).

f.Sindromul meningeal. Cuprinde următoarele manifestări: cefalee, vărsături, fotofobie, manevre de elongație pozitive. Sugerează: meningită acută infecțioasă dar și meningita de vecinătate neinfecțioasă (tumori) sau hemoragia meningee.

4.3. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

Diagnosticul de laborator este indispensabil în precizarea etiologiei bolii infecțioase. Există un număr extrem de mare de analize care se pot cere laboratoarelor de specialitate. Selecția corectă a acestora înseamnă timp câștigat, eficiență și costuri reduse. În ultimă instanță aceasta reflectă cunoștințele și experiența medicului clinician. Examenle de laborator pot fi: