

CONTRIBUȚII LA PROBLEMA COMPLICAȚIILOR TRATAMENTULUI PRELUNGIT CU ANTIBIOTICE

C. Strat, Gh. Crețeanu, Gh. Russu, Natalia Stavri, I. Lungu, N. Popescu, M. Balan, Bertha Riegler

Întrebuințarea pe scară largă a antibioticelor pe lângă rezultatele binefacătoare ce le are a făcut să se pună din ce în ce mai acut în discuție problema infecțiilor cu ciuperci care, în special din cauza suprimării inhibiției competitive, și din cauza exacerbării virulenței lor prin acțiunea directă a antibioticului, devin capabile să determine manifestări morbide, uneori de o deosebită gravitate.

Fără a fi de aceeași părere cu *Pesle, L'abeguerie, Skobel* și alții, care socot afecțiunile micotice ca „maladies d'avenir”, credem că este necesar a atrage atenția asupra lor, subliniind necesitatea de a manifesta prudență în întrebuințarea nejudicioasă a antibioticelor, de a se surprinde momentul în care apare o proliferare masivă a ciupercilor: în cursul antibioterapiei, precum și de a se administra preventiv, în cursul unei antibioterapii masive, antifungice.

Am avut prilejul să urmărim în clinică 8 cazuri cu infecție micotică viscerală apărută după tratament intens cu antibiotice, cazuri care ne-au permis să precizăm unele particularități clinice, modalități de diagnostic și de tratament ale acestor afecțiuni. Redăm mai jos foile de observație a 4 din acești bolnavi.

Obs. Nr. 1. (foaia obs. nr. 4778/473) Bolnavul A. D. de 37 ani, miner, se internează pentru dureri vii în hipocondrul drept, grețuri, vărsături, temperatură 38,5°. Examenul obiectiv al bolnavului făcut la internare permite a se releva o sensibilitate vie în hipocondrul drept precum și o reacție de apărare musculară la același nivel. Bolnavul prezenta constipație și o stare subicterică. Nimic de remarcat din partea celorlalte aparate. Leucograma arată 12.330 globule albe cu PN = 80%, PE = 3%, PB = 1%, L = 12%, M = 4%. Se pune diagnosticul de colecistită acută și se instituie un tratament cu antibiotic (penicilină 600.000 U. I. parental). După 3 zile febra scade. Se continuă penicilinoterapia pentru a se consolida rezultatul. În a 7-a zi, bolnavul face un nou croșet febril pe fondul inițial de simptome subiective și obiective foarte puțin ameliorate, fapt care determină schimbarea antibioticului. Se introduce în tratament aureomicina în doză de 1 g pe zi timp de 3 zile. În a 3-a zi febra crește peste 38°. Fenomenele inițiale se agravează. Bolnavul acuză în plus o senzație de arsură intensă retrosternală și epigastrică. Examenul cavității bucale pune în evidență o mucoasă congestionată, acoperită de depozite albicioase. Jena în deglutiție remarcată de bolnav din primele momente se accentuează extrem de mult. Se instalează un spasm incomplet medio-esofagian verificat radiologic care nu permite alimentarea bolnavului decât cu lichide și aceasta destul de greu. Punându-se în evidență pe fondul din cayitate bucală *filamente* de *Candida albicans*, se instituie un tratament cu iodoră de potasiu. La câteva ore de la administrarea medicamentului, apar fenomene de intoleranță (congestia conjunctivelor, coriză), încît se întrerupe administrarea iodurii. În zilele următoare se obține curățirea mucoasei bucale prin suc de *Allium Cepa*. Cum jena în deglutiție se ameliorase și ea, se încearcă un tubaj duodenal. În lichidul recoltat se dezvoltă *Candida albicans*. Menționăm că înaintea tubajului s-au luat măsuri de aseptizare a cavității bucale, iar lichidul duodenal a fost recoltat în eprubete sterile. Examelele radioscopice și radiografice arată o duodenită. Interpretăm fenomenele ca fiind cauzate de *Candida albicans*. După un tratament cu mycostatin per os câte 8 tablete pe zi timp de 20 zile, fenomenele retrocedează aproape total și bolnavul părăsește clinica cu indicația de a continua regimul alimentar adecvat suferinței sale colecistice.

Obs. Nr. 2. (foaia de obs. Nr. 6893/683) Bolnavul N. P. de 49 ani, mecanic, se internează în clinică cu dureri în hemitoracele drept, tuse cu expectorație purulentă

abundentă, astenie. Din istoricul bolii reiese că afecțiunea se instalează brusc cu junghi submamelonar drept, frison, febră, tuse și expectorație muco-purulentă. Deși se instituie un tratament intens cu antibiotice (penicilină și aureomicină), totuși după 10 zile starea generală se agravează, sputa devine fetidă cu striuri sanguinolente. Se continuă tratamentul cu penicilină și streptomycină în doze mari, fără ca starea bolnavului să se amelioreze. La venirea în clinică a bolnavului se constată la examenul obiectiv bombarea ușoară a bazei hemitoracelui drept, cu matitate și abolirea murmurului vezicular, sputa 100 ml în 24 ore. Pe radiografia de față virfurile și regiunea subclaviculară au transparență normală. La baza dreaptă se observă poziția înaltă a diafragmului și ștergerea unghiului cardio-diafragmatic, deasupra căruia se remarcă modificări umbroase date de un proces care afectează atât pleura cât și parenchimul. Pleura este apreciabil îngroșată și determină un voal care urcă și se prelungește cu o linie opacă de-a lungul peretelui toracic axilar. Umbra hilului drept este mărită. În parenchim se observă o formațiune opacă rotundă de mărimea unei nucii. Văzută din profil, formațiunea este situată în segmentul de ventilație terminal la nivelul căruia sînt și modificările pleurale cele mai importante. Din aceeași incidență umbra hilului drept este mărită. Se observă îngroșarea nucii și mari scizuri. Tomografiile pun în evidență net modificările descrise pe radiografia simplă.

Bronhoscopia făcută la 6 mai arată că mucoasa bronșiei principale inferioare drepte este congestionată și cu ulceratii. Din lumen se scurge o secreție purulentă cu striuri sanguinolente. Din secreția recoltată prin aspirație, la examenul direct (Irotiu colorat Gram), se pun în evidență *filamente* de *Candida albicans*. Se instituie un tratament cu mycostatin 8 tabl. în 24 ore timp de circa 15 zile, după care sputa se reduce complet, starea generală se îmbunătățește, bolnavul părăsește clinica la 22 mai aproape complet restabil.

Obs. Nr. 3. (foaia obs. Nr. 7042/749). Bolnavul B. F. se internează în clinică cu dureri difuze la nivelul hemitoracelui drept, tuse cu expectorație muco-purulentă, stare subfebrilă, adinamie. Examenul obiectiv pune în evidență abolirea murmurului vezicular în 2/3 inferioare ale hemitoracelui drept. Examenul radiografic pun în evidență la baza pulmonului drept o formațiune rotundă mai mare decît o portocală înconjurată de o umbră cu caracter de lichid pleural. Umbra rotundă este ulcerată și prezintă pe unele radiografii nivel hidroaer, pe altele cavități multiple. Hemitoracele drept este voalat în totalitate. La baza hemitoracelui stîng se observă trabecule accentuate și noduli opaci în urma explorării cu lipiodol. Leucograma arată 39.300 globule albe cu: PN = 88%, L = 12%. Lichidul pleural cu reacția Rivalta pozitivă prezintă numeroase polinucleare. Examenul bronhoscopic descoperă un proces infiltrativ ulcerativ în suprafața ce singerează ușor pe peretele posterior al bronșiei lobare inferioare drepte, în fața deschiderii ramurilor segmentare dorsale și bazale, rigiditate bronșică. În secreția muco-purulentă se pun în evidență celule atipice și filamente de *Candida albicans*. Bolnavul urmează un tratament cu expectorant, corfilin, părăsind clinica ameliorat.

Obs. Nr. 4. (foaia obs. Nr. 17153/1692). Bolnavul D. A. de 47 ani, inginer, se internează cu dureri lombare, grețuri, vărsături, febră, stare generală alterată. În antecedente (1958) o intervenție pentru calculoză renală dreaptă. Deși sub tratament intens cu antibiotice (penicilină, streptomycină) timp de o lună înainte de internare, starea generală se menține alterată. Bolnavul prezintă o matitate în 1/3 inferioară a hemitoracelui drept. Prin puncția pleurală se extrage un lichid luș care conține în sediment pneumobacilul lui Friedländer și filamente de *Candida albicans*. Leucograma: 15.800 globule albe cu PN = 78%, PE = 2%, PB = 1%, L = 9%, M = 10%. Radiografia renală simplă arată o calculoză renală bilaterală. Se adaugă la tratamentul cu antibiotice mycostatin 6 tabl. pe zi timp de 9 zile. După 3 săptămîni de la internare bolnavul mult ameliorat părăsește clinica cu indicația de a fi tratat într-un serviciu de urologie.

Din prezentarea cazurilor de mai sus, reiese că, consecutiv tratamentului intens cu antibiotice, bolnavii au prezentat infecții viscerale micotice, agentul cauzal fiind în toate cazurile *Candida albicans*. Aspectul clinic în cazurile noastre a fost polimorf, a dominat simptomatologia afecțiunii de bază. Numai faptul că

a persistat o stare generală alterată care la un moment dat s-a agravat, ne-a făcut să bănuim intervenția unui factor micotic.

Pentru a ne pronunța cu certitudine a fost nevoie să punem în evidență în primul rând agentul patogen. Acest lucru nu a fost suficient pentru că din datele ce le-am putut culege din literatura medicală, *Candida albicans* poate fi găsită ca saprofit într-un procent mare de cazuri în cavitatea bucală. Sintem de părere ca și *Jemna J.* că pentru a constata etiologia sigur micotică a unei afecțiuni este necesar să ținem seama de următoarele indicații:

— să se izoleze în mod constant specia respectivă din produsul patologic care să dea colonii abundente pe medii;

— recoltarea materialului din arborele respirator să se facă numai prin bronhoaspirație;

— să existe o concordanță clinică în urma administrării de iod sau alte antifungice;

— dacă este posibil, să se facă reacții serologice antigenice de aglutinare, sau intradermoreacții.

Având în vedere cele de mai sus, diagnosticul de certitudine s-a pus utilizându-se și următoarele probe de laborator.

S-a executat imediat după recoltare un frotiu simplu colorat Gram, care în toate cazurile a determinat orientarea către diagnosticul de micoză. Insistăm asupra necesității ca examenul direct să fie făcut imediat după recoltarea produsului. Dacă acest lucru nu este posibil, să fie ținut la frigider. Examenul direct a fost urmat de însămînțări pe mediu Sabouraud în 2 cazuri și pe geloză glucozată 2% la temperatura camerei în 4 cazuri. Indicăm a se utiliza mai ales ultimul mediu cu care noi am obținut cele mai bune rezultate. Cultura rezultată are un aspect cremos, alb, strălucitor și e ușor emulsionabilă în ser fiziologic. Este absolut necesar să se facă și testul de patogenitate în felul următor: se inoculează cultura de 48 ore pe cale i. v. la iepure. Dacă după 48 ore iepurele moare cu septicemie provocată de ciupercă, aceasta este patogenă. Trei din cazurile noastre au prezentat o *Candida albicans* patogenă. Redăm mai pe larg manevrele de laborator și comportarea culturii de *Candida albicans*, izolată la bolnavul a cărui observație e menționată la nr. 1.

Tulpina de la bolnavul A. D. a fost izolată din lichidul duodenal recoltat steril prin tubaj. Cultura a fost pozitivă pe mediu Sabouraud și geloză glucozată după 48 ore. (Fig. 1). Inocularea i. v. la iepure a unei doze subletale, a provocat după 10—12 zile slăbirea excesivă a animalului, paralizia capului și a trenului posterior, tulburări de echilibru, mers anevoios și mișcări dezordonate. (Fig. 2.).

Iepurele a fost sacrificat în a 12-a zi de la inoculare. Splina și ficatul nu prezentau nici o leziune macroscopică. Rinichii erau hipertrofiați cu zone de congestie și cu noduli gălbui pe suprafața lor. Examenul direct efectuat din organe, inclusiv rinichi, a fost negativ. În schimb însămînțările făcute din organele recoltate steril au prezentat culturi pozitive după 48 ore pe geloză glucozată, mai abundente din rinichi. Altfel macroscopic cât și microscopic culturile obținute au fost identice cu cele inoculate inițial la iepure. Deoarece animalul de experiență a prezentat fenomene paralitice, ni s-a părut interesant de a însămînța și creierul pe același mediu, din care am obținut de asemenea culturi pozitive după 48 ore. S-a repetat inocularea cu doza indicată de testul de patogenitate după care am obținut moartea iepurelui după 3 zile cu culturi pozitive din organele acestuia.

Examenul histopatologic al ficatului pune în evidență filamente miceliene dispuse sub formă de grămezi între cordoanele hepatice. Filamentele miceliene sînt P.A.S. pozitive. Celulele Kupffer nu prezintă modificări reacționale iar în celulele hepatice nu găsim leziuni distrofice. (Fig. nr. 3.)

În rinichi se identifică conglomerate de filamente P.A.S. pozitive la nivelul tubilor renali. Celulele tubilor renali nu prezintă leziuni distrofice. (Fig. nr. 4 și 5.)

Ć. STRAT ŐI COLABORATORII: CONTRIBUŐII LA PROBLEMA CŐMPLICAŐILOR
TRATAMENTULUI PRELUNGIT CU ANTIBIOTICE



Fig. nr. 1.



Fig. nr. 2.



Fig. nr. 3.

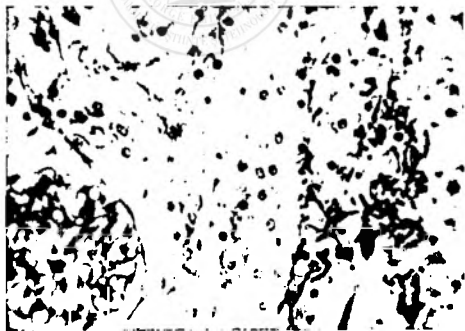


Fig. nr. 5.



Fig. nr. 4.



Fig. nr. 6.

În creier se observă focare de inflamație cu aspect granulomatos cu celule gigantice de care se găsesc numeroase formațiuni P.A.S. pozitive. (Fig. nr. 6.)

Deci filamentele miceliene au fost identificate histopatologic în ficat, rinichi, creier. Se remarcă prezența lor în număr mai mare la nivelul rinichiului și ficatului care sînt organe excretoare. Reacția granulomatoasă față de aceste filamente miceliene a fost identificată numai la nivelul creierului. *V. E. Sulț și T. N. Cogan* arată că un criteriu cert al patogenității și al participării micozelor în procesul patologic este prezența formelor vegetante micotice concomitent cu reacția țesutului de granulație. Faptul că pe materialul cercetat de noi reacția granulomatoasă nu a fost găsită decît în creier poate fi pus în legătură cu timpul scurt de supraviețuire a animalelor.

În concluzie, diagnosticul de laborator a pus în cazurile noastre în evidență (*Candida albicans*) care determină afecțiuni denumite candidioze. Cum în toate cazurile noastre candidiozele au apărut după tratamentul cu antibiotice, aceste afecțiuni pot fi etichetate drept complicații ale antibioteziei. În ultimul timp au apărut numeroase cercetări în legătură cu patogenia bolii legată de acțiunea antibioticelor. În general s-a ajuns la următoarele concluzii:

— Candidiozele ar apărea datorită scăderii rezistenței organismului, modificării echilibrului biologic dintre bacterii și ciuperci, înrînării biosintezei vitaminelor B în special prin distrugerea microbilor, creșterii virulenței candidiei în prezența antibioticului.

În această privință atragem în special atenția asupra creșterii virulenței *Candida* după aureomicină. Două din cazurile noastre sînt demonstrative în acest sens.

Devierea pH-ului mucoaselor spre aciditate ar fi de asemenea o cauză care ar putea determina apariția candidiozelor. Se pare că modificarea acestui pH s-ar datora tot antibioticelor, fapt pe care ne propunem a-l cerceta.

Cît privește tratamentul acestor micoze, arsenalul terapeutic s-a îmbogățit în ultima vreme. Dintre numeroasele substanțe terapeutice amintim ca fiind mai eficiente sucul de *Allium Caepa*, violetul de gențiana 5 mg. pe kg/corp pe zi timp de 7—10 zile per os, fungicidina, mycostatinul sau nystatinul, denumiri ale aceluiași antifungic izolat de *Hansen și Brown* în 1950 din *Streptomyces noursei* care se administrează în doze de 20 ctg. pînă la 1 g. pe zi. Medicamentul se poate administra sub toate formele pe toate căile.

Fără a avea o experiență concludentă în acest sens sîntem de părere că ar fi bine să se asocieze mycostatinul antibioteziei la toți bolnavii la care administrăm antibiotice în cantitate mare timp îndelungat.

Cazurile noastre au beneficiat toate de tratamentul cu mycostatin.

Sosit la redacție: 12 iunie 1960.

Bibliografie

1. BELTEAG F., DORIAN N.: *Med. Int.* 2/1959, 247—253; 2. CHIRTOC G., LAZAR O., MARTIN A.: *Viața Medicală* 6/1958, 549—553; 3. DROUHET ED., VIEU M.: *La Sem. des Hop.* 20/1957, 93—107; 4. DROUHET ED.: *La Sem. des Hop.* 20/1957, 107—123; 5. DROUHET ED.: *La Sem. des Hop.* 20/1957, 143—165; 6. EVOLCEANU R.: *Viața Medicală* 2/1959, 151—159; 7. GHERMAN G., CHIRTOC G.: *Med. Int.* 11/1957, 1717—1723; 8. JEMNA J.: *Med. Int.* 2/1959, 253—261; 9. MANOLIU N., DAMSKER B.: *Viața Medicală* 7/1957, 23—34; 10. MIHALCA E., MĂGUREANU O.: *Pediatrica* 1/1956, 26—29; 11. SKOBEL P.: *Zschr. inn. Med.* 2/1956, 89—94; 12. SULȚ V. E., COGAN T. N.: *Tezele Congresului II. al Anomopatologilor.* Hârcov 1959; 13. ZEILICOVICI Z., KERCEA V., VOICULESCU R., PEREDERI S., MĂGUREANU E.: *Viața Medicală* 2/1959, 133—143.

ДАННЫЕ К ВОПРОСУ ОСЛОЖНЕНИИ
ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ АНТИБИОТИКАМИ

Страт К., Крецеану Г., Руссу Г., Ставри Н., Лунгу И., Попеску Н.,
Балан М., Риглер Б.

В работе приводятся 8 случаев кандидоза внутренних органов после лечения массивными дозами антибиотиков. На основании собственных случаев авторы устанавливают характерные клинические, диагностические и терапевтические признаки этого заболевания.

Авторы указывают на повышение вирулентности у различных штаммов кандид после лечения ауреомицином. По мнению авторов, во всех случаях длительного лечения антибиотиками показано одновременное противогрибковое лечение.

CONTRIBUTIONS AU PROBLÈME DES COMPLICATIONS DU TRAITEMENT
PROLONGÉ AUX ANTIBIOTIQUES

C. Strat, Gh. Crețeanu, Gh. Russu, N. Stavri, I. Lungu, N. Popescu, M. Bălan, B. Riegler

Les auteurs relatent 8 cas de moniliasc viscérale, survenus après un traitement massif aux antibiotiques.

Au cours de leur étude, ils relevent certaines particularités cliniques et modalités de diagnostic et de traitement concernant ces maladies. On souligne particulièrement que la virulence des moniliascs est devenue plus intense après l'aureomycinothérapie. Selon l'avis des auteurs l'association des antibiotiques est indiquée chez tous les malades soumis à un traitement bactérien massif.