

FORME PARTICULARE DE INFECȚII FAVORIZATE DE STAREA DE IMUNODEFICIENȚĂ

G. Simu

Comentind creșterea incidenței infecțiilor stafilococice, ca urmare a utilizării incorecte sau abuzive a antibioticelor, *McDermott* sublinia în 1956 rolul rezistenței scăzute a organismului, în special la bolnavii tratați cu cortizon sau citostatice, dar și la cei cu boli debilitante. Prin aceasta prevedea importanța crescândă a bolilor caracterizate prin deficiențe ale imunității, a așa-numitelor *imunodeficiențe*. De fapt, în anii următori, mai mulți cercetători, în special *Good* și colab. (1970) și-au publicat observațiile clinice și experimentale care au caracterizat imunodeficiențele, boli în care capacitatea de reacție imună a organismului este profund alterată congenital sau în urma acțiunii factorilor patogeni. Imunodeficiențele devin din ce în ce mai frecvente ca urmare a posibilității prelungirii vieții unor persoane cu boli debilitante (diabet, anemie, boli de malabsorbție, tumori maligne), dar mai ales datorită aplicării pe scară din ce în ce mai largă a unui tratament imunodepresiv (corticoizi, citostatice, ser antilinfocitar) la cei cu boli autoimune, tumori maligne sau cu transplante de organe. Scăderea progresivă a capacității de reacție imună se observă de asemenea și după 50 de ani. Deficiențele imune îi fac pe acești bolnavi foarte susceptibili la infecția microbiană.

Pe lângă infecțiile cu microbi în mod obișnuit patogeni, în special cu stafilococi, cunoscuți prin marea lor capacitate de a dobândi rezistență la antibiotice, se întilnesc nu rar infecții, uneori sub formă de mici epidemii, produse de microbi saprofiți, de obicei lipsiți de patogenitate, care pot determina însă o evoluție gravă, chiar fatală. Astfel de *infecții favorizate* sau *ocazionate* de lipsa de reacție a organismului imunodeficient, dar și de vidul ecologic determinat de tratamente masive cu antibiotice au fost numite de autorii de limbă engleză, renumiți prin talentul lor de a deriva

termeni anglicizați cu semnificație diferită, dacă nu contradictorie, din cuvintele eline sau latine, *infecții oportuniste*.

Sînt cunoscute în acest sens infecțiile cu bacili piocianici sau protei, germeni pe cît de puțin virulenți într-un organism normal pe atît de rezistenți la antibioticele uzuale, cu ciuperci din genul *Candida*, *Aspergillus* sau chiar *Mucor*, cu virusuri ca cel al incluziunilor citomegalice; pneumonia cu *Pneumocystis carinii* la copii este tocmai semnul unei stări de imunodeficiență. Merită subliniat și faptul că la acești bolnavi se observă și o incidență semnificativ crescută a tumorilor maligne care de multe ori apar ca urmarea unei stimulări imunologice prelungite ocazionată de infecția microbială pe un teren imunologic deficient.

Un eveniment interesant și neașteptat a fost observarea, în cadrul infecțiilor oportuniste, a unor forme neobișnuite de boală determinate de bacterii necunoscute pînă acum. Cele mai importante sînt *boala legionarilor*, cu forma sa particulară, *febra de Pontiac* și *pneumonia Pittsburgh*.

Boala legionarilor a fost individualizată ca entitate anatomo-clinică în vara anului 1976, cu ocazia unei epidemii care a îmbolnăvit 221 persoane, majoritatea în vîrstă înaintată, care au frecventat un hotel din Philadelphia sau împrejurimile sale. Numele bolii vine de la faptul că majoritatea bolnavilor participau la o reuniune a Legiunii Americane în hotelul respectiv. Boala s-a caracterizat prin febră, frisoane, tuse, junghi, dureri musculare, pneumonie; viteza de sedimentare era ridicată, leucocitoza moderată cu deviere spre stînga a polinuclearelor, în urină se constata proteinurie și hematurie. 34 bolnavi au murit în urma pneumoniei sau a unor complicații septice sau renale. Din sputa bolnavilor nu s-au putut izola microbi caracteristici pe medii uzuale, după cum secțiunile histologice care arătau o pneumonie interstitală cu tendință la condensare lobulară, nu arătau prezența unor microbi, cu colorațiile convenționale.

Pornind de la aceste date, un colectiv de 23 de specialiști ai Centrului de Control al Bolilor de pe lîngă Serviciul de Sănătate Publică a Statelor Unite, în frunte cu *Fraser*, *McDade* și *Shepard* (1977) au reușit, în decurs de 6 luni să izoleze agentul patogen, să-l caracterizeze biologic și să-l pună în evidență în țesuturile lezate, realizînd, după expresia lui *Kass* (1977) „o epopee de cea mai bună calitate a științei medicale al cărei beneficiar a fost omenirea“.

Presupunînd, în conformitate cu observațiile preliminare, existența unui virus filtrabil sau, eventual, a unei rickettsii, cercetătorii au utilizat metode adecvate izolării acestor microbi. În acest sens, fragmente din plămîinii bolnavilor au fost triturate și inoculate în peritoneul cobailor, care au prezentat după cîteva zile un sindrom febril. Din organele animalelor s-au executat frotiuri colorate cu diverse metode; în frotiuri de splină colorate cu metoda Giménez s-au pus în evidență constant mici bacili. Inocularea unor suspensii de splină de cobai în sacul vitelin al embrionilor de pasăre a provocat după cîteva zile moartea acestora; frotiurile executate din membrana vitelină și colorate cu Giménez au pus în evidență aceleași formațiuni bacilare, fără să se poată preciza dacă este vorba de bacterii mici sau de rickettsii mari sau că ele reprezintă de fapt agentul etiologic al bolii legionarilor.

Natura bacteriană a microbului a fost demonstrată prin cultivarea sa pe medii pentru izolarea gonococilor (agar, Mueller-Hinton îmbogățit cu

hemoglobină și cisteină). S-a precizat că este vorba de o bacterie deosebit de pretențioasă, care nu crește decât în prezența unor cantități importante de cisteină și fier, ceea ce explică eșecul izolării sale în condiții de lucru obișnuite și faptul că a fost descoperită atât de târziu. *Chandler* și colab. (1977) au reușit să o pună în evidență în secțiuni histologice utilizând o variantă proprie a tehnicii lui Dieterle de impregnare cu nitrat de argint a spirochetelor. În continuare, demonstrarea rolului etiologic al bacteriei s-a făcut prin punerea în evidență prin procedee de fluorescență indirectă a prezenței în serul bolnavilor și convalescenților a unui titru ridicat de anticorpi; s-au recunoscut 4 tipuri serologice, la care s-a adăugat recent un al 5-lea, izolat la Oxford. Întrucît prin tehnici de hibridizare a ADN-ului nu s-a putut demonstra înrudirea microbului cu vreo bacterie sau un grup de bacterii cunoscute, i s-a atribuit numele de *Legionella pneumophila*, urmînd ca bolile produse de ea să se numească *legioneloze*.

Ulterior, cercetîndu-se serurile recoltate cu ocazia diverselor epidemii s-a văzut că unele dintre ele au fost produse de *Legionella*, după cum 3 tulpini de „ricketsii atipice” izolate din cazuri de pneumonie încă din 1947 erau de fapt legionele. Dintre epidemii, cele mai importante au fost cea apărută în 1965 într-un spital de cronici din Washington, cînd din 81 bolnavi au decedat 14, ca și cea care în 1968, a îmbolnăvit 95 din cele 100 de persoane care lucrau într-o clădire din localitatea Pontiac, Michigan, inclusiv cîțiva medici care investigau condițiile de îmbolnăvire, fără să fi fost cazuri fatale. Întrucît, spre deosebire de forma clasică de legioneloză, care prezintă o morbiditate mai mică de 1—5%, incubație mai lungă de 2—10 zile, produce totdeauna pneumonie și prin complicații renale, hepatice, gastrointestinale sau chiar nervoase poate fi fatală (15—20% din cazuri), epidemia din Pontiac prezintă o interesare ridicată a populației expuse pînă la 95%, o perioadă de incubație scurtă de 1—2 zile, simptome mai ușoare (febră, frisoane, tuse, junghi, mialgii) fără complicații pulmonare sau de altă natură și fără cazuri letale, această formă mai benignă de legioneloză a fost numită *febră de Pontiac*. Nu se cunosc cauzele care determină evoluția diferită a celor 2 forme de legioneloză.

În anii următori mici epidemii sau cazuri sporadice au fost observate atît în Statele Unite, unde se îmbolnăvesc de legioneloză 26 000 persoane anual în cadrul celor 2 400 000 cazuri de pneumonie, dar și în alte țări (Canada, Australia, Danemarca, Grecia, Israel, Italia, Olanda, Norvegia, Spania, Suedia, Elveția, Germania Federală, Anglia, Iugoslavia) fără să apară o preferință geografică. Boala apare cu predilecție la persoane de vîrstă mijlocie sau înaintată, dar și la copiii mici, deci la persoane cu capacitate de reacție mai mică. Este mai frecventă la bărbați, mai ales fumători și iubitori de alcool, dar mai ales la persoane cu stări de imuno-depresie: cancer, leucemie, limfoame, insuficiență medulară, tratament imunodepresiv mai ales pentru transplantate renale (*Bock*, 1978). Un aspect caracteristic este importanța prafului în transmiterea infecției: atît epidemia din spitalul din Washington cît și cea care a bîntuit printre legionari au coincis cu lucrări de excavație în vecinătate și cu defecțiuni ale sistemului de ventilație și purificare a aerului. Microbul rezistă bine în sol și praful reprezintă forma predilectă de răspîndire a bolii.

Recent, s-au izolat din cazuri sporadice de pneumonie *forme atipice de legionele* (atypical *Legionella*-like-organism) care cresc în special pe medii cu extract de drojdie sub formă de colonii sticloase fluorescente în

lumină ultravioletă. Aceste forme se transmit mai ales prin apă sau materiale umede (Fikes și Fraser, 1979). Prezintă însă aceeași structură chimică în ce privește cantitatea de forme racemice de acizi grași, a căror determinare prin cromatografie și spectrometrie de masă constituie o metodă sensibilă de identificare a legionelilor.

În ce privește tratamentul, în cursul epidemiei din 1977 s-a demonstrat eficacitatea eritromicinei. Experimental microbii sînt sensibili la eritromicină, rifampicină, gentamicină, streptomycină, cloramfenicol; Fraser (1979) recomandă eritromicina și rifampicina. Febra de Pontiac nu necesită tratament cu antibiotice.

Acestea fiind caracteristicile infecțiilor cu legionela, este normal că acest germen a fost presupus de Myerowitz și Pasculle (1979) ca fiind cauza pneumoniilor „oportuniste“ apărute la 8 bolnavi supuși unui tratament imunodepresiv, dintre care 5 au decedat în ciuda administrării antibioticelor uzuale. Utilizarea metodelor recomandate a dus însă la izolarea unui microb diferit, un bacil de 0,5—3 microni, gramnegativ, ușor acidorezistent, care n-a putut fi cultivat încă pe medii, fiind izolat numai prin inoculare la cobai și pe embrioni de pasăre. Poate fi pus însă cu ușurință în evidență în preparate histologice de plămîn, colorîndu-se cu metodele uzuale. Produce la indivizi imunodeficienți o pneumonie care spre deosebire de cea din boala legionarilor prezintă o exprimată tendință la necroză și supurație. Microbul a fost numit provizoriu *agentul pneumoniei Pittsburgh* și este sensibil la o combinație de sulfametoxazol și trimetoprim, ca și la eritromicină și rifampicină.

Și alți microbi, identificați sau nu, au fost încredințați ca agenți etiologici ai infecțiilor favorizate de starea de imunodepresie. Astfel, sub numele de Capnocytophaga sepsis se descrie un bacil slab gramnegativ responsabil de infecții ulcerative ale cavității bucale la bolnavii cu granulocitopenie sau cancer (Forlensa și colab., 1980). În ce privește bacilul acidorezistent izolat de Rodgers și colab. (1979) în cazuri de pneumonii supurate ale bolnavilor cu transplantare renale, el seamănă prin caracterul leziunilor și renitența la cultivare pe medii, inclusiv cele pentru legionela, cu agentul pneumoniei Pittsburgh de care se deosebește printr-o mai exprimată acidorezistență.

Importanța teoretică a infecțiilor favorizate de imunodeficiență, a infecțiilor oportuniste, constă în faptul că au determinat cercetări insistente care au dus la izolarea unor bacterii foarte pretențioase în ce privește condițiile de cultură și care nu-și manifestă patogenitatea decît în aceste condiții particulare. Practic, existența unor astfel de infecții trebuie presupusă la bolnavii cu simptome de imunodeficiență prezentînd complicații pulmonare, la care examinările bacteriologice sau histologice uzuale nu reușesc să pună în evidență un agent patogen. Asigurarea diagnosticului corect prin metode bacteriologice și histopatologice adecvate permite însă recunoașterea naturii infecției, fapt esențial pentru un tratament eficient al acestor procese patologice din ce în ce mai frecvente astăzi, în condițiile unei medicine a transplantelor și a tratamentului eficient al bolii canceroase.

Bibliografie

1. *Bock B. V.*: Lancet (1978), 2, 410; 2. *Chandler F. W. et al.*: New England J. M. (1977), 297, 1218; 3. *Fraser D. W. et al.*: New England J. M. (1977), 297, 1189; 4. *Fraser D. W., McDale J. E.*: Scientific Amer. (1979), 241, 82; 5. *Forlensa S. W. et al.*: Lancet (1980), 1, 567; 6. *Gatti R. A., Good R. A.*: Med. Clin. N. Amer. (1970), 54, 281; 7. *McDale J. E., Shepard C. C. et al.*: New England J. M. (1977), 297, 1197; 8. *McDermott W.*: Brit. Med. J., (1956), 1, 10; 9. *Myerowitz R. L., Pasculle W. et al.*: New England J. M. (1979), 301, 593; 10. *Rodgers B. V. et al.*: New England J. M. (1979), 301, 959.

Sosit la redacție: 9 august 1980.
