

DUBLĂ INFECȚIE OPORTUNISTĂ LA BOLNAV CU IMUNODEFICIENȚĂ SECUNDARĂ

Carmen Carașca, E. Carașca, M. Sonea, G. Simu

În 1956, *Mc Dermott*, discutind evidenta creștere a incidenței infecțiilor stafilococice, a considerat că fenomenul este în special urmarea menținerii în viață prin noile metode terapeutice a unui mare număr de persoane debile, diabetici, anemici, gastrectomizați, pneumectomizați, ca și a extinderii tratamentului cu corticoizi și citostatice. Cam în același timp, *Rubin Popa* și colab. (1958), observind aceeași frecvență crescută a infecțiilor stafilococice, dar și micotice, au incriminat efectul unor tratamente îndelungate, dar incorecte sau insuficiente, cu antibiotice, care, fără să distrugă agenții patogeni, rup echilibrul ecologic din diferite regiuni ale organismului. Ei au descris la bolnavii cu forme lente de septicemie stafilococică prezența unei exprimate hiperplazii limfohistiocitare, sugerind posibilitatea transformării ei în limfom sau leucemie.

În anii următori, larga răspindire a concepției lui *Burnet* (1968) asupra importanței supravegherii imunologice în ce privește rezistența organismului față de infecția microbiană dar și față de tumorile maligne a atras atenția asupra stărilor de imunodeficiență. Defecte innăscute sau cistigate ale imunității sînt responsabile de sensibilitatea deosebită a unor persoane la infecția cu agenți puțin patogeni sau lipsiți de patogenitate la cei cu imunitate normală, observîndu-se și o incidență crescută a tumorilor maligne, în special a celor limfomatoase (*Good*, 1975). Astfel de infecții favorizate sau ocazionate de deficiențe imune au fost numite de specialiștii de limbă engleză, renumiți prin talentul lor de a deriva termeni anglicizați cu semnificație stranie dacă nu diferită din cuvinte elene sau latine, infecții oportuniste. În ultima ediție a patologiei lui *Anderson*, *Kissane* (1985) numește oportuniste infecțiile produse de microbi care cel puțin ocazional sînt comensuali nevirulenți la anumite nivele ale organismului. Ele au putut fi extensiv studiate cu ocazia expe-

rienței pe care natura a pus-o la îndemina cercetătorilor sub forma sindromului de imunodeficiență cistigată, căruia îi sint caracteristice anumite infecții oportuniste, dar și unele tumori (limfoame, hemangiosarcom Kaposi). Aceleași complicații se întîlnesc însă și în alte forme de imunodeficiențe primare sau secundare.

Pe baza datelor din literatura de specialitate ca și a propriilor observații, am formulat următoarea clasificare a condițiilor în care apar bolile oportuniste, ca și a principalelor forme de infecții sau tumori oportuniste:

Condiții favorizînd apariția bolilor oportuniste

- Imunodeficiențe primare
 - imunodeficiența combinată gravă
 - ataxia-teleangiectazia
 - sindrom Wiskott-Aldrich
 - agamaglobulinemia
 - imunodeficiențe variabile
- Imunodeficiențe secundare
 - insuficiențe medulare, leucemii, limfoame, alte tumori
 - boli autoimune
 - tratament imunodepresiv
 - ciroză hepatică, nefroze, tulburări ale absorbției intestinale
 - infecții cu virusuri limfotrope (HIV)

Forme caracteristice de boli oportuniste

- Infecții și infestații
 - virusuri (herpes simplex, herpes zoster, herpes Epstein-Barr, virus citomegalic)
 - bacterii (b. tuberculos aviar, b. paratuberculoși, Legionella pneumophila, Str. viridans, b. coli, b. proteu, b. piocianic)
 - ciuperci (candida, aspergilus, mucor actinomices, criptococcus)
 - paraziți (Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii, Cryptosporidium, Giardia lamblia, Isospora belli, Strongyloides stercoralis)
- Tumori
 - limfoame maligne (Burkitt, imunoblastice)
 - hemangiosarcom Kaposi

Principalele aspecte discutate au fost întîlnite în cazul unui bărbat de 56 ani, la care tulburările de absorbție intestinală generate de gastrectomia executată cu 5 ani înainte pentru ulcer au dus la instalarea unei stări de imunodeficiență caracterizată prin complicații septice de tip oportunist, dar și printr-o gamopatie monoclonală.

Prezentare de caz

Un bărbat de 56 ani, căruia i se executase în urmă cu 5 ani gastrectomie parțială pentru ulcer, se internează în clinică pentru slăbire

progresivă în forțe fizice și greutate, alterarea stării generale, inapetență și apariția de peteșii cutanate. Examenul obiectiv pune în evidență o stare de denutriție, cu tegumente icterice, sindrom hemoragipar, hipertrofia nodulilor limfatici supraclaviculari și axilari, ulceratii multiple în cavitatea bucală. Prezintă febră cu caracter neregulat. Pe lângă o viteză de sedimentare accelerată a eritrocitelor (140 mm/h), anemie (2200000 eritrocite/mmc, 10 g % hemoglobină), leucopenie (3800 leucocite/mmc) și trombocitopenie (50000 trombocite/mmc), punctia sternală arată o măduvă hipoplazică, cu tendință de blocare a maturăției seriei granulocitare la nivel mielocitar și infiltrație difuză limfoplasmocitară. Din sînge se izolează, la 3 examinări succesive, streptococ viridans. În urină, pe lângă pigmenți biliari negativi, se constată o proteinurie de tip Bence-Jones de 170 mg % la diureza de 1000 cc/24 ore, cu 29 % gamaglobuline. În ciuda tratamentului cu antibioticele indicate de antibiogramă, starea bolnavului se înrăutățește, decedînd cu fenomene de insuficiență cardiorespiratoare ireductibilă.

Pe masa de necropsie se observă paliditatea exprimată a tegumentelor și mucoaselor, cu hemoragii multiple cutanate, mucoase și seroase și ulceratii bucofaringiene și gastrice. Inima, mărită ușor în ambele sensuri, cu zone de nuanță gălbuie, este mai moale, mai flască. Endocardul zonal opalescent prezintă pe suprafața atrială a valvelor mitrale cîteva excrescențe neregulate, cu diametrul de 2—5 mm, de culoare albicioasă-cenușie cu striații brune, sangvinolente, de consistență fermă; ele se desprind cu ușurință evidențiînd mici ulceratii ale endocardului cu fondul hemoragic. Plămîinii prezintă un aspect inomogen datorită prezenței pe suprafața lor a unor zone policiclice de culoare roșie-violacee, mai extinse și confluențe în porțiunile dorso-bazale, la nivelul cărora consistența a devenit fermă. Pe suprafața de secțiune se regăsesc aceste zone, fragmentele recoltate de la nivelul lor scufundîndu-se constant în apă. Rinichii prezintă corticala palidă și îngroșată. În ficat și splină, dar și în nodulii limfatici traheobronșici, paraaortici sau hepatici se observă noduli multipli, de formă rotundă sau policiclică, cu diametrul de 5—10 mm, de culoare albicioasă-gălbuie, de consistență gelatinoasă, uneori cremoasă. Măduva hematogenă apare palidă și uscată.

Microscopic, la nivelul leziunilor valvulare mitrale se observă ulceratia profundă a endocardului delimitată de țesut de granulație infiltrat hemoragic și acoperit cu depozite fibrinoleucocitare. În plămîni există multiple tromboze vasculare și zone de infarct hemoragic; în jur se constituie focare de pneumonie hemoragică, cu exudat proteinoform sărac în leucocite. În multe alveole pulmonare se întîlnesc filamente hematoxilinofile septate și ramificate conținînd corpusculi ovoizi, mai bine evidente pe preparate impregnate cu Gömöri; ele sînt abundente în depozitele fibrinoase de pe suprafața pleurei și se regăsesc în lumenul vaselor trombozate (fig. nr. 1, 2). În nodulii limfatici și în splină este evidentă o hipoplazie limfoidă, foliculii sînt atrofici sau lipsesc, în timp ce există numeroase histiocite încărcate cu hemosiderină.

Leziunile nodulare descrise apar constituite din zone extinse de necroză cu caracter fibrinoid sau granular, circumscrise de o bordură îngustă, sărăcăcioasă de celule limfoide și rare granulocite; în unii noduli limfatici aproape întreaga substanță a organului hipertroficat este in-

interesată de procesul de necroză. În zonele de necroză se observă, inconstant, filamentele descrise (fig. nr. 3, 4). Măduva hematogenă apare hipoplazică, înlocuită parțial cu țesut adipos sau mucoid, seria granulocitară și eritocitară fiind diminuată; se observă mai numeroase limfocite, plasmocite sau histiocite, megacariocitele sînt foarte rare.

Se stabilește diagnosticul de endocardită subacută ulcerovegetantă cu *Str. viridans* și pneumonie lobulară hemoragică bilaterală cu *Aspergillus*, asociată cu diseminare septico-piemică.

Discuții

Cazul prezentat constituie un exemplu caracteristic de dublă infecție oportunistă, infecție favorizată de starea de imunodeficiență. Aspectul microscopic al măduvei hematogene, ca și al organelor limfoide demonstrează existența substratului structural al acestei stări. Hipoplazia limfomedulară apare ca urmare a tulburărilor metabolice produse de ulcerul gastric și accentuate de rezeecție, mai ales ultima condiție fiind una din cauzele recunoscute ale apariției unui sindrom de malabsorbție asociat constant cu tulburări de imunitate.

Ambii agenți ai dublei infecții sînt caracteristici complicațiilor oportuniste. *Str. viridans*, saprofit obișnuit al mucoaselor respiratoare și digestivă, este agentul caracteristic al septicemiei lente cu punct de plecare endocardic din endocardita lentă. Încă de mai bine de 30 ani, Moga (1955) întrevăzuse circumstanțele speciale ale apariției acestei boli, favorizată nu numai de existența prealabilă a leziunilor endocardice ci și de o stare de sensibilitate particulară a bolnavului: Infecția cu *Str. hemolitic* sensibilizează organismul producînd reumatismul acut, boală care îl sensibilizează în continuare la acțiunea *Str. viridans*. Observații mai recente arătînd că 25—50 % din cazurile de endocardită bacteriană survin pe o inimă care nu era lezată anterior și că 5 pînă la 15 % din bolnavi sînt amatori de stupefianțe subliniază importanța stării de imunodeficiență în apariția acestei boli.

Merită remarcată asemănarea leziunilor limfonodulare, splenice și hepatice cu cele întîlnite în boala Kikuchi (1977) sau limfadenita necrozantă histiocitară considerată expresia unei reacții hiperimune la agenți etiologici multipli, sugerînd geneza unor astfel de leziuni și în cursul infecției cu germeni oportuniști în organisme imunodeficiente. Leziuni similare au fost de fapt întîlnite la bolnavi cu febră prelungită de origine neprecizată (Watts, 1980).

În ce privește infecția pulmonară micotică, aspergiloza apare, după candidoză, ca cea mai frecventă formă de micoză oportunistă, fiind responsabilă de 33 % din leziunile micotice întîlnite la bolnavi cu cancer, în special sub formă de leziuni bronhopulmonare alergice, dar și de pneumonii cu evoluție fulminantă (Chandler și Watts, 1985), ca în cazul prezentat. Rolul patogen al ciupercii este demonstrat nu numai de prezența sa în leziunile alveolare, cît mai ales la nivelul trombozelor vasculare. Pare foarte probabil că exaltarea virulenței acestui agent saprofit a fost urmarea dezechilibrului ecologic produs de tratamentul cu antibiotice în condiții de imunodeficiență.

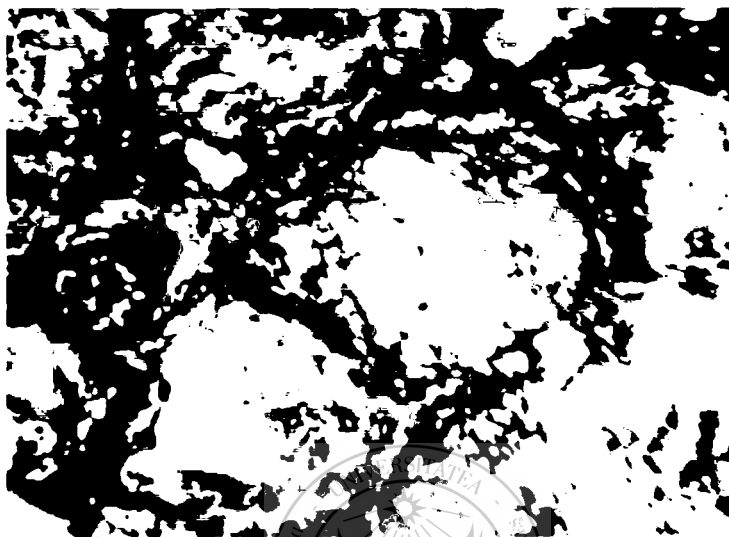


Fig nr 1: Plămîni: pneumonie fibrino-hemoragică, cu prezență în alveole a filamentelor de *Aspergillus*. Col. H-E, 6x10.

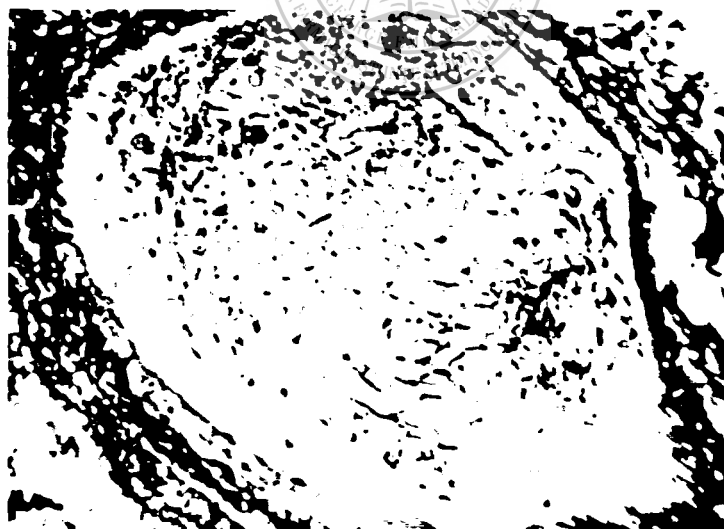


Fig. nr. 2. Arteră pulmonară trombozată conținând filamente segmentate și remificate în unghi ascuțit caracteristice pentru *Aspergillus*. Impregnație argentică Gômori. 10x10.



Fig. nr. 3: Limfonodul paraaortic: zonă extinsă de necroză înconjurată de redusă reacție limfohistiocitară. Col. H-E, 6x10

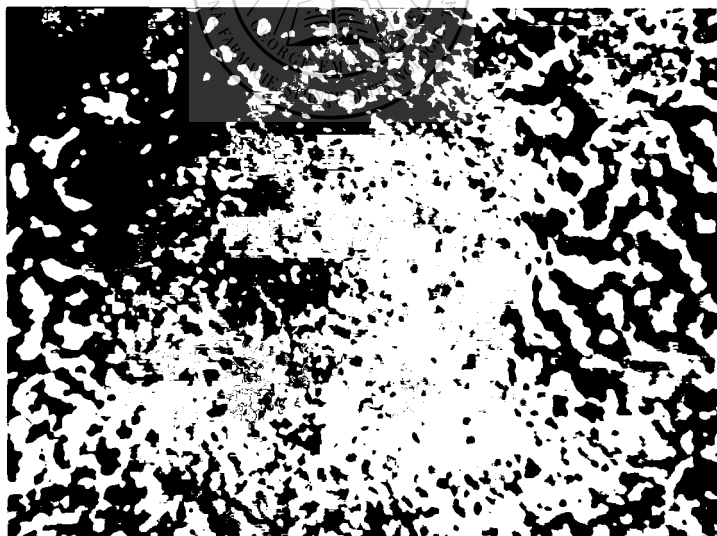


Fig. nr. 4: Ficat: aceeași leziune de necroză nodulară înconjurată de redusă reacție limfohistiocitară. Col. H-E, 6x10

Cele discutate subliniază necesitatea asocierii la tratamentul etiologic al complicațiilor infecțioase ale bolnavului imunodeficient a unui tratament imunostimulent. În acest sens merită amintite rezultatele obținute de Vlaicu și colab. (1977) la bolnavi cu endocardită bacteriană reinitată tratamentul cu antibiotice prin stimularea nespecifică cu polidin sau levamisol. În sfârșit, modificările umorale în sensul unei gamopatii monoclonale, tulburare care în cel puțin 18 % din cazuri se transformă în decurs de 10 ani în limfom (Kyle, 1982), confirmă ipoteza lui Rubin Popa și colab. (1958) asupra importanței infecțiilor prelungite în apariția acestei boli.

Bibliografie

1. Burnet F. M.: Lancet (1968), 1, 1383; 2. Chandler F. W., Watts J. C.: Anderson's Pathology, Mosby, St. Louis, 1985, 371; 3. Good R. A.: Primary immunodeficiency disease. Thomas, Springfield, 1975; 4. Kikuchi M., Yoshizumi T., Nakamura H.: Virchows Arch. Pathol. Anat. (1977), 376, 247; 5. Kissane J.: Anderson's Pathology. Mosby, St. Louis, 1985, 290; 6. Kyle R. A.: Clin. Hematol. (1982), 11, 125; 7. McDermott W.: Brit. Med. J. (1956), 1, 1; 8. Moga A.: Comunicare personală (1955); 9. Popa R., Quai I., Simu G.: Obst. Ginecol. (Buc.) (1958), 6, 69; 10. Robbins S. L., Cotran R. S., Kumar V.: Pathologic Basis of Disease, Saunders, Philadelphia, 1984; 11. Vlaicu R., Fărăianu S., Simu G.: Influențarea nespecifică a răspunsului imun. Iași, 1977, 135; 12. Watts J. C.: Am. J. Clin. Pathol. (1980), 74, 687.

Key: immunodeficiency; infectious diseases;
Carmen Carașca, E. Carașca, M. Sonea, G. Sima
Secondary immunodeficiency;

DOUBLE OPPORTUNISTIC INFECTION IN A PATIENT WITH SECONDARY IMMUNODEFICIENCY

A 56-year-old man gastrectomized 5 years before for chronic gastric ulcer was hospitalized for progressive weakness, prolonged fever, purpura and multiple bucco-pharyngeal ulcerations. Three successive haemocultures revealed *Str. viridians*, and the adequate antibiotics therapy was instituted. Despite this treatment, the general state progressively worsened and the patient died with symptoms of cardio-respiratory failure. Numerous lymph node, spleen and liver abscesses and haemorrhagic pneumonia with *Aspergillus* were found in postmortem examinations, in addition to a hypoplastic bone marrow. This disease appears as the expression of a double opportunistic infection in an immunodeficient patient. The theoretical and practical questions of the opportunistic diseases, especially the necessity of an immunostimulant therapy, are discussed.