

PATOGENIA ȘI DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL PNEUMONIILOR ATIPICE PRIMARE

János László

Pneumonia atipică primară (PAP) e o boală acută, infecțioasă a căilor respiratorii, cu o patogenie încă nu pe deplin lămurită. În cazuri caracteristice ea cauzează infiltrate pulmonare care se pot decela bine la radioscopie, dar mai greu cu ajutorul examenelor fizice. Din punct de vedere imunologic e deosebit de importantă prezența atît a hemaglutininelor la rece în serul sanguin al convalescenților cît și a anticorpilor ce aglutinează streptococii marcați M. G. Trebuie să remarcăm de asemenea că tratamentul antibiotic nu ameliorează de loc sau aproape de loc PAP.

În ciuda faptului că în domeniul lămuririi etiologice a PAP — s-au obținut rezultate, nu s-a elaborat încă un punct de vedere definitiv în ceea ce privește agentul ei patogen. Mulți cercetători susțin că PAP survine datorită mai multor agenți patogeni.

În 1860, *Bartels* (1) a observat pneumoniile ivite cu ocazia epidemiilor de pojar. Mai târziu cu 20 de ani, s-a descris o epidemie denumită „pneumotifică”. În 1930, *Bedson* a dovedit că această epidemie a fost cauzată de virusul psitacozei. În 1884 s-a observat așa-numita *bronhopneumonie idiopatică*, iar în cursul marii pandemii de gripă din 1889—1890, mulți autori menționează tabloul clinic al pneumoniei atipice. În 1918, *Mac Callum* pentru a denumi pneumonia consecutivă pojarului, întrebunțează termenul de *pneumonie interstițială*. Dintre autorii sovietici, *E. P. Rabotina* a urmărit timp de 15 ani apariția epidemică a pneumoniilor atipice, stabilind că în ultimii ani numărul cazurilor a crescut considerabil. *M. A. Svorcov* și *A. V. Sosunov* la fel ca și *Rabotina* denumesc pneumoniile atipice *pneumonii interstițiale acute*. În timpul epidemiei de pneumonie atipică din 1949, în Uniunea Sovietică s-a reușit să se izoleze de la bolnavi virusul gripal „A”. În marea parte a cazurilor pe lângă virus s-au găsit în căile respiratorii și alte bacterii care probabil că au cauzat modificările împreună cu virusul. După părerea lui *F. G. Epstein* există boli acute ale căilor respiratorii, cunoscute sub denumirea de răceală banală. Acestea sînt foarte infecțioase, dar evoluează fără toxicoză. Autorul se referă la *Andre Wes*, după care în patogenia răcelii banale figurează un virus de 30—70 milimicroni. De-a lungul vremii acele pneumonii cauzate de *diplococcus pneumoniae* care au evoluat altfel decît *pneumonia lobară*, au fost numite pneumonii atipice. Diferențierea clinică a PAP de celelalte pneumonii atipice e greu de stabilit. Cei mai mulți cercetători înțeleg prin PAP în general pneumoniile virotice, și de aceea diferitele clasificări reflectă această situație.

Schlossberger susține că pneumoniile sînt provocate de agenți patogeni cunoscuți și necunoscuți. Despre PAP presupune că e cauzată de un virus. *V. Dimitriu* la fel ca și *Dingle* și *Feller* încearcă o clasificare a pneumoniilor atipice, luînd în considerare contribuțiile etiologice cele mai recente. *Hilleman* și colab. consideră că PAP sînt cauzate de adenovirusi, dar admit în același timp că există și un virus PAP care figurează în patogenia pneumoniilor atipice. *Vanek* și *Jirovec* au reușit să izoleze din pneumonia atipică a nou-născuților un parazit numit *pneumocystis carinii*.

Credem că pe baza datelor cuprinse în literatura ce ne stă la dispoziție clasificarea și discutarea PAP ar trebui să se facă după cum urmează:

1. Pneumonii virotice primare cauzate de virusul PAP;
2. Pneumonii cauzate de virusuri pneumonice de origine animală;
3. Pneumonii infecțioase acute, cauzate de adenovirusul de tipul 4 și 7;
4. Pneumonii cauzate de adenovirusul de tipul 3;
5. Pneumonii cauzate de neorickettsii (tulpina Q₁₃);
6. Pneumonii virotice de etiologie necunoscută: a) pneumonie virotică miliară

b) infiltrat pulmonar la persoane cu r. Wassermann pozitivă; c) febră eozinofilă monocitară.

1. Pneumonii primare cauzate de virusul PAP

În 1942—1943, în armata S.U.A. au fost observate 26.000 de îmbolnăviri. În mod cu totul interesant această epidemie a început în timpul verii, iar în lunile de iarnă a manifestat o tendință de descreștere. În timpul epidemiei s-a emis părerea că epidemia s-a propagat prin contact, deoarece în extinderea bolii nu s-au putut pune în evidență factorii cu caracter alimentar și regional.

Etiologia nu e pe deplin clarificată. „Comission on acute Respiratory Disease” din America de Nord (1946) consideră drept sigur faptul că boala a fost cauzată de un virus filtrabil care s-a propagat de la om la om.

În 1941, *Eaton* a inoculat șobolani albi cu lichid faringean recoltat de la bolnavi, și a observat la animalele inoculate în proporție de 90%, după 7—14 zile de la inoculare, modificări perihilare foarte pronunțate. Microscopic s-a putut vedea o infiltrație perivasculară și peribronșică cu caracter limfocitar; de asemenea în perețele alveolar și în exsudat s-au văzut celule mononucleare și câteva polinucleare. După aceea, *Eaton* filtrând saliva bolnavilor printr-un filtru de colodiu (600 milimicroni) a inoculat-o în cavitatea amniotică a unor embrioni de găină de 11 zile. Virusul cultivat în embrionii de găină a îmbolnăvit hamsterii chiar într-o diluție de 1/500—1/2500. Virusul a avut o mărime de 180—250 milimicroni, fiind sensibil la căldură. După *Eaton* aureomicina a împiedicat și in vivo efectul patogen al virusului. Examinele serologice au arătat că serul sanguin al bolnavului în convalescență neutralizează acest virus.

În 1943, *Vance* a inoculat lichidul faringean al bolnavilor de PAP unor persoane care s-au prezentat voluntar; la aceste persoane PAP a survenit în 26% a cazurilor. În serul sanguin al inoculațiilor s-au pus în evidență hemaglutinine la rece. În 1944 *Thomas* și colab. au izolat de la bolnavii suferinzi de PAP streptococi MG. Rolul acestor bacterii în patogenia PAP nu e cunoscut. Probabil că ele cauzează boala împreună cu virusul, deși experimental patogenitatea lor s-a dovedit numai asupra embrionilor de găină. La oamenii sănătoși acești streptococi se găsesc în proporție de 12% la cei suferinzi de aiecțiuni ale căilor respiratorii în 35%, la cei suferinzi de PAP în 55%, iar în plămînilor celor decedați din cauza PAP în proporție de 75%.

Date fiind cele de mai sus, în patogenia PAP nu se poate pune la îndoială rolul unui virus PAP specific, dar rezultatele obținute până acum trebuie să fie confirmate.

Comunicarea noastră nu se ocupă cu patogenitatea umană a virusului PAP, deoarece această chestiune e expusă amănunțit în cele mai multe manuale.

Diagnosticul de laborator al PAP

Diagnosticul de laborator întinpină greutatea destul de numeroase, deoarece punctele de vedere în legătură cu etiologia bolii nu sînt definitive. La stabilirea diagnosticului contribuie într-o anumită măsură și faptul că în serul sanguin al bolnavilor de PAP apar anticorpi care între 0°—10° C — și mai rar între 0°—35° C — aglutinează hematiile umane de tip O. Acest fenomen e aglutinarea la rece. Hemaglutininele la rece apar în săptămîna 2—3-a de boala, rareori mai tîrziu — iar în săptămîna 2—4-a atinge punctul culminant. Deseori în săptămîna 3—6-a dispar din serul sanguin. Persistă timp mai îndelungat numai dacă titrul aglutininelor a fost înalt. În cazuri grave creșterea titrului s-a observat în 90% a cazurilor, iar în forme mai ușoare s-a găsit numai în 20%. După *Korting* și *Tadzer* 1 ml de adrenalină 1‰ provoacă apariția anticorpiilor.

Efectuarea aglutinării la rece (Lippelt și Nogalski 1949).

Luăm de la un bolnav 4 ml de sînge, în cite 1 ml de citrat de natriu 3,8%. După ce s-a răcit, introducem sîngele în termostat, lăsîndu-l acolo 2 ore la temperatura de 37°C, pentru ca astfel să se efectueze disociația hematiilor și a virusului. În tuburi centrifuge se face centrifugare timp de 3 minute cu 2000 de rotații, apoi plasma se decantează. Punem în 9 eprobete cite 0,5 ml ser fiziologic și cu plasma diluată pe jumătate pregătăm diluții în serie. După terminarea diluțiilor, introducem în fie-

care eprubetă 0,5 ml hematii din grupa 0 în concentrație de 0,5%. Terminând această operație, diluțiile vor fi de 1/8—1/2048. În eprubeta 10—2 punem 0,5 ml ser fiziologic și 0,5 ml suspensie de hematii, apoi după ce scuturăm introducem totul în frigorișer la 0—40C, pe timpul nopții. Citim după 6 și 24 de ore. Eprubetele trebuie citite imediat după ce se scot din frigorișer. În timpul citirii, ele se vor minui cu cea mai mare prudență. După aceea punem eprubetele într-o baie de apă timp de 2 ore, și citim din nou. E foarte important dacă aglutinarea s-a produs sub acțiunea virusurilor; în baie de apă la 370C, aglutinarea încetează din cauza disocierii virusului și a hematiilor). Considerăm pozitivă numai aglutinarea superioară titrului de 1/128. Reacția trebuie repetată de mai multe ori în cursul bolii.

Hemaglutininele la rece se află în fracțiunea de euglobulina a serului sanguin, în general ele pot fi găsite în toate bolile căilor respiratorii, dar numai într-un titru scăzut. În hepatita epidemică, în febra glandulară Pfeiffer, în orbita orleană, în scarlatină, în malarie, în tripanosomiază, în agranulocitoză, în anemia hemolitică și în bolile vasculare periferice, titrul poate să ajungă pînă la 1/2000. Propriu zis nu e vorba de o reacție antigen-anticorp, ci probabil de modificarea structurii fizico-chimice a serului sanguin sub al cărei efect se produc fracțiuni care destabilizează suspensiile de hematii. Hemaglutininele la rece nu sînt identice cu izo-aglutininele. După adsorbția izoaglutininelor titrul hemaglutininelor serului sanguin rămîne neschimbat. Dacă însă le combinăm cu eritrocite sau extract de țesut pulmonar de șoarec sau hamster sănătos, atunci se adsorb complet sau parțial. Probabil că între țesuturile și hematiile acestor animale, și între virusul PAP există o înrudire structurală antigenică

Aglutinarea streptococilor MG.

În 1943 Thomas și colab. au observat că la sfîrșitul convalescenței PAP, serul bolnavilor aglutinează streptococii MG, spre deosebire de cele ce s-au observat în alte boli infecțioase. Aceste aglutinine apar în săptămîna 2—3-a bolii, ating punctul maxim în săpt. 4—5 și dispar în săpt. 7—8. Cu cît procesul e mai grav, cu atît titrul de aglutinare e mai ridicat.

Streptococul marcat 344 sau MG a fost izolat în cursul PAP cu deznodămînt letal. El face parte din categoria streptococilor nehemolizați, de care poate fi diferențiat cu ajutorul reacției de „umflare a capsulei”. Streptococul se dezvoltă bine pe agarul de zaharoză, producînd mici culturi fluorescente. El descompune rafinoza și inulina prin producerea de acid. La 460 C nu se alterează. E rezistent față de bilă. Polizaharidele capsulei sînt ușor solubile, difundîndu-se și în mediul de cultură. Din punct de vedere imunobiologic, varianta R lără capsulă se deosebește de cea încapsulată. După imunizarea efectuată cu formele încapsulate, față de variantele R și S se produc anticorpi. Serul sanguin al persoanelor suferinde de PAP aglutinează variantele încapsulate și pe cele R. Punerea în evidență a anticorpilor care aglutinează streptococii MG se poate executa în felul următor:

- a) prin aglutinarea formelor capsulate și R;
- b) prin reacția de „umflare a capsulei”;
- c) prin precipitarea și fixarea complementului cu substanța capsulei;
- d) prin proba intracutană cu substanța din capsulă.

În practică se aplică aglutinarea streptococilor MG încapsulați. Efectuarea reacției:

Cultura streptococului MG preparată timp de 18 ore în bulion de glucoză e centrifugată de trei ori, apoi se spală cu ser fiziologic obișnuit, suspendîndu-se cu acesta în așa fel încît gradul de turbiditate să corespundă punctului 5 din scala Mc Farland. Streptococii se păstrează timp de o oră la 650 C, adăugîndu-se la fiecare 10 ml de suspensie 3 picături de formalina 0,4%. Din serul sanguin al bolnavului se prepară diluții descrescînde în 6 eprubete. 1/5, 1/10, 1/20, 1/40, 1/80, 1/160. Fiecare eprubetă conține 0,5 ml. Trebuie să se noteze că serul bolnavului nu se inactivează. După terminarea diluției se introduce în fiecare eprubetă 0,5 ml de suspensie streptococică preparată, astfel încît diluția va fi de 1/10—1/320. Se fac două controale, unul pentru streptococi și altul pentru serul pozitiv. După ce se scutură puternic se păstrează timp de 2 ore în baie de apă la 370 C, apoi timp de 18 ore în frigorișer la

+4 C și pe urmă din nou la 37° C. După toate acestea se citește. Se consideră drept pozitivă acea cantitate mică de aglutinină care permite să se vadă bine aglutinarea cu ochii liberi. Aglutinarea streptococilor MG se poate considera pozitivă la un titru de peste 1/10. Creșterea titrului în timpul bolii și al convalescenței e patognomonică. Rareori putem observa reacție pozitivă în pneumoniile de origine bacteriană și în bolile cauzate de streptococi hemolitici. La persoanele sănătoase, titrul nu se urcă peste 1/10.

Agglutinarea streptococilor MG constituie o reacție antigen-anticorp. Probabil că între streptococii MG și agentul PAP există o corelație ca și între riketsia prowazeki și proteul Ox₁₉. Efectul imunizant al streptococului MG intervine cu ocazia invaziei bacteriene secundare, sau infecția e provocată de virus și bacterii împreună. (Cercetările arată că aglutininele MG nu sînt identice cu hemaglutininele la rece. Se întîmplă uneori ca în serul bolnavului să se găsească numai hemaglutinine la rece, iar aglutininele MG să lipsească — după cum la fel se poate întîmpla și invers. În orice caz cele două reacții se întregesc reciproc.

2. Pneumoniile cauzate de virusuri pneumonitice de origine animală.

În grupa virusurilor pneumonite de proveniență animală se pot enumera virusurile psitacozei, ornitozei, virusul pneumonitei șoarecelui, virusul pneumonitei pisicii și alte virusuri.

Dintre acestea cel mai important e virusul ornitozei. În Germania occidentală acest virus a cauzat numeroase epidemii de pneumonii atipice, pe care le-a relatat Kemmerer, Hausmann, Schopp și Kauker. E. Ephrati și Bernkopf au reușit să izoleze virusul ornitozei la 6 copii suferinzi de pneumonie atipică. Potrivit cunoștințelor noastre de azi, acest virus e propagat de 62 de pasări. În ce privește extinderea bolii, deosebit de importantă e infecția păsărilor de casă. *Ornitoza* există aproape în toate țările europene.

Virusul care cauzează celelalte pneumonite animale se poate izola mult mai rar în cazurile de pneumonie.

Diagnosticul de laborator al virusurilor pneumonitice de mai sus, se poate efectua numai în laboratoare virologice înzestrate cu cel mai modern aparataj.

3. Pneumonii infecțioase acute cauzate de adenovirusul de tip 4 și 7.

Atît din amigdalele palatine îndepărtate chirurgical, cit și din inflamațiile căilor respiratorii și ale conjunctivei, Rowe și colab. au reușit să izoleze în 1953 virusuri felurite ca tip serologic, dar avînd proprietăți identice din multe puncte de vedere recent aceste virusuri au fost puse în evidență aproape în fiecare țară.

Date privitoare la virus.

Mărimea lui e de 80—120 milimicroni la 56°C. pier e în 30 de minute, la -4° poate să trăiască timp de 3 luni. E rezistent față de eter. Antibioticele sînt ineficace față de acest virus. Cea mai importantă proprietate biologică ce o are e capacitatea sa citopatoгенă. După 3—5 zile de la inoculare, culturile de celule epiteliale umane prezintă leziuni care în interval de 1—2 săptămîni devin de obicei complete. Uneori se pot vedea incluziuni plasmactice și nucleare. Cel mai bun mediu pentru virus s-a adevărit a fi cultura celulară Hela. Celulele hela sînt celule ale cancerului colului uterin uman, apte pentru înmulțirea virusurilor. Înmulțirea virusurilor (adenovirusurilor) în culturi e semnalată de micșorarea pH-ului. Pînă azi au fost izolate 18 tipuri de adenovirusuri. Antigenul ce fixează complementul virusurilor e solubil în apă. Serurile neutralizante preparate în iepuri au fost folosite cu succes la identificări.

Patogenitatea umană.

Tipurile de adenovirus 4 și 7 au fost izolate iarna în bolile căilor respiratorii ce s-au observat în colectivități mai mari. Boala dă imunitate.

Faza de incubație durează între 5 și 8 zile. Apar dureri acute, iebră, care la copii persistă 4—7 zile iar la adulți 2—14 zile, avînd caracter continuu sau remitent și

oscilind între 38,4°—40,6°C. Descrerea iebrei se face litic. Mecțiunea cailor respi-ratorii superioare care se localizează mai ales în nas și faringe, e însoțită de rinită cu secreție puțină. Faringele e ușor iritat iar amigdalele faringiene mari. Limba e de o culoare albuie închisă, avind în mijloc o dungă roșie. Ganglionii limfatici devin deseori mai mari, dar nodului nu sint mai mari decit un bob de iasole (simptom adenovirotic!) Se instalează de asemenea și vărsături. Simptomele oftalmologice sint următoarele: conjunctivă tumefiată, roșie, secreție. În unele cazuri survine pneumonia. În serul sanguin al bolnavului nu se găsec hemaglutinine la rece și aglutinine strepto-cocice MG. În comunicarea lor, *Clauder, Harnaci și Lippelt* — relatează pneumonii cauzate de adenovirus.

În S.U.A. se aplică imunizarea activă atit față de tipul 4 și 7, cit și față de tipul 3, despre care vorbim mai jos. Persoanele inoculate s-au îmbolnăvit într-o proporție cu 50% mai redusă decit cele neinozulate.

4. *Pneumoniile cauzate de adenovirusul dr tip 3.*

Acest virus cauzează o boală care se caracterizează în mod predominant prin faringită febrilă și prin mărirea ganglionilor submandibulari, cervicali și preauriculari survenind de asemenea înflamația uni-sau bilaterală a conjunctivei. Pneumoniile nu sint exagerat de frecvente.

Diagnosticul de laborator al adenovirusurilor.

Dintre procedeele descrise, atragem atenția asupra articolului lui *Béladi și Kahán*. Aceștia au întrebuințat cu succes cultura de celule Hela pentru cultura virusurilor. Acolo unde nu dispunem de cultură de celule hela, se poate utiliza cultura de țesut renal uman. În laboratorul de inframicrobiologie al IMF din Tg.-Mureș, am întrebuințat aceasta din urmă pentru cultura anumitor virusuri. Identificarea adenovirusurilor se poate efectua cu probe de fixare a complementului și de sero neutralizare.

5. *Pneumonii cauzate de neorickettsii (tulpina Q₁₈)*

Apariția pneumoniei cauzate de neorickettsii (tulpina Q₁₈) a fost descrisă pentru prima oară de *Giroud* în 1953. În timpul instalării simptomelor pneumoniei el a pus în evidență în serul sanguin al bolnavilor, anticorpi care împreună cu organismele ce aparțin grupei așa-zise neorickettsia, dau o reacție serologică corespunzătoare. În cazurile cu deznodămînt letal, autorul a putut să pună în evidență în organe elemente de o mărime de 250—300 milimicroni, asemănătoare rickettsiilor, și care după colorația Machiavello se colorează în mod similar acestora.

În patria noastră primii care au relatat pneumonie atipică provocată de neorickettsii — tulpina Q₁₈ — sint *Sărățeanu, Drăgănescu și colab*. Agentul patogen a fost pus în evidență prin examene de mare minuțiozitate. Cu ajutorul procedeele serologice s-a demonstrat rolul acestui agent în evoluția procesului. Diagnosticul de laborator al neorickettsiilor se execută în același fel ca și cel al rickettsiilor.

6. *Pneumonii virotice de etiologie necunoscută.*

În 1946, *Löffler și Moeschlin* au descris *pneumonia virotică miliară*. Acest tablou clinic foarte grav avind de obicei un deznodămînt letal se caracterizează printr-un debut violent, cianoză și dispnee. Examenul radiologic arată în plămîni focare care mliare. Din punct de vedere serologic e important ca serul sanguin al bolnavului să conțină hemaglutinine la rece.

b) *Infiltratul pulmonar al persoanelor cu reacția Wassermann pozitivă* a fost observat în 1936 de *Fanconi* și în 1940 de *Hegglin*.

c) *Descrierea febrei eozinofile monocitare* se leagă de numele lui *Magrassi și Leonardi* (1947). Acești autori au observat epidemia pentru prima oară în Sardinia. Boala are forme ușoare, grave și abortive. După o perioadă de incubație de 7—10 zile, examenul radiologic arată modificări pulmonare cu caracter pasajer. La început se constată reacție monocitară și eozinofilie. Aglutinarea la rece e puternic pozitivă.

Sosit la redacție: 3 noiembrie 1958.

Bibliografia la autor.