

016.52/1 3
UNIVERSITATEA de STAT de MEDICINĂ și FARMACIE
280 "NICOLAE TESTEMIȚANU"

Neli DRĂGUȚĂ

FEBRĂ

de origine
nedeterminată



CHIȘINĂU 2004

616.92/93
UNIVERSITATEA de STAT de MEDICINĂ și FARMACIE 80
"NICOLAE TESTEMIȚANU"

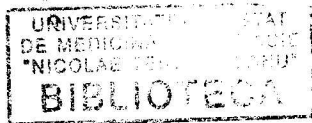
Catedra de Medicină Internă Nr. 5

Neli DRĂGUȚĂ

FEBRA de ORIGINE NEDETERMINATĂ

(diagnostic)

647269



Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Drăguță, Neli

Febra de origine nedeterminată: (diagnostic) :

Ghid metodic / Neli Drăguță; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu" Catedra de Medicină Internă n. 5. - Ch. : C.E.-P.
"Medicina", 2004 (Tipogr. "Prag -3"). - 146 p.

Bibliogr.

ISBN 9975-77-054-1

500ex.

616.92/93-07

Îndrumarul conține date succinte despre sindromul de febră de origine nedeterminată, manifestările clinice și diagnosticul unor maladii care, de obicei, evoluează în debutul lor sau în perioada de stare cu sindromul de febră.

Sunt expuse date recente referitoare la diagnosticul contemporan al acestor boli.
Ghid metodic destinat studenților, rezidenților și medicilor la început de carieră.

Ghidul metodic a fost aprobat și recomandat pentru editare de către Consiliul Metodic Central Postuniversitar al USMF "Nicolae Testemițanu" (Proces verbal nr. 7 din 28 octombrie 2004)

Recenzenți: *Sergiu Matcovschi, d. h. ș. m., profesor universitar*

Ion Butorov, d. h. ș. m., profesor universitar

Filip Ambros, d.ș.m., conferențiar universitar

CUPRINS

INTRODUCERE	7
DEFINIȚIE	9
ETIOLOGIE	9
FIZIOPATOLOGIE	11
Termometria	11
Controlul hipotalamic al temperaturii	12
CLASIFICARE	15
Tipurile de febră.	18
DIAGNOSTICUL.....	22
Manifestările clinice asociate febrei	23
Examenul fizic.....	27
ETAPELE DIAGNOSTICULUI.....	32
Pentru F O N	32
Pentru subfebrilitatea de origine nedeterminată	37
Criteriile FON.....	38
INFECȚII ACUTE.....	40
Infecții bacteriene.....	43
Sindromul răspunsului sistemic la inflamație	43
Septicemia	45
Șocul septic.....	48
Septicemia amigdaliană.....	50
Meningitele	51
Miocardita	52
Endocardită infecțioasă	54
Infecții provocate de Micobacterii	60
Tuberculoza.....	60
Tuberculoza extrapulmonară	61
Tuberculoza sistemului nervos central	61
Tuberculomul cerebral	61
Tuberculoza uro- genitală.....	62
Tuberculoza genitală (prostată, veziculele seminale, epididimul)	62
Tuberculoza osteoarticulară.....	62
Tuberculoza aparatului digestiv.....	63
SINDROMUL DE IMUNODEFICIENȚĂ SECUNDARĂ	64
INFECȚII INDUSE DE VIRUȘI.....	66
Virusuri ADN	66

Infecția cu Citomegalovirus (CMV).....	66
Infecția cu virusul Epstein – Barr (EBV).....	67
Parvovirusul uman B 19 (PV –B19)	68
Togavirusurile	69
Febra Dengue.....	69
Retrovirusuri, arenavirusuri	70
Sindromul imunodeficienței achiziționate (S.I.D.A.)	70
HIV – SIDA	70
INFECȚII PROVOCATE DE FUNGI.....	76
Infecția cu Pneumocystis carinii	76
Candidoza pulmonară	76
INFECȚII CU BACILI GRAM - NEGATIVI.....	77
Febra tifoidă	77
Bruceleza	78
(Febra Malteză, Febra ondulată).....	78
Iersinioza	79
Boala “ghearelor de pisică”	80
INFECȚII PROVOCATE DE RICKETTSII	81
Febra Q (Tifosul pulmonar).....	81
INFECȚII PROVOCATE DE CHLAMYDII.....	82
INFECȚII PROVOCATE DE SPIROCHETE	83
Leptospiroza	83
Boala Lyme.....	84
INFECȚII PROVOCATE DE PROTOZOARE.....	85
Malaria	86
Abcesul amoebic al ficatului	89
INFECȚII PROVOCATE DE NEMATODE	90
Toxocara	90
NEOPLASMELE	91
Neoplasmul renal.....	92
Neoplasmul hepatic.....	92
Cancerul pulmonar	93
Cancerul gastric.....	95
Limfoamele.....	96
Boala Hodgkin.....	96
Limfoamele non - Hodgkin	97
Mielomul	98
AFECȚIUNI CU IMPLICĂRI AUTOIMUNE	100
Febra reumatismală.....	100
Artrita reumatoidă	102

Spondilita anchilozantă	104
Polimialgia reumatică	105
Boala Still.....	107
Lupus eritematos sistemic	108
Febra mediteraniană familială	109
Poliarterita nodoasă	111
Sarcoidoza	113
Boala Kawasaki	116
BOLI ALE SISTEMULUI RESPIRATOR.....	119
Boli ale căilor respiratorii superioare.....	119
Amigdalita (tonzilita) cronică	119
Intoxicația cronică tonzilogenă	119
Sinuzita cronică	120
Boli ale căilor respiratorii inferioare.....	120
Bronșectaziile	120
Abcesul pulmonar cronic	122
BOLI ALE RINICHILOR.....	124
Pielonefrita cronică	124
INFECȚIA CRONICĂ STOMATOGENĂ.....	126
BOLI ALE TRACTULUI BILIAR ȘI FICAT.....	127
Colangita acută	127
Colangita cronică	127
Ciroza biliară primară.....	127
Colecistita cronică.....	128
BOLI NEUROLOGICE	130
Sindromul de oboseală cronică	130
Sindromul diencefalic	132
BOLI ENDOCRINE	134
Sindromul premenstrual	134
Menopauza	134
Feocromocitomul	135
Hipertiroidismul (Tireotxicoza).....	136
HIPERTERMIE INDUSĂ DE MEDICAMENTE.....	138
Bibliografie selectivă	144

ABREVIERI

- ADN** – acidul dezoxiribonucleic
ARN – acidul ribonucleic
a.m. – ante - meridiem (înainte de ameză)
p.m. –post - meridiem (după ameză)
CMV -virus citomegalic
DsADN - ADN dublu catenar (nativ)
EBV - virusul Ebstein Barr
ELISA - metodă de imunosorbent cuplat cu enzimă
(Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)
GOT (ASAT) – transaminaza glutamic oxalacetică
GPT (ALAT) – transaminaza glutamico-piruvică
HIV - virusul imunodeficienței umane
HLA - Human Leucocyt Antigens
LES - Lupus Eritematos Sistemic
IFN - interferoni
IL - 1 - Interleukina 1
IL - 6 - Interleukina 6
MEN - Multiple Endocrine Neoplasia
MEN 2A - sindrom Sipple
PCR – reacția polimerizării în lanț (polymerase chain reaction)
PGE 2 – prostaglandina E2
PRIST – test pe hârtie cu radioimunosorbent
RAST – testul cu radioalergosorbent
RIA - radioimunodozare (Radio Imuno Assay)
RMN – R ezonanța Magnetică Nucleară
SIDA - sindromul imunodeficienței achiziționate
SNC – sistemul nervos central
TC - Tomografie Compiuterizată
TNF - Tumor Necrosis Factor
VSH - Viteza de Sedimentare a Hematiilor

INTRODUCERE

*Știința și arta medicului se îmbină
în diagnosticul unei boli febrile.*

Febra este o reacție a organismului la agentul patogen, caracteristică mai multor afecțiuni. Există puține simptome și semne în medicină, care să ofere atâtea posibilități diagnostice ca febra. Oportunitatea stabilirii diagnosticului în termeni optimali, permite inițierea unui tratament adecvat și liniștirea pacientului. În practică, tratamentele instituite “la întâmplare” sau empiric în orice stare febrilă neprecizată, de regulă, sunt un eșec terapeutic și împiedică ulterior stabilirea diagnosticului (“mascare clinică și bacteriologică”).

Febra de origine nedeterminată (FON) a intrat stabil în vocabularul clinicilor și este utilizată frecvent în literatura de specialitate. FON este o problemă diagnostică dificilă. Datele statistice indică o rată de până la aproximativ 10% din cazuri de FON, a cărei origine va rămâne neelucidată. Fiind o stare deranjantă pentru pacient, FON este o enigmă pentru medic, și, de regulă, necesită multiple investigații laborioase, costisitoare, dar în primul rând o gândire clinică profundă și elevată. Problema febrei a preocupat medicii din toate timpurile, astfel încă din antichitate se cunoștea faptul că temperatura corporală crescută este un semn de suferință, denumit pur și simplu “febră”. În sec. al II după Christos C. Galen sublinia faptul, că febra, ca simptom este o hipertermie anormală (*calor praeter naturam*). Până în sec XVII se presupunea formarea căldurii în inimă, din aceste considerente J. Borelli efectua experiențe pe animale - termometria sângelui în organele interne (ficat, inimă, pulmoni, intestin) ale unui cerb viu, determinând că nu există diferențe. Cu 136 de ani în urmă (1868) Wunderlich, clinician german, a pus în evidență semnificația perturbării temperaturii corporale la om și a inițiat termometria, ca fiind cea mai simplă metodă de obiectivizare a bolii. Meritul acestui savant este faptul că a făcut studii pe un număr impunător de persoane și a specificat limitele normale ale temperaturii corporale în diferite ore ale zilei, cu semnificație în anumite situații, de asemenea diferențele de temperatură din diferite organe umane. După introducerea termometriei, “febra” a devenit un simptom, un semn al bolii, care necesită a fi diagnosticată. Termenul de FON a fost introdus de Petersdorf și Beeson în 1961, apoi, 30 de ani mai târziu, Durac și Street au completat această definiție și au inclus alte precizări. Acest termen generic este analizat cu o atenție deosebită, structura nozologică a FON fiind în permanentă modificare. Astfel în ultimul timp au fost referite la categoria dată infecțiile imunodeficitare, nozocomiale, borelioza, sindromul de mononucleoză, HIV și alte afecțiuni, care se pot afișa în

debut sau în perioada evolutivă prin FON. Starea de subfebrilitate îndelungată, de origine nedeterminată, ocupă un loc aparte în practica medicală și necesită o atitudine deosebită, deoarece o subfebrilitate îndelungată a impus nu rareori probleme de diagnostic. În majoritatea cazurilor subfebrilitatea nedeterminată anunță disfuncții neuroendocrine, alteori subfebrilitatea poate fi un semn de proces infecțios, autoimun sau tumoral, în special la vârstnici, la persoane imunocompromise, dar poate surveni și în consecința altor factori endo - sau exogeni. Starea de subfebrilitate îndelungată nu corespunde întru totul criteriilor FON, deși, bolile încadrate în FON pot debuta sau evolua periodic cu temperatură între 37 și 38 °C. Intensitatea reacției febrile depinde de caracterul procesului, agresivitatea agentului patogen și, desigur, de reactivitatea organismului. De valoare deosebită se prezintă vârsta pacientului, particularitățile constituționale, starea sistemelor nervos, endocrin, imun etc.

Spectrul bolilor ce se încadrează sub acest titlu este foarte vast și de competența mai multor specialiști - terapeut, chirurg, hematolog, oncolog, ginecolog, reumatolog, neurolog, care însă au opinii divergente de afișare a acestei stări. Elaborarea unor standarde de abord este o sarcină dificilă și cercetările în acest sens continuă, inclusiv prin alcătuirea unor chestionare, algoritme și programe de eficientizare a gândirii clinice și diagnosticului care sunt încă în discuție.

SCOPUL – optimizarea elaborării unui program individual de investigare a pacientului cu FON.

DEFINIȚIE

O temperatură măsurată dimineața, care indică valori de peste 37,2° C (98,9 °F) sau peste limite de 37,7 °C (99,9 °F) după orele prânzului definesc o stare de **FEBRĂ**.

Febra de origine nedeterminată (FON) este creșterea temperaturii corporale peste limita de 38,3°C (101° F), care durează mai mult de trei săptămâni, iar rezultatele examinărilor clinice, radiologice, bacteriologice, testelor sanguine de rutină și altor investigații efectuate între timp nu au permis emiterea diagnosticului de certitudine.

ETIOLOGIE

Cauzele febrei sunt multiple și se conformă cu etiologia acelor boli în contextul cărei s-a manifestat. Deci etiologie infecțioasă, neoplazică, autoimună, metabolică, neuroendocrină, medicamentoasă etc. Cercetările statistice relevă următoarea distribuție a febrei:

Infecții – 40 %: abcesul piogenic, tuberculoza, infecția urinară, infecția biliară, endocardita bacteriană subacută, infecții cu virusul Epstein –Barr, infecții cu citomegalovirus, febra Q, toxoplasmoza, bruceloza, artrita septică a articulației protezate etc.

Neoplasme - 30 %: limfoame, leucemie, tumori solide-carcinom renal, carcinom hepatocelular, carcinom pancreatic etc.

Imunogenice – 20 %: medicamente, boli autoimmune ale țesutului conjunctiv (lupus eritematos sistemic, poliarterita nodoasă), artrita reumatoidă, polimialgia reumatică, boala Kawasaki, sarcoidoza etc.

Diverse - tireotxicoză, afecțiuni cronice ale ficatului, boli inflamatorii intestinale, febra mediteraniană etc.

Febră artificială (1-5 %): termometru defect, injectarea unui material pirogenic.

Nedeterminată - (5 - 9 %).

R.Petersdorf (1961) relevă următoarea cazuistică în FON cronică: infecții – 36 %, neoplasme -19 %, afecțiuni ale țesutului conjunctiv – 13 %.

P. Effersoe (1968) a determinat repartizarea procentuală a FON acute: infecții - 69 %, neoplasme – 6 %, afecțiuni ale țesutului conjunctiv – 3 %.

Vârsta este un criteriu important în aprecierea și evoluția acestui simptom. Astfel la adulți în 25 – 40 % sursă de febră sunt infecțiile și în același număr de cazuri neoplasmele, pe când la copii infecțiile se constată în 30 – 50% cazuri, și numai 5 – 10% sunt tumori maligne.

Unele afecțiuni incluse în categoria bolilor ce evoluează cu FON cronică ,

nu rareori în debut sau în perioada de stare prezintă periodic o subfebrilitate, din care motiv sunt atribuite la grupul de boli ce evoluează cu subfebrilitate de origine nedeterminată.

F. I. Comarov și col. (1998) grupează în felul următor bolile ce decurg cu **sindromul de subfebrilitate de origine nedeterminată**

I. Afecțiuni, care, de regulă, nu sunt urmate de perturbări ale probelor sangvine, ce atestă inflamația (creșterea VSH, a fibrinogenului, α_2 -globulinelor, proteinei C reactive etc.).

- astenia neurocirculatorie
- termoneuroza postinfecțioasă
- sindromul premenstrual
- sindromul hipotalamic cu dereglări de termoreglare
- hipertireoza
- subfebrilitatea de origine neinfecțioasă din contextul unor visceropatii (anemie feriprivă cronică, ulcer gastric, ulcer duodenal, astm bronșic etc.)
- subfebrilitatea artificială (dereglări de personalitate, sindromul Munchausen)

II Afecțiuni care sunt urmate de modificări ale testelor proinflamatorii

1. Subfebrilitatea de origine infecțioasă

a) focare asimptomatice / latente ale infecțiilor nespecifice tonzilogene, otogene, odontogene, nasofaringe, urogenitale, colecistice, bronșitice, endocardice etc.

b) forme de tuberculoză dificil de depistat: tuberculoza ganglionilor limfatici mezenterieni, bronhopulmonari, alte forme extrapulmonare de tuberculoză (urogenitală, osoasă etc)

c) infecții specifice în forme evolutive dificil de diagnosticat

- unele variante de bruceloză, toxoplasmoză, mononucleoză infecțioasă, inclusiv forme ce evoluează cu hepatită granulomatoasă etc.)

2. Subfebrilitatea de origine imună: afecțiuni în evoluția cărora subfebrilitatea este un semn temporar, de etapă în patogenia bolii.

-hepatită cronică de diversă origine

-boli inflamatorii intestinale (colita nespecifică ulceroasă, boala Crohn etc.)

- maladii ale țesutului conjunctiv (LES, PAN etc.)

- artrita reumatoidă

- spondilita anchilozantă (stadiul anartritic)

3. Subfebrilitatea ca reacție paraneoplastică

-limfogramulematoză și alte limfoame

-neoplasme de diversă localizare (rinichi, intestin, genitale etc.)

Astfel, etiologia FON și a subfebrilității este deosebit de diversă, iar în respectivul grup de boli în permanență sunt incluse noi afecțiuni, probabil, din

considerente multiple, câteva fiind în continuare menționate: din partea gazdei ar fi vârsta, statutul inițial al sistemelor nervos, endocrin și imun, posibile asociații comorbide, evoluția atipică a bolii. În consecință sistemul imun al gazdei suferă modificări și astfel este compromisă calitatea unei reacții acute mai mult sau mai puțin intense ca răspuns la factorul trigger. Astfel modificat răspunsul imun al gazdei, se crează condiții favorabile de multiplicare și dezvoltare a agenților patogeni, care la rândul-le își diversifică agresivitatea prin mutații genetice, definite de evoluție, sau datorate tratamentelor administrate.

FIZIOPATOLOGIE

Valorile termice „normale” pentru specia umană se consideră 37° C (98,6 °F). Temperatura orală medie globală a persoanelor sănătoase cu vârstă cuprinsă între 18 și 40 ani este de fapt

$36,8 \pm 0,4$ °C ($98,2 \pm 0,7$ °F) cu o limită inferioară la 6 a.m. și superioară între 4 și 6 p.m.

Minima orală normală la 6 a.m. poate fi de 35,8 °C (96,4°F) iar maxima de 37,2 °C (98,9° F). Maxima orală normală la 4 p.m. este de 37,3 °C (99,1° F) – 37,7 °C (99,9 °F) ambele valori definind 99% din persoanele normale. Temperatura rectală este în general mai mare cu 0,4 - 0,6° C (0,7 - 1 °F), dar aceste diferențe variază considerabil.

Temperatura din esofagul inferior reflectă intim temperatura centrală. Temperatura urinei recent recoltate este apropiată de valorile rectale. Ritmul circadian normal al temperaturii diurne corelează cu oscilațiile caracteristice de 0,5 °C (0,9 °F) și uneori chiar de 1 °C între minima matinală și maxima de după amiază. Acest orar se respectă de obicei și în bolile febrile, dar nu și în hipertermii. În timpul menstruației, temperatura matinală este în general mai scăzută, în cele două săptămâni care precedă ovulația, crescând cu aproximativ 0,6 °C (1° F) la ovulație și rămânând la acest nivel până când apare menstra. Trebuie menționate de asemenea variațiile sezoniere ale temperaturii corporale, orele postprandiale, sarcina, modificările endocrine și vârsta, care pot influența temperaturile bazale. Se consideră hipertermie creșterea temperaturii corporale peste pragul hipotalamic, datorită disipării insuficiente de căldură (de exemplu în asociere cu exercițiu fizic, cu medicamentele ce inhibă transpirația sau în mediu foarte cald).

Termometria

Termometria orală este mai acceptabilă și mai convenabil de efectuat de către pacient decât termometria rectală. Dar termometrele de sticlă care se utilizează pentru termometrie orală nu pot fi folosite atunci când pacientul este fără cunoștință sau agitat și e incapabil să închidă gura. Termometria orală se efectuează cu termometrul de sticlă, care în prealabil se scutură bine până la gradația

35,5 °C (96 °F), se plasează sub limbă, pacientul trebuie să închidă strâns buzele, să aștepte 3 – 5 minute. Apoi se citește termometrul, se reintroduce pentru o minută, și se citește din nou. Dacă temperatura încă crește, se repetă procedura până când cifrele rămân stabile.

Temperatura rectală se ia cu un termometru special, care în prealabil se lubrifică și se introduce la 3 – 4 cm în canalul anal, direcționat spre ombilic. Peste 3 minute acesta se retrage și se citește. Temperatura rectală este mai autentică.

Termometrul electronic, înzestrat cu o sondă specială disponibilă, poate fi utilizat atât pentru măsurarea temperaturii orale cât și a celei rectale. Avantajul termometrelor electronice este că temperatura poate fi citită în aproximativ 10 secunde.

Unele circumstanțe trebuie menționate: fie că temperatura orală este măsurată cu termometrul de sticlă sau cel electronic, dacă pacientul bea lichide reci sau calde, cifrele pot fi modificate artificial. În acest caz se va aștepta 10 – 15 minute înainte de a efectua termometria.

Cauza principală a hipotermiei este expunerea la rece. Alte cauze predispozante sunt descreșterea funcției musculare (paralizii), o vasoconstricție intervenită (septicemie, intoxicație cu alcool), inanifiție, hipotiroidism, hipoglicemie. Persoanele vârstnice sunt deosebit de susceptibile la hipotermie și mai puțin dezvoltă febră. Sporirea frecvenței respiratorii crește discrepanța dintre temperatura orală și rectală.

Controlul hipotalamic al temperaturii

Hipotalamusul este centrul superior de reglare a funcțiilor vegetative, locul de interacțiune a sistemelor nervos și endocrin. Centrii nervoși ai hipotalamusului efectuează reglarea schimbului de substanțe, asigurând homeostazia și termoreglarea. Temperatura corporală este controlată de către hipotalamus. Neuronii atât din hipotalamusul anterior preoptic cât și din hipotalamusul posterior, primesc două tipuri de semnale de la nervii periferici, care reprezintă receptorii pentru cald sau rece și celălalt de la temperatura sângelui care irigă zona. Aceste două semnale sunt integrate în centrul termoreglării din hipotalamus, în vederea menținerii temperaturii normale. În diverse medii când are loc o hiperproducție de căldură, hipotalamusul echilibrează aceste fenomene din țesuturi (în special mușchi și ficat) prin mecanismul pierderii de căldură.

Organum vasculorum laminae terminale este o rețea vasculară, care irigă o grupare de neuroni din hipotalamusul preoptic anterior, fiind deosebit de permeabilă pentru diverse substanțe. Celulele endoteliale ale rețelei eliberează, probabil, numeroși metaboliți ai acidului arahidonic, atunci când există o supraconcentrație de substanțe care produc febra. Manifestările clinice legate de perturbările activității hipotalamice sunt multiple. Una din ele poate fi o subfebrilitate constantă și îndelungată.

Pirogenii (P) – substanțe care produc febra, sunt de origine exogenă și endogenă. P. exogeni provin din afara gazdei, pe când cei endogeni (produși de gazdă), ca răspuns la stimulii provocatori, care sunt, de regulă, declanșați de infecție sau inflamație. P. exogeni sunt microorganismele, produsele lor vitale sau toxinele eliminate. Cel mai cunoscut P. exogen este endotoxina (lipopolizaharid) LPZ, produs al bacteriilor Gram-negative. Microorganismele Gram-pozitive sunt de asemenea surse de P. puternici. Unele exo- și endotoxine se comportă ca superantigeni, activând limfocitele T, care la rândul lor activează alte tipuri de celule cu eliberare de mediatori și lezare de țesuturi rezultând în consecință șocul toxic bacterian. De regulă P. exogeni acționează în principal prin inducerea formării de P. endogeni, prin stimularea celulelor gazdei - de obicei granulocite, monocite, macrofage etc., care trimit impulsurile de la periferie spre SNC. Mecanismele de inducere a febrei de către P. exogeni și cei endogeni nu sunt pe deplin elucidate, dar se presupune că P. endogeni (ex. complexe antigen - anticorp cu complementul, produse de scindare a complementului, metaboliți ai hormonilor steroizi, acizi biliari, unele citokine etc.) produc febră, prin acțiune asupra centrului de termoreglare din hipotalamus. P. endogeni numiți citokine pirogene, sunt produși de celule fagocitare, celule endoteliale, limfocite B, *naturall killeri*, fibroblaști, celulele musculaturii netede, keratinocite, celule gliale etc. Citokinele pirogene acționează local declanșând efecte autocrine (auto-stimulante) sau paracrine (stimulare de vecinătate). Se presupune că cele mai semnificative citokine - pirogene sunt IL-1 α , IL-1 β , TNF α , IFN α , IL-6, fiind în concentrații crescute în circulația sangvină, și în *speță în organum vascularum laminae terminale*, celulele căreia secretă PGE 2 și /sau alți produși ai acidului arahidonic, care participă la reglarea pragului de termoreglare și declanșează febra. Există date științifice despre faptul că TNF are capacitatea de a induce IL-1, iar pirogenitatea TNF se datorează IL-1. IL-1 produce reacție febrilă prin intermediul TNF. De asemenea febra provocată de TNF este datorată faptului, că această citokină are capacitatea de a induce sinteza de PGE 2. IL-6, citokină sintetizată de monocite active, fibroblaști, celulele epiteliale, de unele celule tumorale posedă numeroase funcții și este un mediator notoriu al reacțiilor inflamatorii. Fiind un P. endogen, IL-6, induce sinteza de proteine ale fazei acute (proteina C reactivă, proteina A amiloidă serică, α_1 - antitripsina, α_2 - macroglobulina, fibrinogenul, ceruloplasmina, componentul complementului C9, factorul B).

Proprietatea de a secreta P. endogeni o posedă și unele neoplasme, producătoare de hormoni și alte substanțe active ce acționează asupra hipotalamusului, nemijlocit sau via mediatori. Sunt propuse două ipoteze de apariție a febrei în cadrul evoluției neoplasmelor. Unii autori consideră că tumora ce se extinde secretă P., care acționând asupra centrului de termoreglare provoacă febra. Alți savanți susțin ideea că febra survine ca rezultat al necrozei tumorei prospere. După infiltrarea cu leucocite a zonelor necrozate, în acestea se dezvoltă reacție

inflamatorie, similară, reacției inflamatorii din miocard în timpul dezvoltării infarctului. Comparativ mai rare sunt cazurile de febră provocată de iritarea mecanică (neoplasm, hemoragie, traumă) a structurilor responsabile de termoreglare, sau perturbări ale funcției SNC. Din cele expuse reese că apariția febrei este un proces complex care implică multiple structuri și metaboliți în corelație cu sistemul nervos central (fig.1). Febra are un efect pozitiv asupra evoluției infecției, deși cu fiecare grad în creștere metabolismul și consumul de oxigen crește cu 13%.

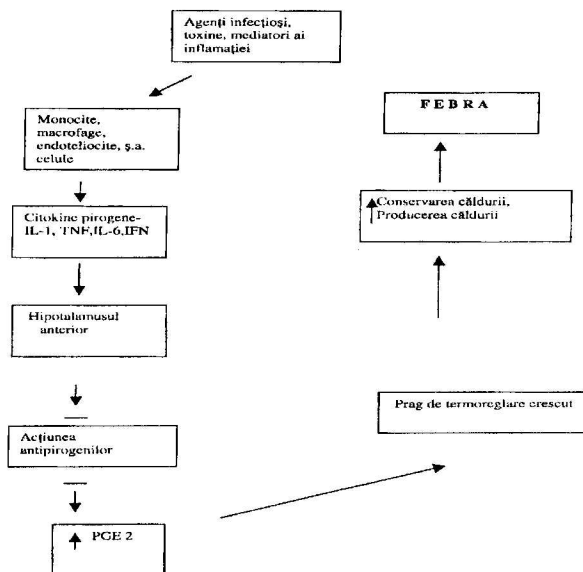


Fig.1 Cronologia evenimentelor necesare pentru apariția febrei (după P.Harrison)

Esența biologică a reacției febrile, în majoritatea cazurilor, este cea a unui răspuns de adaptare și protecție și tinde la mobilizarea forțelor organismului împotriva agentului patogen. Creșterea temperaturii corporale activează fagocitoza, producerea de autoanticorpi, mobilizarea leucocitelor, producerea de interferoni, hormoni steroizi, aldosteron etc. În asemenea condiții se deteriorează și habitatul organismelor patogene, creșterea temperaturii corporale fiind o condiție inadecvată. Din aceste considerente suprimarea febrei prin diverse metode nu întotdeauna este binevenită. Pe de altă parte, o hipertermie prelungită de peste 40 °C, care riscă să provoace șoc hipertermic, coagularea proteinelor, necesită administrare de antipiretice.

CLASIFICARE

O abordare consecutivă a sindromului de FEBRĂ relevă următoarele compartimente de clasificare:

- **După factorul etiologic**

- Infecțioasă
- Neoplazică
- Imună
- Neurologică
- Endocrină
- Medicamentoasă sau iatrogenă
- Artificială
- Mixtă
- Nedeterminată
- Constituțională

- **După caracterul și modul de instalare**

- brutală
- progresivă
- remitentă

- **După orarul apariției**

- matinală
- strict diurnă
- nocturnă
- inversă

- **După circumstanțele de declanșare**

- efort
- stres
- agitație

- **După stadiile evolutive**

- stadiu incrementi
- stadium fastigii
- stadiul decrementi

- **După evoluție**

- Efemeră - de la câteva ore până la două zile
- Acută - până la 15 zile
- Subacută - până la 45 zile
- Cronică - mai mult de 45 zile

● **După gradul de creștere**

- Subfebrilă - ($< 38^{\circ} \text{C}$)
 - a) subfebrilă joasă - ($< 37.5^{\circ} \text{C}$)
 - b) subfebrilă înaltă - ($> 37.5^{\circ} \text{C}$)
- Moderată - ($38 - 39^{\circ} \text{C}$)
- Înaltă - ($39 - 40^{\circ} \text{C}$)
- Foarte înaltă - ($40 - 41^{\circ} \text{C}$)
- Hiperpiretică - ($> 41^{\circ} \text{C}$)

● **După tipul de curbă**

- febră susținută sau continuă
- febră intermitentă
- febră hectică
- febră remitentă
- febră ondulantă
- febră recurentă
 - a) febră terțiară
 - b) febră cuaternară
 - c) febra Pel - Ebstein
- febră neutropenică ciclică
- febră iregulată
- febră inversă

● **După caracterul de scădere**

- critică
- litică

Sindromul FON a fost și continuă să fie cercetat cu deosebită atenție, iar pe parcursul anilor devin relevante noi concretizări și noi nozologii. Spectrul de boli cunoscute dar și cele recent apreciate că se manifestă cu sindromul de febră sau subfebrilitate, ridică mai multe dificultăți și incertitudini diagnostice, clasificarea este în continuă perfectare.

Clasificarea FON (după Durac și Street, 1990)

1) *FON clasică*

2) *FON nozocomială*

3) *FON neutropenică*

4) *FON asociată cu infecția HIV (micobacterioze, infecție cu citomegalovirus, criptococoză, histoplasmoză)*

Tipul „clasic” de FON (febră $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ (101°F)) se consideră prezent atunci când după ce s-au efectuat investigații timp de o săptămână în condiții de staționar, cauza rămâne neelucidată (după Petersdorf și Beerson), pe când Durac și Street au propus o definiție mai amplă și au specificat unele momente mai precise, definind-o astfel:

FON „clasică” se anunță atunci când pacientul după trei vizite de ambulator la medic, sau trei zile de spitalizare, ori după o săptămână de investigații „inteligente și invazive” în condiții de ambulator prezintă ascensiuni termice fără descoperirea unei cauze. După Gelfand și Dinarello în prezența altor criterii FON dura și timp de 2 săptămâni.

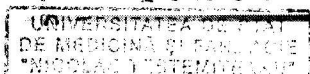
Tipul nozocomial al FON - febră $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ (101°F) constatată la câteva termometrii consecutive, la pacienții spitalizați, care sunt supuși unui tratament intensiv, în timp ce la momentul spitalizării ei nu avuse semne de infecție, iar boala (infecția) nu se afla în perioada de incubație. Diagnosticul de FON se stabilește, dacă cauza temperaturii nu a putut fi stabilită timp de trei zile de investigații, inclusiv după minimum două zile de incubație a culturii microbiologice. Pacienții din grupul de risc sunt cei intubați sau supuși altor intervenții, precum și persoanele imunocompromise.

Tipul neutropenic al FON este o stare a organismului când temperatura e $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ (101°F) la câteva termometrii, pacienții, având în hemogramă o porție de neutrofile de < 500 la 1 mkl , sau scăderea se preconizează în 1-2 zile. FON neutropenică se stabilește, când cauza nu este elucidată timp de trei zile de investigații, inclusiv după cel puțin 2 zile de incubație a culturii microbiene. Pacienții cu FON neutropenică frecvent prezintă infecții locale bacteriene, cu *Candida* sau *Aspergili*. Nu rareori ei pot face și infecții cu *Herpes simplex* sau *Citomegalovirus*, care de asemenea pot induce FON. Bacteriemie prin infectarea cateterelor vasculare (inclusiv tromboflebită septică) și infecții perianale sunt comune acestei categorii de suferinzi.

FON asociată infecției HIV. Diagnosticul de FON asociată infecției HIV se poate emite când temperatura corporală este $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ (101°F) la câteva termometrii pe fond de investigare ambulatorie curs de patru săptămâni sau trei zile în condiții de staționar (inclusiv incubația culturii microbiene de minimum două zile) și HIV confirmat. La această categorie de pacienți HIV poate fi singura cauză a febrei, dar sunt și alte posibilele cauze de FON la acești pacienți - infecțiile cu *Mycobacterium avium* sau *Mycobacterium intracelulare*, *Citomegalovirus*, *Pneumocystis carini*. De asemenea toxoplasmoza, tuberculoza, salmoneloza, criptococcoza, hystoplasmoza, limfoame nonhodjkin și, foarte important, acțiunea medicamentelor pot induce o febră.

A. Vinogradov mai evidențiază febra constituțională, remarcată la persoane, de regulă, de sex feminin, cu constituție astenică, care produc asemenea fenomene febrile în anumite situații de stres psihic, fizic.

547269



Tipurile de febră.

Variațiile circadiene ale temperaturii sunt păstrate și accentuate în cele mai multe stări febrile. Inversarea variației circadiene a febrei poate specifica febra tifoidă, bruceloza, tuberculăza diseminată. Disocierea temperaturii cu bradicardie relativă se remarcă de obicei în febra tifoidă, bruceloză, leptospiroză, febra medicamentoasă, febra indusă. Bradicardia din contextul febrei poate semnifica mari tulburări de conducere cardiacă, definită de o febră reumatismală, boala Lyme, de miocarditele virale, abcese valvulare, ce complică endocardita bacteriană. În ultimul timp se expun opinii că curba febrilă ar putea fi influențată de tratamentul cu AINS sau antibiotice (necontrolat) și nu rareori aceasta este de configurație necaracteristică.

Febra persistentă sau continuă (*febris continua*)- ascensiunea termică se menține la valori înalte de peste 39°C timp îndelungat, iar oscilațiile ei diurne nu depășesc 1° în 24 ore (cu variații minime). Este caracteristică pentru pneumonia franc-lobară, tifosul abdominal și cel exantematic, erizipel (fig 2.).

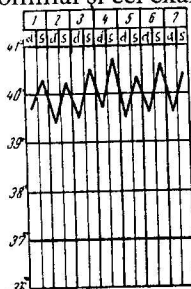


Fig.2 Febra continuă

Febra intermitentă (*febris intermittens*) – exagerarea ritmului circadian normal (acces febril în cursul a 24 ore, temperatura urcând brusc la valor înalte și coborând la normal sau subnormal), atunci când este exagerată de accentuarea febrei hectice sau septice. Tipul intermitent, hctic sau septic se întâlnește în infecțiile severe, profunde, sistemice, în stări maligne și febra medicamentoasă. Oscilațiile nictemerale sunt mai mari de 1°C , și temperatura poate scădea sub 38°C (fig.3).

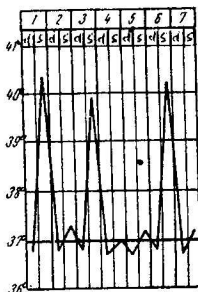


Fig.3. Febra intermitentă.

Febra hectică (*febris hectica*) – caracterizată prin oscilații destul de mari în 24 ore (2° - 4°C), cu scăderi subite spre normal sau chiar subnormal. Este însoțită, de regulă, de frison și transpirații. Este caracteristică pentru forme avansate de tuberculoză pulmonară. (fig. 4)

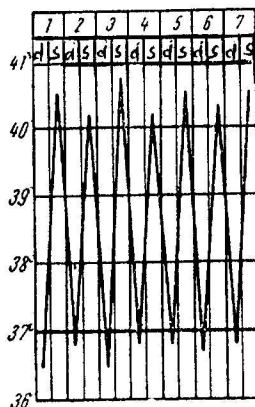


Fig.4. Febră hectică

Febra remitentă (*febris remittens*) – definește un gen de febră, în care temperatura scade zilnic, dar nu până la valori normale. Este caracteristică pentru tuberculoză, boli virale, infecții bacteriene, stări neinfecțioase. La bătrâni, pacienți cu imunitate compromisă (insuficiență renală cronică, hepatită cronică, tratament steroidian, șoc bacteriemic etc.) hipotermia este un semn de infecție severă și aceste persoane nu reușesc să genereze febra. (fig. 5)

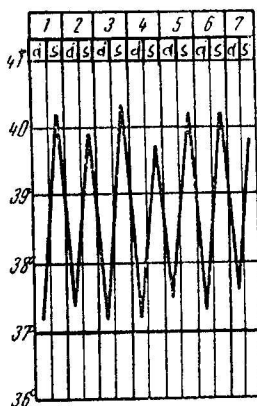


Fig.5. Febra remitentă.

Febra ondulantă (*febris undulans*) – se caracterizează prin creşteri termice zilnice, care după ce ating cifre maxime, scade treptat, zi de zi, uneori până la cifre normale, pentru ca apoi să urce din nou ritmic - zi de zi. Este specifică pentru bruceloză și limfogramulematoză (fig. 6).

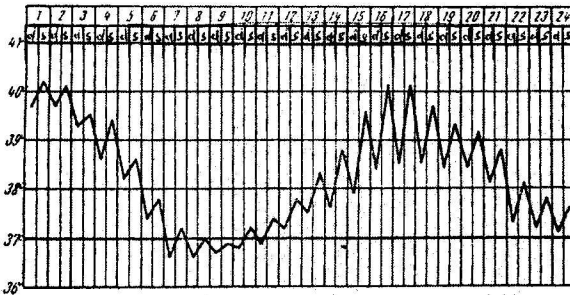


Fig. 6. Febra ondulantă.

Febra recurentă (*febris recurrens*) se produce în episoade febrile separate de temperatură normală, care durează câteva zile. Puseul febril debutează inopinat și dispare similar, specifică tifosului recurent (fig. 7).

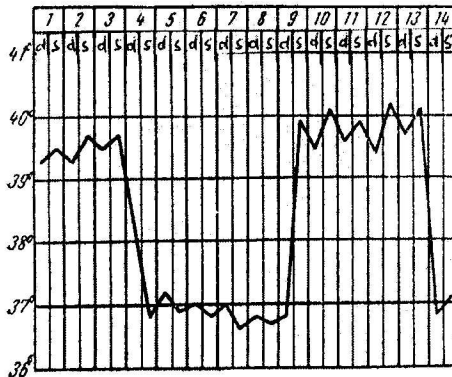


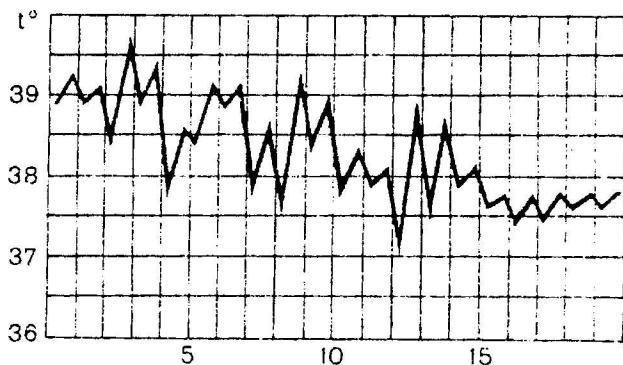
Fig. 7. Febră recurentă.

- **Febra terțiară** – când paroxismele apar în I și a III – a zi. Este caracteristică pentru infecția cu *Plasmodium vivax*
- **Febra cuaternară** – paroxismele apar în I și a IV – a zi. Infecția cu *Plasmodium malariae* produce astfel de febră. Astfel de stări febrile apar în infecția cu *Borelia*.
- **Febra Pel – Ebstein** – se produc intervale febrile timp de 3-10 zile, apoi afebrile – tot 3-10 zile, astfel de fenomene sunt caracteristice pentru boala Hodjkin și alte limfoame.

• **Febra neutropenică ciclică** se traduce cu perioade febrile ce survin peste fiecare 21 zile și se însoțesc de neutropenie.

Pe lângă curbele termice tipice expuse, ce caracterizează o gamă largă de afecțiunii, există curbe termice, care sunt de caracter iregular - **febra iregulară** (*febris irregularis*). Este mai frecvent remarcată în evoluția endocarditei, gripei, dizenteriei (fig. 8).

Fig. 8 Febra iregulară, atipică



Febra poate avea un caracter de scădere *critic* (a) sau *litic* (b) (fig. 9)

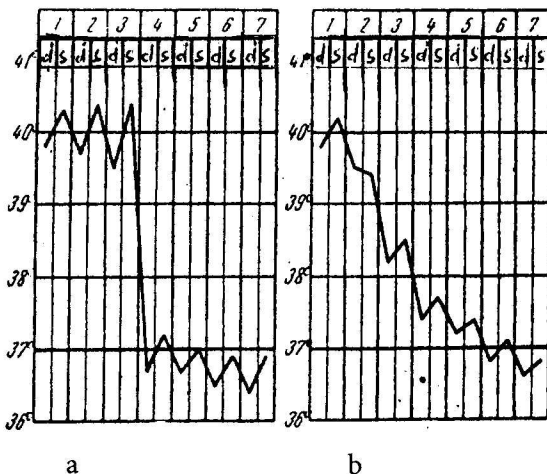


Fig. 9 Caracterul de scădere al febrei

DIAGNOSTICUL

Emiterea diagnosticului de febră de origine nedeterminată

Dacă la un bolnav cu FON de durată diversă, observat și investigat ambulator timp de două săptămâni, (lipsind alte manifestări), febra nu cedează spontan sau sub tratament antibacterian, pacientul se va interna în clinică cu diagnosticul de FON, pentru a fi investigat după un program aparte.

Pacientul cu febră / FON necesită o abordare perseverentă.

Anamneza poate varia în dependență de vârstă, sex și circumstanțele apariției febrei / FON.

Date generale

Vârsta pacientului - este un reper important din următoarele considerente. Statistic este constatat că:

- la tineri și la adulții tineri sunt mai frecvente tonzilita, sinuzita, febra reumatismală, bolile vezicii biliare, bronșitele cronice, pielonefrita, tuberculoza, hipertireoză și neoplasmale cu divers sediu etc.

- la vârstnici neoplasmale de orice localizare și bolile țesutului conjunctiv, se vor exclude în primul rând .

- persoanele imunocompromise indiferent de vârstă dar, de regulă, tinerii posedă un risc crescut pentru boli infecțioase și deseori se prezintă cu un spectru neobișnuit de infecții.

Starea civilă: căsătorit /ă, necăsătorit /ă, divorțat /ă, văduv /ă.

Domiciliul - zonă endemică pentru anumite afecțiuni, persoană venită din altă țară, emigrant.

Profesia - elucidarea noxei profesionale, perioada de expunere. Anumite profesii prezintă riscuri morbide -contaminare cu diverse infecții: personalul sectorului zootehnic (veterinari, lucrătorii de la abatoare), minierii și lucrătorii de la canalele de scurgere sau irigare, sporturile nautice, pescarii, agricultorii, personalul de laborator etc. Persoanele revenite din călătorii (deplasări frecvente în interes de serviciu) pot avea infecții provocate de *Legionella*, inclusiv pneumonii, malarie. Acțiunea diferitor factori fizici și chimici prezintă risc de apariție a bolilor autoimune, neoplasmelor etc.

Situația epidemiologică: munca în străinătate, contactul cu animalele și persoanele infectate, mușcăturile de animale, plăgile tăiate.

Grupul de risc - adulți în colectivități de copii, persoane din sectorul alimentar, sectorul zootehnic etc., persoane ce vin în contact cu publicul, sau prezența unor boli cronice, care sever compromit sistemul imun.

Perioada de afișare iarăși se poate corela cu dominarea unor sau altor boli,

de exemplu în timpul epidemiilor infecțioase. Astfel, în perioada de toamnă – iarnă cresc riscurile infecțiilor cu micoplasme, iarna – de infecții cu transmitere aerogenă – epidemii de gripă, vara și toamna de infecții cu transmitere digestivă, sexuală.

Manifestările clinice asociate febrei

Dureri dorsolombare, mialgii generalizate, artralгии, anorexie, scădere ponderală, somnolență, frisoane, senzația de frig (apare în majoritatea stărilor febrile și este un răspuns al sistemului nervos la „pragul de termoreglare”, rigorul, un frison profund, cu piloerecție („piele de găină”) asociat cu clănțăitul dinților, nu rareori însoțit de tremor. Afecțiunile, pentru care este specific rigorul sunt prezentate în fig. 10. Tahicardia - apare ca consecință a acțiunii febrei asupra nodului sinusal, dar nu întotdeauna aceasta respectă regula prin creșterea pulsului cu zece bătăi la fiecare creștere cu 1° C, deci semnul este relativ și nu poate fi atribuit tuturor afecțiunilor. Spre exemplu, în tifosul abdominal este remarcată bradicardia, în meningită bradicardia este un simptom de o importanță notorie. Transpirația apare prin activarea mecanismelor de pierdere a căldurii, prin tratament antipiretic, prin atingerea noului plafon termic sau prin eliminarea stimulului febril.

Administrarea intermitentă de antipiretice poate exagera oscilațiile temperaturii, determinând senzație de frig, disconfort și epuizare. Reflexele hipotalamice declanșează transpirația permițând disiparea rapidă a căldurii prin evaporare.

Modificările de conștiință - delirul și convulsiile sunt mai frecvente la copii și la bătrâni, la pacienții cu demență, insuficiență hepatică, insuficiență renală cronică.

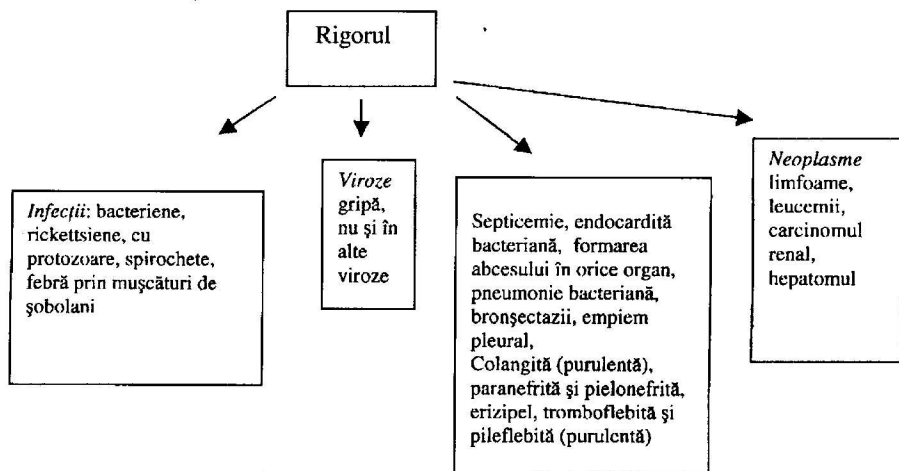


Fig. 10. Rigorul în evoluția unor afecțiuni.

Istoricul apariției febrei

O anamneză colectată deosebit de atent relevă un eveniment care poate fi interpretat ca element declanșator al suferinței. Elucidarea anumitor circumstanțe patologice, a evenimentelor din trecutul apropiat ce au precedat instalarea simptomelor.

Caracterul și modul de instalare – brutal sau instalare progresivă, existența perioadelor cu subfebrilitate sau afebrile. Simptomele ce au urmat stării febrile sau care s-au asociat pe parcurs. De asemenea este importantă cronologia simptomelor în relație cu /sau fără administrarea unor remedii, sau cu alt tratament.

Orarul- matinală, nocturnă, strict diurnă.

Circumstanțele de declanșare - efort, agitație etc.

Valorile febrei. Cu toate că nu sunt un semn specific, totuși trebuie luate în considerație. Spre exemplu subfebrilitatea ocupă un loc aparte în practica medicală și necesită o atitudine mai deosebită. În majoritatea cazurilor subfebrilitatea nedeterminată prezintă unul din semnele disfuncției vegetative, pe lângă alte simptome (cefalee, cardialgii, sindrom de hiperventilație, fibromialgie, colon iritabil). Dar dacă pe lângă subfebrilitate sunt prezente simptomele clinice, o anamneză epidemiologică evocatoare, testele de laborator pozitive, subfebrilitatea poate fi un semn al procesului infecto-inflamator (viral, bacterian, tuberculos) sau tumoral, în special la pacienții imunodeficitari.

Cronologia simptomelor fiind în relație de / sau fără administrarea unui tratament.

Abordarea pacientului în aspect de diagnostic este diferită pentru medicul din ambulator și cel din clinică. În ambulator medicul este limitat în timp, nu există condiții pentru observarea continuă, diagnosticul instrumental este dificil de efectuat, de asemenea administrarea tratamentului antibacterian necesită efort suplimentar.

Pentru a optimiza investigarea și a facilita diagnosticul se propune pentru utilizare următorul chestionar:

Orientare clinico-diagnostică la pacienții cu FON

- (chestionar)

1. Valorile temperaturii

37-38° C

38° C și peste

2. Durata febrei

- sub 2 săptămâni

- peste 2 săptămâni

3. Situația epidemiologică

- fără particularități

- există particularități

4. Boala de fond

prezentă

- absentă

5. Simptome și semne clinice auxiliare (tab.1).

6. Administrarea de medicamente în antecedentă sau alte proceduri terapeutice

- da

nu

7. Starea pacientului

satisfăcătoare

gravitate medie

- gravă

8. Răspuns la tratament, până la consultația medicului

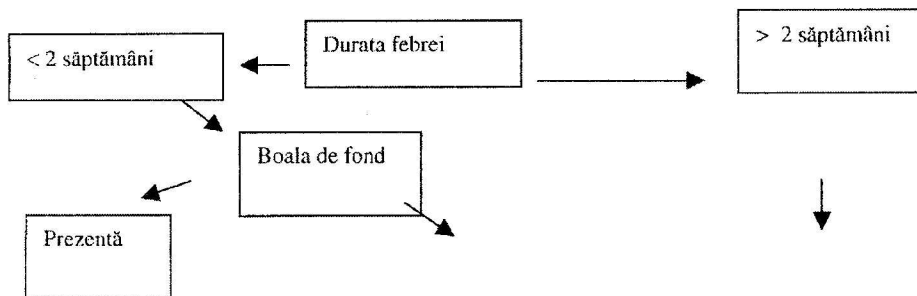
-lipsește

- ne semnificativ

-prezent

Durata febrei este un criteriu aparte, care impune anumite atitudini diagnostice (instrumentale, de laborator) (fig. 11).

Algoritm de evaluare a duratei febrei



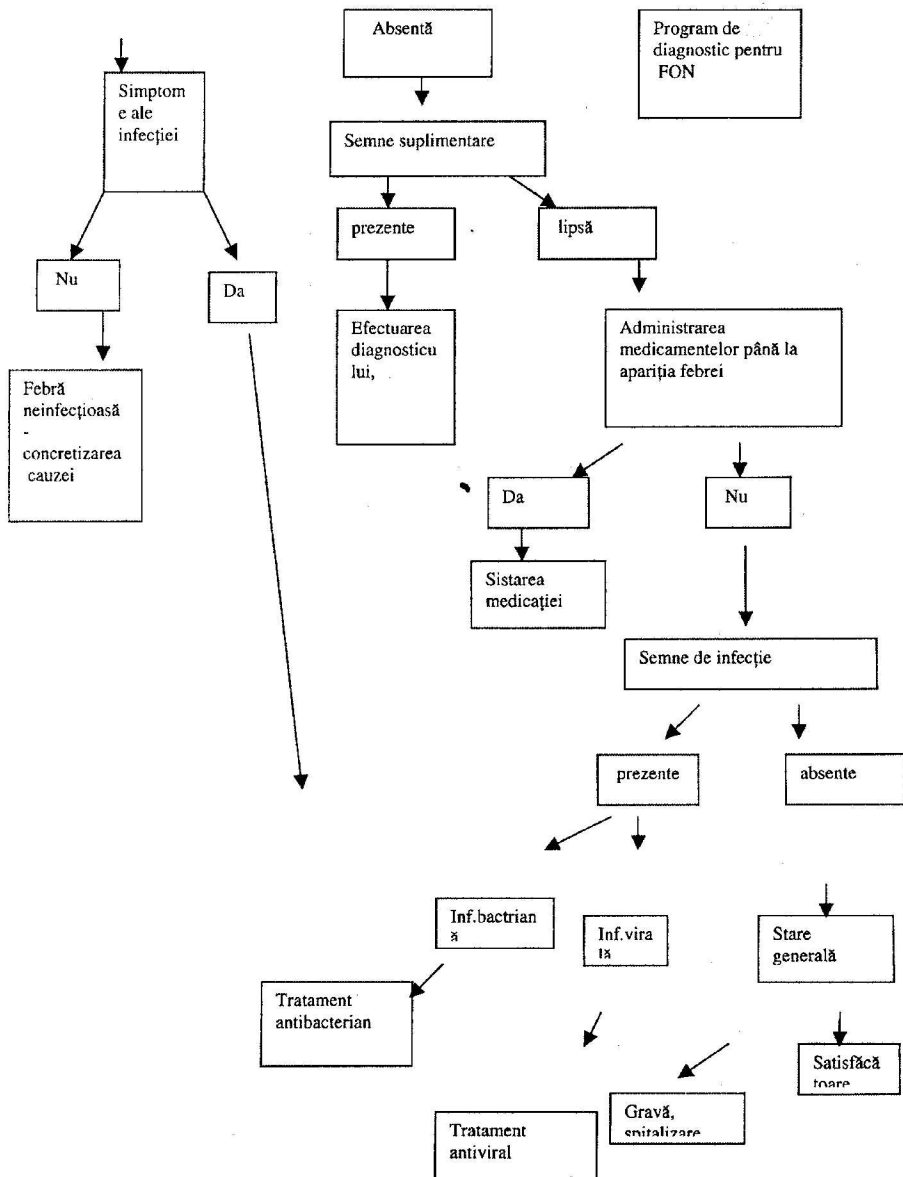


Fig.11. Algoritm de evaluare a duratei febrei

Istoricul vieții

Studii, condiții de viață și de trai, alimentarea, preferințele dietetice.

Activitatea profesională: debutul, caracterul muncii, prezența factorului toxic, folosirea metodelor de protecție.

Factori de stres fizic și psihic. Factorii de risc din mediul ambiant, casă, școală, serviciu.

Activitățile fizice și de odihna. Regimul de somn.

Antecedente personale: fiziologice

Pentru bărbați – tulburări, dureri, hernii, apariția unor tumefieri, deformări ale organelor genitale, deteriorări funcționale, particularități sexuale.

Pentru femei – menarha normală, regularitatea, frecvența, durata și cantitatea menstruelor, hemoragii disfuncționale, disfuncții premenstruale, numărul de gravități, nașteri, avorturi (spontane, provocate), complicațiile gravidității. vârsta menopauzei, simptomele de menopauză, utilizarea uzuală a anticoncepționalelor.

Deprinderi dăunătoare: fumat, alcool, consum de droguri și alte stupefiante.

Antecedente patologice: maladiile infantile, la vârsta de adult, accidente, traumatisme, intervenții chirurgicale (recente, anterioare).

Istoric familial și particularități eredocolaterale: vârsta și sănătatea sau vârsta și moartea rudelor apropiate (părinți, frați, surori, soț / soție), datele despre bunici, nepoți pot fi de asemenea utile. Prezența în familie a uneia din următoarele afecțiuni: diabet, tuberculoză, boli cardiace, hipertensiune arterială, accidente vasculare, boli renale, cancer, artrite, anemii, migrene, epilepsie, alte boli psihice, alcoolism, dependență de droguri etc.

Anamneza alergologică: imunizare (tetanos, difterie, gripă, hepatită B, vaccin pneumococic etc.), medicația curentă.

Testele screening conform vârstei - dacă au fost efectuate spre exemplu – hematocritul, analiza urinei, testul cu tuberculină, frotiul de mamelon, mamograma, citologia vaginală, masele fecale la sânge ocult, colesterolul, radiografia toracelui, rectoromanoscopia etc. Rezultatele cu data efectuării sau ultimele teste.

Starea pacientului

Starea generală a pacientului poate fi de la satisfăcătoare până la extrem de gravă. Aprecierea stării generale și a gravității bolnavului cu febră / FON este deosebit de importantă.

Examenul fizic

• Examenul fizic se va realiza pe sisteme de organe și va include inspecția, palpația, percuția și auscultația în manieră clasică, apreciind :

- *aparatur locomotor,*
- *aparatur respirator,*
- *aparatur cardiovascular,*

- aparatul digestiv,
- aparatul urogenital,
- sistemul hematopoetic,
- sistemele neuroendocrin.

Inspecția generală minuțios efectuată și analiza cu deosebită atenție ale unor arii topografice chee va permite depistarea semnelor evocatoare ale suferinței (tab.1)

Tabelul 1

Semne auxiliare clinico-paraclinice, importante la pacienții cu FON.

Manifestări tegumentare, părul și unghiile	Eritem, rozeole, rashes, papule, noduli, prurit, hemoragii, tumefieri, transpirație, xeroză, dureri, depigmentări / hiperpigmentări, schimbări ale unghiilor – onicoliză, ale părului-cădere intensă, alopecie etc.
Cătul și glanda tiroidă	Limfadenopatie locală (cervicală), regională sau implicare difuză a ganglionilor periferici. Glanda tiroidă – dureri, sensibilitate, senzație de presiune. Boli complementare. Tiroidită, tireotoxicoză, hipotireoză.
Aparatul respirator	Tuse, expectorații (cantitatea, colorația), hemoptizii, dispnee, wheezing, respirație diminuată, aspră, raluri. Boli complementare: astm bronșic, bronșită, emfizem, pneumonie, tuberculoză, pleurezie. Important este prezentarea ultimei radiografii.
Organele O.R.L.	Rinoree, otoree, modificări ale faringelui, tinitus, amețeli, răceli frecvente, supurații, coriză, hemoragii nazale, dureri, modificări de audiere. Boli complementare: sinuzite, rinite, tonzilită, angine, otită etc.
Aparatul digestiv	Dinții și gingiile: dureri, gingivoragii, dinți cariati sau granulomatoși, modificări ale limbii, noduli, probleme de gluțiție, pirozis, modificări de apetit, grețuri, vomă, regurgitări, scădere ponderală, vomă cu sânge, indigestie, tulburări ale motilității intestinale, scaunul (culoarea, cantitatea, tulburări de tranzit intestinal (constipații, diaree), mucus / hemoragii rectale sau melena, hemoroizi, dureri abdominale, intoleranță alimentară, meteorism, icter, probleme hepatice, a vezicii biliare, hepatosplenomegalie. Boli complementare: ulcer, hepatită, polipi, colecistită, pancreatită. Ultimele rezultate ale testelor screening.
Aparatul cardiovascular	Probleme cardiace, dureri retrosternale, disconfort, palpitații, dispnee, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, edeme, semne auscultative : accentuarea sau diminuarea zgomotelor, sufluri cardiace. Boli complementare: miocardită, hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, valvulopatii, insuficiență cardiacă, pericardită etc. Ultima ECG sau alte teste screening ce atestă funcția cardiacă.

Continuarea tabelului 1

Aparatul urogenital	Dureri și alte manifestări disurice, eliminări din căile urogenitale, sindrom urinar (leucociturie, hematurie, proteiurie) frecvența micțiunilor, poliurie, nicturie, dureri sau senzația de arsură, frigere la urinare, modificări ale getului de urină - în picătură, șovăire, incontinență; infecții urinare, calculi. Boli complementare: pielonefrită, glomerulonefrită, uretrită, prostatită, cistită, miom uterin.
Sistemul nervos central	Semne meningeale, simptomatologie de focar și generală, traumatisme craniocerebrale, cefalee, migrene. Boli complementare: traumatisme craniocerebrale sau consecințele acestora, boală cerebrovasculară etc.
Sindroame hematologice	Anemie, reticulocitoză, neutropenie, limfocitoză etc. Boli complementare: anemie, leucemii etc.
Aparatul locomotor	Artrite, artralгии, mialгии, redoare, rigiditate, dureri de spate, localizarea precisă, tumefiere, hiperemie, durere și sensibilitate locală, slăbiciuni, limitare funcțională. Boli complementare: febră reumatică, artrită reumatoidă, LES, spondilite seronegative, gută, polimialgie reumatică etc.
Afectarea oculară	Tulburări ale acuității vizuale, dureri, hiperemie, senzația de corpi străini, lăcrimare excesivă, dedublarea imaginii vizuale, umbre, estompări. Boli complementare: conjunctivită, uveită etc.
Explorarea vaselor	Examinarea sistemului arterial periferic prin palparea pulsului pe arterele femorale, poplitee, tibiale, pedioase, efectuarea probelor de postură (manevre de ridicare sau coborâre a membrului ischemic), auscultația arterelor carotide, aortei abdominale, arterelor renale, examinarea prin manevre de provocare a durerii de origine venoasă (presiunea mediană și transversală a moletului, flexia dorsală a piciorului pe gambă - semnul Homans), prezența claudicației intermitente, a crampelor musculare, varicelor etc.
Sindroame localizatoare	Sindromul inflamator, sindromul articular, sindromul respirator, sindromul meningeal, sindromul icteric, sindromul encefalic, sindromul circulator.
Sindroame radiologice	Infiltrat pulmonar, revărsat pleural, pericardial, limfadenopatie toracică și alte manifestări durând de mai puțin de trei săptămâni

Limfadenopatia, fiind o prezență cvaziobligatorie a FON, necesită determinarea și diferențiere oportună (tab. 2).

Tabelul 2

Diagnosticul diferențial al adenitei infecțioase cu adenopatia neoplazică

Criteriul evaluat	Adenita infecțioasă	Adenopatia neoplazică
Vârsta	Orice vârstă	De regulă persoane în vârstă
Febra	frecventă	Relativ mai rar
Poarta de intrare	+	-
Durerea	+	-
Inflamația locală	+	-
Periadenita	+/-	-
Consistența	+/-	++
Supurația	frecventă	-
Adenopatia profundă / asociere	-	posibilă

Diferențierea limfadenopatiei cervicale, care poate surveni în debutul sau în cadrul evoluției unor boli de diversă origine, este prezentată în tab. 3 .

Tabelul 3

Diferențierea limfadenopatiei cervicale

Infecții acute	Infecții cronice	Reumatisme inflamatorii	Reacții medicamentoase	Malignizare primară a nodulilor limfatici	Malignizare secundară	Diverse
Piogenică, mononucleoză infecțioasă, toxoplasmoză, infecție cu citomegalovirus, exemă infectată, febra "zgârieturii de pisică", exantemul acut al copilului	Tuberculoza, sifilisul, HIV	Artrita reumatoidă	fenitoin	Boala Hodgkin, limfom nonhodjkin, leucemie limfocitară cronică, leucemie limfoblastică acută	faringeană, tiroidiană, laringeană, pulmonară, glanda mamară, gastrică	Histiocitoză secundară, boala Kawasaki

Pentru a decide monitorizarea pacientului și inițierea tratamentului se vor considera următoarele reperi:

- prezența unei afecțiuni de fond cu sau fără decompensare;
- FON este o recrudescență sau o recidivă a bolii existente , este o infecție virală / bacteriană survenită în evoluția unei afecțiuni cronice,
- trebuie sau nu inițiat tratamentul antibacterian, steroidian, cu antiinflamatoare nonsteroidiene, sau se indică doar o observație.

O scădere spontană a febrei pledează în favoarea unei infecții virale. Astfel, febra la un pacient cu bronhopneumopatie cronică obstructivă sau pielonefrită

cronică, poate fi o acutizare a bolii. Putem presupune o infecție bacteriană/ virală la pacienții febrili care suferă de diabet zaharat, leucemie cronică, la pacienții medicați îndelungat cu corticosteroizi, sau imunodepresante (artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, astm bronic). Febra pacienților cu LES sau artrită reumatoidă poate fi, însă, și de origine neinfecțioasă semnalând o recrudescență a bolii.

Ritmul și complexitatea testelor vor fi influențate de evoluția suferinței, de considerentele diagnostice și statutul imun al pacientului.

ETAPELE DIAGNOSTICULUI

Pentru a efectua corect și cu o consecutivitate optimă diagnosticul se pun următoarele etape:

Pentru F O N

Etapa I

Dacă FON are o evoluție severă în prima zi se efectuează : anamneza, examinarea fizică minuțioasă, investigațiile:

- analiza generală a sângelui, care poate releva numeroase modificări (tab. 4),
 - valorile VSH, evidențiază unele devieri în componența plasmatică a sângelui care se traduc cu modificarea stabilității suspensiei eritrocitare și sunt de informativitate semnificativă. Întrucât creșterea VSH exprimă tendința de agravare eritocitară favorizată de creșterea fibrinogenului și globulinelor, proba este folosită și ca test de disproteinemie. Este unicul examen de laborator care la creșteri foarte mari pledează pentru neoplasm. Valorile normale la bărbați – 1-10 mm/ h, la femei – 2-13mm/ h. Creșteri fiziologice ale VSH sunt remarcate în perioada ciclului menstrual, post-prandial, în perioada sarcinii. Modificările și semnificația clinică a VSH sunt expuse, respectiv, în tabelele 4 și 5 ;
 - analiza generală a urinei,
 - urea și electroliții,
 - testele funcționale ale ficatului,
 - hemocultura în 24 ore (câteva probe din diferite vene, la interval de ore, zile),
 - testele serologice pentru viruși (HIV, Ebstein-Barr, citomegalovirus etc.), alte microorganisme (picătura groasă de sânge – pentru malarie),
 - microscopia și cultura sputei, în special pentru tuberculoză ,
 - este obligatorie analiza (citologică, biochimică) a lichidelor anormal acumulate în cavități (pleurală, peritoneală, pericard, articulații),
 - analiza fecalelor la paraziți,
 - examinarea rectală și a organelor genitale este obligatorie.
 - investigații instrumentale: radiografia toracelui.

Tabelul 4

Modificările în analiza generală a sângelui și semnificația clinică

Semne prezente	Maladii
Eritropenie	Colagenoze, neoplasme, leucemii, mielom multiplu, anemii,
Leucocitoză polimorfonucleară	Infecții bacteriene acute, subacute, inflamații , intoxicații masive cu barbiturice, hemoragii mari, endocrinopatii, leucemii (de cifre majore)
Reticulocitoză	Anemie hemolitică, malarie, policitemie, hemoragii oculte
Neutropenie	Infecții virale, în special infecții cu parvovirus B19, reacții medicamentoase, LES, artrită reumatoidă, febra tifoidă, bruceloză, boli infiltrative ale măduvei osoase (inclusiv limfoame, leucemii, tuberculoză, histoplasmoză), septicemie produsă de helminti
Leucopenie >5.000/mm³	Infecții virale, inhibiții medulare prin procese infecțioase, hipersplenism, anemie pernicioasă, cașexii.
Limfocitoză	Febră tifoidă, bruceloză, tuberculoză, infecții virale, tuse convulsivă
Limfocite atipice	Boli virale (Epstein – Barr, citomegalovirus, virusul imunodeficienței umane, febra Dengă, rubeolă, varicelă, pojar, hepatită virală, boala serului, toxoplasmoză, mononucleoză infecțioasă)
Monocitoză	Febră tifoidă, tuberculoză, bruceloză, limfoame, endocardită subacută, malarie, leishmanioză, LES, artrită reumatoidă, sarcoidoză, boli inflamatorii intestinale
Eozinofilie	Reacții de hipersensibilitate la medicamente, boala Hodgkin, insuficiență suprarenală, unele infecții cu metazoare, helmintoze, PAN
Eozinofile, forme imature sau în bandă cu granulații toxice și corpi Dohle	Infecții bacteriene
Trombocitopenie	Malarie, anemie hipoplastică, tifos abdominal, colagenoze, leucemii acute
Trombocitoză	Neoplasme, anemii posthemoragice, leucemie cronică
Micșorarea numărului de bazofile	Tuberculoză, hipertireoză, leucemie acută
Monocitoză + neutrofilie	Infecții cronice, endocardită subacută, infecții septice, limfogranulomatoză, malarie, febră reumatismală, tuberculoză
Monocitopenie	Debutul bolilor infecțioase, leucemie cronică, stări septice grave
VSH crescut	Proces inflamator și infecții de diversă origine (stări septice, colagenoze, febra reumatismală, anemii, hemoblastoze, sindrom nefrotic, vaccinoaterapie, neoplasme etc.)

Dacă la această etapă pacientul este foarte grav și testele paraclinice denotă modificări relevante se inițiază tratamentul pentru septicemie

Tabelul 5

**Semnificația valorilor VSH în diverse maladii
(după Conrad Droste și Martin von Planta, 1994)**

VSH	Tumori	Infecții	Colagenoze	Diverse
VSH > 100mm/h	Mielom multiplu, Maladia Waldstrom, Maladia Hodgkin	Febra reumatică, septicemie, peritonită	Vasculite, artrită reumatoidă, pseudopoliartrită rizomică	Sindrom nefrotic
VSH > 50mm/h	Metastaze	Infecție bacteriană		Necroză tisulară, infarct de miocard, hepatopatii cronice
VSH crescut dar < 50mm/h	Leucemie	Tuberculoză		După o intervenție chirurgicală, anemie, hiperlipidemie, sarcină (după luna a 8-a), în timpul menstruațiilor, contracepție orală, erori tehnice (temperatură crescută, expunere la soare, cantitate insuficientă de citrat)
VSH scăzută	Poliglobulie			Poliglobulie, insuficiență cardiacă, crioglobulinemie, deshidratare, consum de anabolizante, erori tehnice (temperaturi scăzute, exces de citrat, reziduu de alcool sau apă în tub)

Etapa II

- se repetă anamneza, examinarea fizică și investigațiile etapei I, dar cu o minuțiozitate deosebită
- Investigațiile auxiliare–testele imunologice: factorul reumatoid, anticorpii antinucleari, titrul antistreptolizinei, anticorpii pentru Chlamidii, reacția Mantoux.
- Materiile fecale trebuie inspectate pentru determinarea sângerării oculte, a leucocitelor fecale.
- Frotiurile și culturile realizate după recoltări din faringe, uretră, anus, cervix și vagin trebuie prelevate în situații adecvate.
- Analiza și cultura lichidului cefalorahidian se efectuează dacă se observă sau se suspectă prezența meningismului (cefalei severe sau modificări ale statutului psihic).
- De asemenea se examinează marcherii tumorali, deși nonspecifici, uneori pot fi constatați în serul pacienților și pot fi nu rareori utili pentru diagnostic (tab. 6). Marcherii prezentați pot fi de un real folos în special pentru monitorizarea răspunsului la tratament.
- Investigațiile instrumentale: ECG, ecografia cordului, biopsia osoasă, puncția lombară.

Tabelul 6

Marcheri tumorali și corelația lor cu topografia neoplasmului

α- fetoproteina	Carcinom hepatocelular, tumoră testiculară
Gonadotrofina corionică umană β	Horiocarcinom
Antigen specific al prostatei	Carcinom de prostată (mai puțin util pentru diagnostic)
Antigen embrionic al carcinomului	Cancer de colon
Ca-125	Cancer ovarian, intestin subțire, pancreas
Ca-19-9	Cancer de intestin subțire, pancreas

Dacă pacientul urmează un tratament,
se recomandă sistarea medicației și
reconsiderarea la necesitate.

Etapa III

- Investigarea abdomenului: ultrasonografia, scanarea cu *Gallium*, cu *Indium* fixat de monocite, tomografia computerizată, urografia intravenoasă, biopsia ficatului, laparotomia exploratorie.

Etapa IV

- Va considera necesitatea inițierii tratamentului pentru tuberculoză, endocardită, PAN sau o infecție tropicală.

Investigațiile de primă linie: analiza generală a sângelui, hemocultura, examenul sumar al urinei, biochimia de rutină și radiografia pulmonară trebuie repetate. De asemenea, la necesitate se efectează și alte investigații instrumentale (Tab. 7).

Tabelul 7

Investigațiile instrumentale și vizualizarea modificărilor posibile

Examinarea cu ultrasunete, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară	Neoplasm primar, secundar și abcese oculte
Aspirația sau biopsia cu acul sub control imagistic	Realizarea diagnosticului cito-, histologic
Laparoscopia	Boli intestinale inflamatorii, neoplasm, metastaze peritoneale multiple, peritonită tuberculoasă, boli ginecologice
Biopsia cu ac a ficatului	Realizarea examenului histologic și cultura, pentru confirmarea hepatitei granulomatoase sau a cancerului metastatic
Scanarea cu radionuclizi Gallium59, Indium-111 sau cu polimorfonucleare marcate cu ciprofloxacina, leucocite marcate cu tehnețiu	Localizarea abceselor

Pentru subfebrilitatea de origine nedeterminată

Dacă pacientul prezintă subfebrilitate nedeterminată și starea generală o permite se efectuează următoarele:

Etapa I

- Termometria timp de 7-10 zile, repetată la fiecare trei ore, cu repaos nocturn, și luând aminte oscilațiile termice la femei definite de ciclul menstrual. În cazurile când se presupune o simulare (agravare), se recurge la termometria în prezența personalului medical, în ambele fose axilare, în rect, până și după un efort fizic minim (mers rapid) de treizeci minute.

Etapa II

Dacă subfebrilitatea este confirmată, se efectuează testele de rutină:

- Analiza generală a sângelui, unde putem remarca diverse modificări (vezi tab. 4, pag. 33).
- Analiza generală a urinei cu examinarea sedimentului urinar,
- Fibrinogenul, proteina C reactivă, proteinograma (α_2 , γ -globulinele),
- radiografia toracelui,
- ultrasonografia organelor interne.

Dacă rezultatele nu semnifică careva modificări se face diagnosticul diferențial cu afecțiunile, la originea subfebrilității cărora se află dereglările neuroendocrine. Pentru a confirma originea neuroendocrină a subfebrilității la această etapă, se propun unele teste medicamentoase (cu piramidină, reserpină).

Testul cu sol. piramidină 0,6%: pacientul efectuează termometria la fiecare oră, timp de trei zile (de la 8 dimineața până la 21 seara). Prima zi și ziua a treia sunt zile de control, în ziua a doua, înainte de a efectua termometria, pacientului i se administrează per oral o lingură cu sol. piramidină de 0.6% (dacă este tolerată). Dacă subfebrilitatea este de origine neuroendocrină, temperatura nu cedează după administrarea piramidinei.

Testul cu reserpină. Reserpina are un efect sedativ asupra SNC. Este un neuroleptic și blochează transmiterea de substanțe din plasmă în țesuturile sistemului nervos. Se administrează câte 2 mg de 2 ori / 24 h (dacă este tolerat și nu există contraindicații) și se efectuează termometria. Dacă febra este de origine neuroendocrină temperatura scade și testul se consideră pozitiv.

Etapa III.

Dacă subfebrilitatea este însoțită de modificări sangvine, ce atestă inflamație, se aplică programul de investigații pentru depistarea focarelor de infecție, se re-

comandă programul de diagnostic similar FON, urmând consultarea ulterioară a specialiștilor în cauză (stomatolog, O.R.L., ginecolog, urolog, oncolog etc.).

Pentru optimizarea efectuării diagnosticului și diagnosticului diferențial al FON sunt expuse algoritmele ce urmează, respectiv fig.12 și fig. 13.

Criteriile FON

- prezența la pacient a temperaturii corporale de 38° C (101°F) și peste;
- durata febrei ≥ 3 săptămâni sau prezența în acest răstimp a unor episoade febrile;
- incertitudinea diagnosticului după efectuarea investigațiilor clasice.

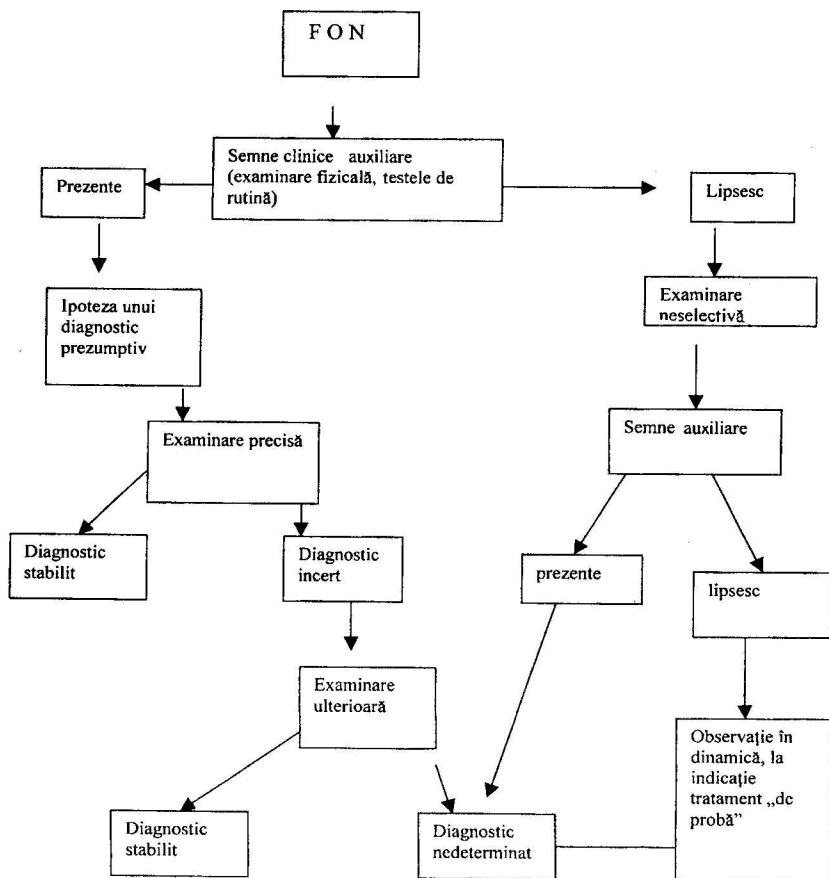


Fig.12. Algoritm de diagnostic pentru FON

1. Fără accelerarea VSH și disproteinemie inflamatorie, este necesar de exclus:
 - a) dereglări ale centrului de termoreglare:
 - b) simulare, agravare
 - c) excluderea infecțiilor acute intercurrente

2. Cu accelerarea VSH și disproteinemie inflamatorie

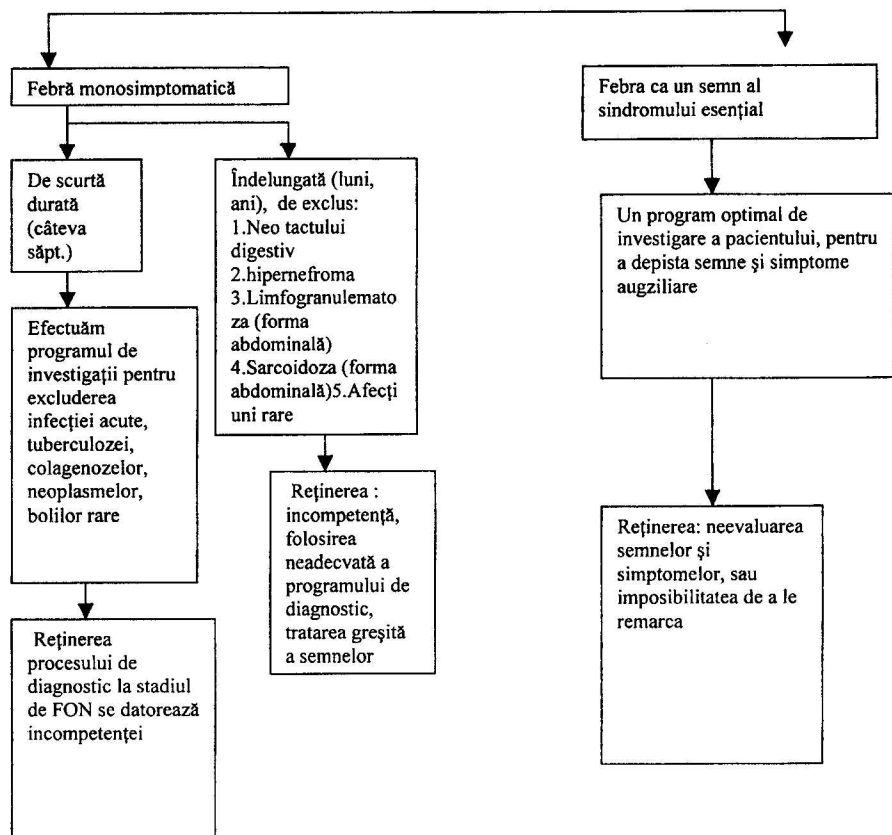


Fig.13. Algoritm pentru diferențierea FON

INFECȚII ACUTE

În ultimele decenii se remarcă o recrudescență a bolilor infecțioase. Medicul internist se confruntă tot mai frecvent cu infecții provocate de microorganisme care au devenit deosebit de agresive sau care, în trecut, fiind saprofite, în prezent provoacă leziuni profunde, afecțiuni grave, nu rareori cu implicare poli-organică. Motivele sunt multiple – modificările genetice ale microorganismelor, creșterea rezistenței acestora la preparatele antimicrobiene, scăderea capacității de apărare a sistemului imun al gazdei etc. Infecțiile virale de asemenea impun probleme de diagnostic serioase. Persistând în organismul gazdei, ele generează nu rareori schimbări ireversibile: boli cu evoluție imprevizibilă și implicări de organe sau inducerea unor boli autoimune dificil de diagnosticat. Persoanele imunocompromise prezintă evoluții severe ale bolilor cronice sau infecțiilor, care, de regulă, sunt provocate de germeni patogeni neobișnuiți sau condiționat patogeni.

Infecțiile virale cu virusul herpes, herpes simplex virus (HSV) virusul citomegalic (CMV), virusul Ebstein Barr (EBV), parvovirusul uman B 19 (PV B – 19) fiind nu rareori contractate (primar sau secundar) evoluează grav. De asemenea au fost identificați viruși noi care pot provoca suferințe ale organismului uman, o serie de infrabacterii intracelulare Chlamidiile TWAR, dar și unele bacterii - *Legionella pneumophila*, *Campilobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* etc. Au fost recunoscute și descrise unele afecțiuni – boala Kawasaky, sindromul șocului toxic stafilococic etc. Infecția cu *streptococul* β *hemolitic* din grupul A cu evoluție gravă, pentru care au fost descoperite unele serotipuri deosebit de agresive.

În cazul suspectării unei infecții acute specifice unele momente se cer nominalizate – profesiunea, alte îndeletniciri, munca în străinătate, imigranții, țara de origine, consumul de alimente și apă, deoarece și intoxicațiile alimentare sunt extrem de frecvente. Ocupația – fermierii de oi pot contracta boală hidatică, lucrătorii la canalele de scurgere – leptospiroză, prelucrătorii de piele – antrax etc. Prezența la domiciliu a animalelor domestice sunt surse constante de infecție, în special animale cu blană, pisicile pot fi sursă de toxoplasmoză, câini – toxocara canis, turbarea etc. Activitățile de agrement (vânătoare, pescuit, sport pe apă) practicate fără respectarea regulilor de protecție și igienă pot de asemenea fi nu rareori fatale (leptospiroză etc).

Necesită de remarcat că o anamneză subtilă cu privire la activitatea sexuală ne poate oferi informații referitor la prezența unei hepatite B, infecții enterale sau virale mixte și SIDA, tatuajele pot cauza hepatita B și C, HIV; injecțiile și transfuziile – pot acționa ca o cale de transmitere a infecției, un istoric de imunizare (BCG) poate fi sugestiv. Deoarece în ultimele decenii migrația populației a crescut considerabil, o atenție sporită necesită persoanele revenite din străinătate.

Febra la persoanele revenite din străinătate (după Kumar și Clark, 1999)

Infecții cu protozoare	Infecții bacteriene	Infecții virale	Infecții cu helminți
Malarie, toxoplasmoză, abces hepatic provocat de amebe, leishmanioză viscerală etc.	Pneumonii, dizenterie, tifos abdominal, infecții ale tractului urinar, bruceloză, tuberculoză etc.	Infecții virale nedeterminate, hepatită A, B, HIV, febra Dengue, meningită virală etc.	Schistosomoză, febra Katayama etc.

Simptoame comune ce apar în cazul bolilor infecțioase.

- debut acut,
- febră cu rigor sau frison repetat,
- artralгии, dureri musculare difuze (curbatură), mai rar mialgii preferențiale,
- grețuri, vomă, diaree,
- limfadenopatie,
- manifestări disurice,
- cefalee, slăbiciuni generale,
- "stare de rău", de disconfort.

Pentru a facilita diagnosticul unei infecții acute se propune algoritmul redat în figura 14.

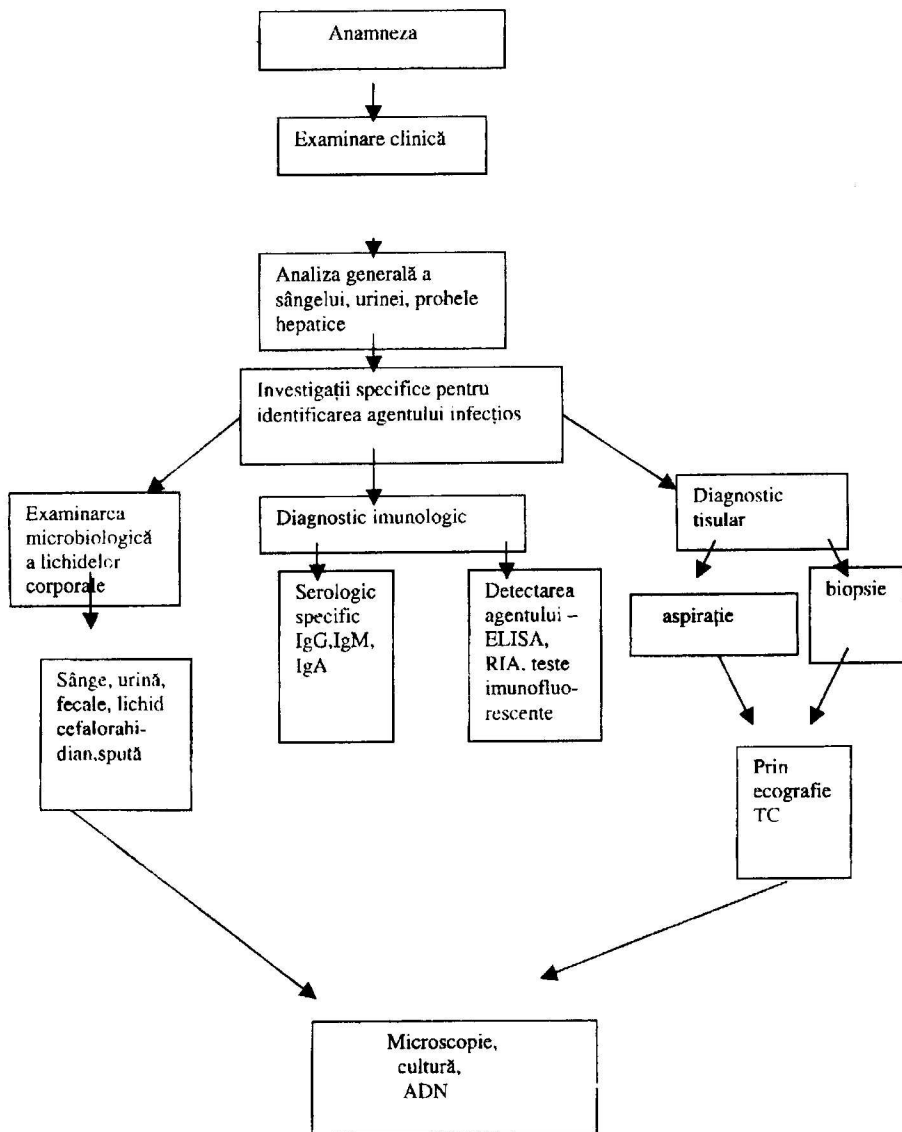


Fig.14. Algoritm de diagnostic al infecției acute

Infecții bacteriene

Sindromul răspunsului sistemic la inflamație (*Systemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS*)

este un sindrom ce caracterizează reacția organismului la inflamație, cauzată de infecție, traumă gravă, combustii, pancreatită acută distructivă și altor factori ce provoacă leziuni tisulare. SIRS se caracterizează prin perturbări brutale ale indicilor funcționali și biochimici, provocate de pătrunderea microorganismelor, diseminării lor. Numeroase citokine participă în dezvoltarea acestui sindrom. SIRS evoluează în trei stadii.

Stadiul I. Producerea locală de citokine ca răspuns la traumă sau infecție. Citokinele eliberate de celule au rolul de apărare, și participă la procesele de refacere posttraumatică sau apărarea celulelor de acțiunea microbilor patogeni.

Stadiul II. Eliberarea unei cantități mici de citokine în circulație, care au rolul de a activa macrofagele, trombocitele, etc. cu sinteza altor substanțe. Se dezvoltă faza acută care este monitorizată de mediatorii proinflamatori și antagoniștii endogeni (IL 1,10,13, TNF). Datorită echilibrului dintre citokine (antagoniștii receptorilor mediatori și anticorpilor) în condiții fiziologice survin circumstanțe optimale pentru refacerea țesuturilor, distrugerea microorganismelor patogene și ca consecință susținerea homeostaziei fiziologice.

Stadiul III. Generalizarea reacției inflamatorii. Dacă sistemele în cauză nu sunt capabile să întrețină procesele homeostaziei, din cauze diverse (afecțiuni cronice, pacienți imunocompromiși, alcoolism etc.) efectele distructive ale citokinelor și altor mediatori domină, provocând perturbări funcționale și de permeabilitate ale endotelului capilarelor, formarea de focare separate de inflamație sistemică, dezvoltarea deficiențelor mono- sau poliorganice.

Tabloul clinic include

- febră $> 38^{\circ}\text{C}$ sau scădere $< 36^{\circ}\text{C}$ în cazuri de anergie,
- tahicardie – creșterea frecvenței cardiace > 90 bătăi pe minut,
- tahipnee – creșterea frecvenței respiratorii > 20 respirații pe minut sau $P_1\text{CO}_2 < 32$ mm. col. Hg,
- leucocitoză $> 12\ 000/\text{mm}^3$ sau descreșterea numărului de leucocite sub $4000/\text{mm}^3$ sau nesegmentate $> 10\%$.

Evaluarea sindromului

Severitatea sindromului se apreciază după prezența simptomelor ce atestă implicarea organică în prezența a

- două semne sindromul este certificat ca ușor,
- trei simptome - de gravitate medie,

- patru simptoame – ca grav.

Gravitatea sindromului se apreciază în prezența unor criterii auxiliare:

- *afectarea acută sau disfuncții severe ale organelor interne*
- *hipoperfuzie, și hipotensiune (sistolică < 90 mmHg. Sau scădere cu > 40 mm.col. Hg de la cifrele medii),*
- *oligurie,*
- *tulburări de conștiință,*
- *acidoză metabolică*

SIRS poate evolua numai câteva zile în cazurile de evoluție benignă, dar poate persista și mai mult timp. Simptomele pot regresa, și survine procesul de înșănătoșire. În cazul evoluției grave, în prezența a 3-4 simptome și semne clinice, producerea în exces de citokine și altor mediatori ai inflamației pot deteriora controlul imunologic asupra dezvoltării inflamației. Mediatorii pro- și anti-inflamatori se amplifică în acțiunile sale de perturbare a controlului imun.

Se disting următoarele stări:

- *Sindromul răspunsului sistemic la diverși factori de agresiie,*
- *Septicemia – combinația SIRS cu evoluție gravă cu prezența focarului de infecție și bacteriemie, confirmat prin examenul hemoculturii cu depistarea microorganismelor ;*
- *Șocul septic – septicemie, care se complică cu oligurie, semne de afectare a SNC, acidoză metabolică, și hipotenzie, care se păstrează necâtând la tratamentul adecvat;*
- *Sindromul disfuncției și insuficienței poliorganice (MODS-multiple organ dysfunction syndrome sau MOF multiple organ failure) caracterizat prin deteriorarea funcției organelor vitale (pulmonii, ficat, rinichi,SNC).*

O deosebită importanță prezintă cunoașterea și aprecierea corectă, la momentul oportun a stărilor care pot anticipa producerea SIRS.

Astfel, **bacteriemia** este prezența tranzitorie a microorganismelor în sânge (de obicei fără simptome cauzale) generată de infecții locale sau de leziuni penetrante. Trebuie reținut faptul că numeroase proceduri de diagnostic și tratament sunt urmate de o bacteriemie tranzitorie, care trebuie luată în considerație la anumite categorii de pacienți (tabelul 8).

Tabelul 8

Frecvența bacteriemiei tranzitorii după efectuarea unor manipulații diagnostice și de tratament (după D.T.Durack, D.Phil, 1995)

Procedura	Frecvența, %
Extracție dentară	60
Manopere stomatologice (detartraj)	88
Tonzilectomie	35
Adenomectomie cu urină sterilă	12
Adenomectomie cu urină infectată	60
Fibroesofagogastroduodenoscopie	4
Colonoscopie	5
Pancreatocolangiografie retrogradă	5
Irigoscopie	10
Rectoromanoscopie	2

Septicemia

Septicemia este o stare, care constă din prezența SIRS, inițiat de infecție.

Letalitatea produsă în urma septicemiei se estimează la 24 %, iar ca consecință a șocului septic de la 35 - 70%.

Septicemiile sunt boli produse de diverse microorganisme (bacterii – coci și bacili, aerobi sau anaerobi, fungii sau germeni convențional patogeni) care se multiplică în sânge, generează frecvent simptome sistemice severe, caracterizate printr-o stare febrilă, fără tendință la autolimitare, cu evoluție progresivă, de regulă gravă, prin amplificarea și complicarea manifestărilor clinice și cu risc letal crescut. Septicemia severă (șocul septic) are o mortalitate extrem de înaltă și necesită intervenții imediate.

Piemia – prezintă o stare severă, când în evoluția septicemiei microorganismele și neutrofilele polimorfonucleare diseminează (embolizează) spre alte compartimente ale organismului uman, cauzând abcese, în special în pulmoni, ficat, creier. Frecvent focarul infecției în septicemie nu este aparent. Astfel de pacienți sunt subnutriți sau suferinzi de boli cronice, în special ciroză alcoolică și diabet. Este foarte important de remarcat faptul, că agenții infecțioși responsabili de septicemie, populează un sediu, de regulă, stabil, iar examinarea fizică, de laborator și instrumentală necesită a fi direcționată în conformitate cu microorganismul depistat.

Etiologia. Pneumococcul este cel mai frecvent organism cauzator de septicemie la copii, pe când nou – născuții contractează mai des infecții cu organisme Gram negative și streptococi. *Neisseria gonorrhoeae* este cea mai frecventă cauză a septicemiei la adulții tineri, dar, de regulă, are o evoluție ușoară, fără efecte serioase. Persoanele care fac abuz de droguri intravenoase, frecvent suferă de bacteriemie și septicemie cauzată de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* și

Serratia. Aria topografică și microorganismele care, de regulă, o populează la anumite categorii de pacienți este prezentată respectiv în tabelele 9 și 10.

Septicemia la adulți, în trecut sănătoși

Tabelul 9

Aria topografică	Patogenii uzuali
Pielea (tegumentele)	<i>Stafilococul aureu</i> , alți coci Gram – pozitivi
Căile aeriene	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Vezica biliară și intestinul	<i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Echerichia coli</i> și alți tranzitori Gram – negativi, <i>Bacteroidis fragilis</i>
Tractul urinar	<i>Echerihia coli</i> și alți tranzitori aerobi Gram – negativi
Organele pelvine	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , anaerobi

Septicemia la pacienții spitalizați

Tabelul 10

Probleme clinice	Patogenii uzuali
Sondă intravenoasă	<i>Staphylococcus aureus</i> și <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>pseudomonas</i> , <i>Candida albicans</i>
Cateter urinar	<i>E.coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Serratia</i> , <i>Pseudomonas</i>
Cateter peritoneal	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Postoperatorii: -rană infectată	<i>Staphilococcus aureus</i> , <i>E.coli</i> , anaerobi (depinde de aria topografică)
Infecții profunde	Depinde de aria topografică
Combustii	Cocci Gram – pozitivi, <i>Pseudomonas</i> , <i>Candida albicans</i>
Pacienți imunocompromiși	Oricare din germeni expuși

Dezvoltarea modificărilor organo-sistemice se datorează extinderii necontrolate din focarul primar infecțios-inflamator a mediatorilor proinflamatori, care ulterior activează macrofagele din alte organe și țesuturi, cu eliberarea substanțelor endogene ce acționează similar (proinflamator). De asemenea este important de remarcat faptul, că diseminarea microorganismelor, a exo-, endotoxinelor poate lipsi sau să fie de scurtă durată, dar și acest fenomen tranzitor poate induce mecanisme de eliberare a citokinelor proinflamatorii la distanță de focarul primar. Circumstanțele menționate declanșează SIRS.

Tabloul clinic se corelează cu mărimea inoculatului, patogenitatea germeului și capacitatea de apărare a organismului. *Intervalul poate fi de la câteva zile la câteva luni*. Debutul este febril cu frison repetat. Curba termică poate să prezinte diverse aspecte – tipul septic, cu oscilații vespereale mari, dimineața este

subfebrilă, iar peste zi și seara poate să ajungă la 40° C sau mai mult; de tip intermitent, cu variații nesistematizate de la oră la oră, sau de la o zi la alta (febră neregulată), poate fi febră fixată (în platou), mai frecvent, în infecțiile osteoarticulare, empieme pleurale, metastatice etc. Febra și hipotensiunea sunt simptomele cardinale ale șocului septic, dar nu rareori suferința poate fi precedată de manifestări inflamatorii localizate în focarele metastatice – fie o pneumonie hematogenă, cu tuse frecventă, dispnee, uneori junghi toracic, cianoză. Dar mai frecvente sunt emboliile septice cutanate cu aspect pustulos sau trombohemoragic, diseminate pe corp, mai ales la nivelul membrelor (degete, palme și plante, pe fețele ventrale). Alterarea severă a stării generale – cu astenie, stare de rău, cefalee, mialgii, dureri difuze ale spatelui și cefei, grețuri, vome, modificări subtile ale conștiinței – frică, letargie (apatie, astenie generală), agitație psihomotorie, stare de neliniște etc

Examenul obiectiv relevă următoarele semne: tegumentele palide sau teroase (datorită anemiei și / sau vasoconstricției periferice) cu aspect embolic.

Semnele de tip bronhopneumonic – tahipnee, acrocianază, raluri crepitante cu un posibil revărsat pleural;

Manifestări cardiovasculare- tahicardie, tahiaritmie, hipotensiune arterială (cu afectarea celei diastolice din cauza vasodilatației periferice, dar pe parcurs când survine vasoconstricția periferică, tensiunea minimă poate crește).

Se remarcă hepatosplenomegalia, survine oligoanurie cu hematurie microscopică, iar statutul neurologic se caracterizează prin redoarea mușchilor cefei, cu sau fără semne de iritație meningeală avansată, tulburări și asimetrii ale reflexelor osteotendinoase și cutanate, hipotonii, pareze izolate, tulburări encefalice – obnubilare, agitație, delir.

Sindroamele caracteristice în evoluția septicemiei

- Sindromul inflamator febril intens,
- Sindromul circulator hiperkinetic și tahipnee
- Sindromul septic include mai multe condiții de decompensare a unor parametri de echilibru biologic: acidoza metabolică compensată, hipoxemie, oligurie ce tinde spre anurie (sub 500ml/24 ore), afectare cerebrală secundară.

Frecvența sindroamelor definitorii pentru septicemii (după M. Ghiotan)

- sindromul inflamator – 100%,
- sindromul dismetabolic – 100%,
- sindromul respirator – 85%
- sindromul digestiv – 85%,
- sindromul excretor 59%
- sindromul circulator 49%,
- sindromul neuropsihic 30
- sindromul anemic – 29%,
- sindromul hemoragic – 13% .

Criteriile septicemiei

- Prezența focarului de infecție,
- Prezența SIRS (criteriu de eliberare a mediatorilor inflamației în circulație
- Prezența simptomelor și semnelor de afectare poliorganică sau apariția focarelor diseminate (criteriu de generalizare a infecției)

Semnele clinico-paraclinice a sindroamelor septicemiei (după R. Bone, 1990)

Sindromul	Semnele clinico- paraclinice
Bacteriemie	Hemocultură pozitivă
SIRS	Temperatura corporală (>38° C sau < 36° C), tahicardie >90 bătăi/min., dispnee (frecvența respirației > 20/min), leucocitoză < 4 x 10 ⁹ sau >12x10 ⁹ /l, sau mai 0,10% forme imature
Septicemie	SIRS + Hemocultură pozitivă
Septicemie gravă	Septicemie + disfuncții de organ
Șoc septic	Septicemie + disfuncții de organ + hipotensiune arterială

Șocul septic

Șocul septic - o manifestare deosebit de gravă împreună cu sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID), insuficiența multiplă organ – sistemică (MSOF) – este stadiu extrem de grav, critic, cu perturbări majore circulatorii, metabolice din cadrul evoluției șocului septic, cu decompensarea funcțiilor organelor vitale: cardiovasculare, respiratorii, excretorii, hematopoietice, hepatice, cerebrale.

Manifestările clinice ale șocului septic și patogenia lor sunt expuse în tabelul 11.

Tabelul 11

Manifestări speciale ale șocului septic

Manifestări clinice	Cauza , efectul
Hipotensiunea	Eliberarea toxinelor bacteriene, care reduc tonusul vascular și cresc permeabilitatea acestora
Edem pulmonar și sindrom acut de distresă respiratorie	Creșterea permeabilității endoteliului capilarelor alveolare, deteriorarea schimbului de gaze și hipoxie, scăderea perfuziei coronariene ce duc la ischemie miocardică și deteriorarea contractilității, acțiunea nocivă în sânge a metaboliților inflamației și altor mediatori (TNE, IL-6 etc) ce suprimă funcțiile miocardului.
Coagularea intravasculară diseminată	Activarea coagulării de către leziunile endoteliale, endotoxine și complexe imune

Infecția streptococică și în special cu *streptococul* β *hemolitic* din grupul A, în ultimii ani cunoaște o nouă ascensiune. Studiul epidemiologic constată o pandemie mondială cu un spectru de patologii vast, cu forme grave (tab.12) inclusiv cu afectarea profundă și extinsă a țesuturilor moi supranumită "gangrenă streptococică".

Tabelul 12

Maladii provocate de infecția cu *streptococul* β *hemolitic* din grupul A

Forma de afectare	Boala
Superficială	Angină, faringită, impetigo, erizipel
Profundă (invasivă)	Fasciită necrozantă, miozită, pericardită, meningită, pneumonie, peritonită, septicemie,
Mediată de toxina streptococică	Scarlatina, sindromul șocului toxic
Imunopatogenică	Febra reumatică, glomerulonefrita poststreptococică, artrita reactivă, vasculitele

Deosebit de virulente sunt serotipurile M-1 și M-3, depistate în evoluția formelor invazive, ele provoacă infecții severe cu un pronostic rezervat. Letalitatea pacienților cu șoc toxic produs de *Streptococul* β *hemolitic* ajunge până la 80%. Unele explicații ar putea fi: creșterea virulenței acestui microorganism, în special serotipurile menționate, declinul imun al macroorganismului, anume la astfel de agenți care, potrivit statisticelor au fost mai rar răspândiți în ultimele decenii, de asemenea au survenit modificări în structura genetică a microorganismelor,

care le imprimă o agresivitate majoră. Considerăm necesară expunerea tabloului clinic al șocului toxic provocat de acest agent.

Tabloul clinic al șocului toxic provocat de *streptococul* β *hemolitic* serotipurile M-1 și M 3.

- *E caracteristică perioada prodromală, similară unor simptome gripale*
- *dureri intense în extremități,*
- *febră > 38° C,*
- *tulburări de conștiință – obnubilare,*
- *hipotensiune arterială progresivă,*
- *afectare renală, coagulopatii,*
- *sindromul de distresă respiratorie acută,*
- *necroze extinse ale țesuturilor moi,*
- *exantem eritematos cu tendință de descuamare.*

De notat următorul aspect al acestei stări grave: observații clinice au relevat faptul că pacienții cu evoluție gravă a infecției cu *streptococul* β *hemolitic* și dezvoltarea ulterioară a șocului, în debutul bolii, la etapa preclinică, ambulator au administrat AINS pentru simptome de artrită, miozită, traume musculare, flebite. Relația aceasta a fost remarcată de D. Stevens, care a și coroborat aceste particularități. Se presupune, că AINS acționează asupra expresiei ciclooxigenazei, dar pe lângă aceasta, AINS inhibă chemotactismul, fagocitoza, eliberarea de radicali liberi, care dețin un rol major în distrugerea microorganismelor. Aceste presupuneri au fost confirmate experimental. Astfel, administrarea ibuprofenului în prezența endotoxinei streptococice suscită majorarea concentrației serice de IL-6, și în special de TNF α , nivelul căruia crește de 4-10 ori. Aceste citokine dețin un rol decisiv în dezvoltarea șocului.

Diagnosticul se stabilește conform criteriilor clinice, anamneșticului și depistarea germenului incriminat în structurile lezate.

Septicemia amigdaliană

Septicemia amigdaliană (postanginoasă, amigdalita cronică nespecifică) este o patologie gravă, în care amigdalele palatine servesc ca poartă de intrare a infecției în organism. Se dezvoltă în timpul sau după o angină, sau un flegmon periamigdalian, dar este posibilă și în caz de amigdalită cronică. Generalizarea infecției se face pe cale hematogenă, limfogenă sau *per continuitatem*.

Tabloul clinic – debutul bolii este acut cu febră 39 - 40°C, frisoane, stare generală gravă, tegumentele subicterice, cu cianoză a feței. Mai pot fi pneumonii septice (metastatice), tahicardie, sindrom hepatorenal etc.

Semne obiective: cavitatea bucală - limba uscată saburată, faringele – sem-

ne de angină, ganglionii limfatici submandibulari, sternocleidomastoidieni măriți, doli la palpare.

Testele biologice relevă leucocitoză cu neutrofilie, VSH crescut, proteina C reactivă pozitivă și hemocultura pozitivă.

Diagnostic simptoame, semne și sindroame clinice relevante:

- febra septică cu rigor în momentul ascensiunilor termice,
- tahicardie,
- tahipnee,
- anemie
- sindromul inflamator - VSH crescut ($> 100\text{mm/h}$), leucocitoză cu neutrofilie sau leucopenie cu deviere stângă a formulei, fibrinogenemie, proteina C reactivă crescută etc., trombocitoză, dar și trombocitopenie când este o iminență de CID, decompensare a bilanțului azotat, decompensare acido-bazică, dezechilibrări hidroelectrolitice, hipoproteinemie cu disproteinemie severă.

Meningitele

Denumesc inflamație de origine infecțioasă a seroaselor meningiene cu dezvoltarea simptomelor și semnelor de boală generalizată acută, cu evoluție variată.

Etiologia este diversă – virusuri ARN (enterovirusuri, togavirusuri, arenavirusuri, retrovirusuri), virusuri ADN (herpesvirusuri, adenovirusuri), coci Gram-pozitivi, Gram-negativi, bacili Gram-negativi, bacili Gram-pozitivi, micobacterii, fungii, chlamidii, protozoare etc.

Tabloul clinic include manifestări clinice sugestive pentru mai multe sindroame:

- Sindromul infecto – inflamator cu febră, cu / sau fără frisoane, cu mialgii difuze, stare de rău, fatigabilitate, inapetență etc.

- Sindromul de hipertensiune intracraniană - cefalee pronunțată, persistentă, grețuri, vome repetate, incoercibile sau facile, bradicardia relativă – un simptom cu mare valoare orientativă și un semn de importanță majoră pentru diagnostic, fotofobie.

- Sindromul de iritație meningee (dunga meningitică, poziția spontană a bolnavului), sunt specifice manevrele de elongație – redoarea cefei, semnul Brudzinski occipital, semnul Brudzinski contralateral, semnul Kernig I, semnul Kernig II.

- Sindromul encefalic frecvent în meningitele bacteriene și foarte rar în cele virale. Se manifestă prin somnolență, somnolentă, stupoare, vorbire lentă, dezorientare temporospațială, tulburări mnemice, agitație psihomotorie, inconștiență și comă. Se pot instala mono – tetraplegii, de asemenea pot fi fenomene de tip convulsivant. Manifestări de afectare a altor organe și sisteme (limfoame, leucoze, defecte congenitale, SIDA, ciroză, etilism cronic etc.)

Particularități evolutive sunt semnalate la copiii mici, bătrâni și imunocom-

promiși la care predomină lipsa de protecție anti infecții cu semne clinice și paraclinice inexprsive.

Diagnosticul

- Simptomele meningeale,
- puncția lombară cu examinarea lichidului cefalorahidian, prin aprecierea numărului de celule, identificarea agentului infectant,
- și examinarea imunologică sunt hotărâtoare.

Miocardita

Boală inflamatorie acută a miocardului.

Etiologie – infecțioasă (bacteriană, virală, protozoare etc.) tabelul 13, autoimună, prin hipersensibilizare, toxică, medicamentoase, anatomică, actinică.

Agenții ce cauzează miocardite infecțioase

Tabelul 13

Agenți frecvent depistați	Agenți cu răspândire rară
Enterovirusi (Coxsackie A; B; ECHO)	<i>Trichinella spiralis</i>
Virusul Ebstein-Barr	Virusul rabiei și al poliomielitei
Citomegalovirus	<i>Trypanosoma cruzi</i>
Virusul imunodeficienței umane (HIV)	(Boala Chagas)
<i>Borrelia burgdorferi</i> (boala Lyme)	
<i>Toxoplasma gondii</i>	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	

Miocardita apare pe fundalul unei infecții acute sau imediat după aceasta.

Tabloul clinic variază în dependență de etiologie, comorbidități, vârsta pacientului (de regulă sub 40 ani) etc. Simptomele clinice apar după o infecție suportată și se manifestă cu cardialgii gen pericarditic, pleuropericarditic, constrictive, rareori sub formă de accese, independente de efortul fizic (60-82%), palpitații (20-48%), dispnee (80%), cu febră sau subfebrilitate (35-55%), mialgii, curbatură, edeme (denotă inflamația difuză cu dereglări severe ale contractilității miocardului), cefalee, semne de afectare respiratorie, slăbiciuni, mai pot fi artralgii, rareori artrite.

Semne clinice: în formele grav- evolutive se poate aprecia ortopnee, cianoză, turgescență jugulară, edeme ale membrelor inferioare, tahicardie sinusală, disproporțională gradului de temperatură, sau suscitată de efort minim, dar pot fi, rareori, și bradiaritmii inexplicabile; la percuție se determină limite cardiace extinse pe toate liniile de percepție, auscultativ - zgomote cardiace asurzite și egale, zgomotul III proeminent, ritm de galop, suflu sistolic ușor, frecături pe-

ricardice sau pleuropericardice, pulsul este de amplitudine mică; hipotensiune arterială, în special declin sistolic; uneori la pacienții cu miocardită virală și sindrom algic pronunțat la debutul maladiei se înregistrează creșterea moderată și neprelungită a tensiunii arteriale (1-2 zile se poate determina 145/90 mm Hg). Cauzele HTA tranzitorii sunt incerte. Sunt posibile implicări ale regiunii diencefalice și semne de insuficiență cardiacă progresivă. De asemenea pot fi semne de afectare a rinichilor – nefrită cu proteinurie, a ficatului, splinei - sindrom hepatolienal, meningite, pleurodinie. O caracteristică distinctă a miocarditei infecto-alergice este necorelarea dintre datele clinice, evidente de afectare a cordului și testele sangvine care sunt normale sau modificate nesemnificativ.

Diagnostic

Teste de laborator: leucocitoză, VSH accelerat, proteina C reactivă pozitivă, enzimele serice de origine miocardică (creatinfosfokinaza, lactatdehidrogenaza, aspartataminotransferaza) pot fi crescute. Procesul inflamator poate fi gradat în conformitate cu rezultatele testelor biologice (Tab.14).

Tabelul 14

Severitatea procesului inflamator în corelație cu indicii testelor de laborator

Gradul	Leucocite, (10 ⁹ /l)*	VSH, mm/h	PCR	Fibrinogen, g/l	Seromucoizi, un.	α2 globuline, %	γ globuline, %
I	10-12	<20	+	<5	<0,3	<11,5	<21
II	12-15	20-40	++	5-9	0,3-0,6	11,5-17	21-23
III	>15	>40	+++(+)	>9	>0,6	>17	>23

* Testele biologice ce atestă inflamația nu rareori sunt nemodificate.

- Titrele anticorpilor virali pot fi crescuți.
- markerii serici cei mai specifici și mai timpurii sunt troponinele cardiace-specifice: troponina T (cTnT) și troponina G(cTnG)
- este pozitivă reacția de inhibare a migrării leucocitelor;
- Investigații instrumentale: - Radiografia toracelui – dimensiuni cardiace crescute, (în dependență de stadiul bolii și virulența germeului cauzal), indicele cardiotoracic (ICT) >50% semne de hipertensiune pulmonară venoasă și edem interstițial sau alveolar;
- Studiarea hemodinamicii centrale relevă: creșterea minut -volumului; sporirea indicelui de șoc; încetinirea vitezei de flux în circuitul mic și

magistral.

● ECG- reprezintă o metoda curentă de diagnostic în miocardite, dar modificările relevate sunt nespecifice și tranzitorii (evoluție rapidă), viciu nu se formează. Cele mai frecvente modificări - semne de importanță specială, atestând afectarea țesutului specific demonstrează schimbările segmentului ST, dar și unda T, subdenivelarea ST, în special în derivațiile precordiale stânga, uneori supradenivelarea tranzitorie a ST, mai ales în miopericardită - unde T aplatizate, inversate sau cu aspect "pseudocoronarian". Mai pot fi remarcate în diverse cazuri - unda Q. Când miocardita evoluează benign, complexul QRS se schimbă neesențial. În cazurile mai grave se atestă: lărgirea complexului QRS; diminuarea voltajului; ascuțirea sau scindarea undelor sale; formarea blocurilor de ram al fasciculului Hiss. Tulburări de ritm: Deseori tahicardie sinusală persistentă, aritmie fibrilară, extrasistolie atrială și / sau ventriculară, tahiaritmii paroxistice. Dereglarea conductibilității atrio-ventriculare: bloc A-V de gradul I, bloc complet A-V, bloc al pediculilor fasciculului His. Proba cu Kaliu este negativă.

Nu rareori tulburările paroxistice ale ritmului și conductibilității specifică unica manifestare a suferinței.

- Ecocardiografia- dilatarea diferitor sectoare ale inimii; hipochinezia miocardului, mai frecvent dufuză; diminuarea fracției reziduale.
- Explorarea cu radionuclizi - Gallium 67.
- Biopsia endomiocardială -arată inflamație acută.

Endocardită infecțioasă

Endocardita infecțioasă (boala Jaccoud-Osler) este o infecție a endocardului sau endotelului vascular. Suferința mai este denumită și septicemie terapeutică. Boala poate ocazional surveni ca o infecție acută, fulminantă, dar mai frecvent are tendință spre o evoluție insidioasă și este numită endocardită infecțioasă subacută.

Etiologia *Streptococul viridans* și stafilococul sunt factori cauzali în peste 75% cazuri, fungii - până la 4 % cazuri, infecții mixte se intrică în 25 %.

Tabloul clinic

Boala poate debuta acut, subacut în contextul complicațiilor sistemice severe (embolii cerebrale, retiniene, infarcte splenice sau renale).

Debut acut cu febră 39 - 40° C, frisoane, transpirații, artralгии, mialгии, stare de rău etc. este remarcat rareori.

Debut subacut al endocarditei bacteriene se manifestă cu febră sau subfebrilitate (> 37,5 °C), remarcată la 68,5 - 100% din cazuri, sudorări nocturne,

scădere ponderală, slăbiciuni și simptome de insuficiența cardiacă și /sau embolism (cerebral, retinian etc.). Pentru endocardita infecțioasă subacută, provocată de streptococ, febra este de 37,8 – 38,3 °C și are următoarele caracteristici: variaza de la stare de subfebrilitate periodică care poate surveni la orice oră, până la febră înaltă permanentă. În debutul bolii temperatura subfebrilă se poate manifesta îndelung de caracter ondulant, poate crește numai pe câteva zile, simulând infecții respiratorii acute sau acutizarea unei infecții cronice, uneori survine rigorul cu creșterea temperaturii până la 38– 39 °C.

Pentru endocardita provocată de stafilococ debutul este acut, cu frison și febră până la 39 – 40 °C, care poate persista săptămâni, asemeni celei hectice. Transpirațiile sunt profuze, bolnavii fiind nevoiți să-și schimbe de mai multe ori pe noapte lenjeria. La persoane cu glomerulonefrită difuză și insuficiență renală, la cei cu valvulopatii reumatismale și insuficiență cardiacă, care dezvoltă o endocardită subacută, la vârstnici și bătrâni temperatura rareori crește semnificativ, efectuând, însă, termometrii la fiecare trei ore se poate surprinde o subfebrilitate aparentă în orele serii.

Febra este unul din semnele constante și esențiale ale endocarditei infecțioase, iar când lipsește (5 – 10%), trebuie cercetată cu atenție și certificată prin termometrie la fiecare trei ore. Bolnavul anergic, cu insuficiență cardiacă gravă sau insuficiență renală poate fi afebril. La bătrâni este posibilă forma non – infectivă. Hiperpirexia de 40-41 °C, însoțită de rigor cu transpirații profuze relevă o evoluție acută și mai severă. În perioada febrilă se asociază și cefaleea, care nu rareori este unica plângere a pacientului. În cazul evoluției cu gravitate medie febra este constantă, remitentă sau iregulată, poate alterna cu subfebrilitate și durează 1 – 2 săptămâni, având o particularitate specială – poate apărea spontan la orice oră din zi sau noapte. Un sindrom precoce este anemia cu slăbiciuni generale și oboseală la efort minim, cefalee, curbatură, tuse, dureri toracice, hemoptizii, artralgiile cu tumefieri articulare, lombalgii, simptome și semne de afectare renală, vome, diaree, anorexie și pierdere ponderală. Frecvența simptomelor este prezentată în tab. 15. Poate fi prezentă o stare de hipercoagulare + cașexie, tromboză și embolizare.

Două maxime necesită memorizate când suspectăm o endocardită infecțioasă:

1. *"O febră neexplicată mai mult de o săptămână sau zece zile, la un pacient cu suflu cardiac semnificativ, ar trebui să ne dirijeze spre un diagnostic prezumptiv de endocardită infecțioasă".*

[Gh.Friedberg, 1966]

2. *"Orice purtător al unui suflu cardiac organic și al unei febre neexplicate trebuie, până la proba contrarie, să fie considerat ca atins de endocardită infecțioasă".*

[„ Brounstat și colab., 1972].

Tabelul 15.

Manifestările clinice ale endocarditei bacteriene
(după Kumar & Clark, 1999)

Simptome	% (aproximate)
	<i>Manifestări generale</i>
Astenizare / stare de rău	95
Hipocratism digital (tardiv)	10
	<i>Cardiace</i>
Suflu	90
Insuficiență cardiacă	50
Artralгии	25
Febră	90
	<i>Leziuni tegumentare</i>
Noduli Osler	15
Hemoragii în flamă	10
Leziuni Janeway	5
Peteșii	50
Ochi - pete roth	5
Hemoragii conjunctivale în așchie	Rare
Splenomegalie	40
	<i>Neurologice</i>
Embolii cerebrale	20
Anevrism micotic	10
	<i>Renale</i>
Hematurie	70
Insuficiență renală	10-15

Diagnosticul endocarditei infecțioase impune o serie de dificultăți, dar sunt importante unele reperi :

- anamnezic de afecțiune cardiacă - valvulopatii congenitale sau dobândite, proteze valvulare, prolaps mitral cu regurgitare, tratament chirurgical
- Testele de laborator:
 - Hemoleucograma- anemie micro / normocitară, normocromă, leucocitoză polimorfonucleară, ocazional trombocitopenie, VSH crescută la majoritatea pacienților (95-100%), dar poate rămâne normală pe fond insuficiență cardiacă și renală.
 - Testele funcționale hepatice sunt frecvent modificate, cu o creștere semnificativă a fosfatazei alcaline serice

- Imunoglobulinele serice sunt crescute;
- Complementul total și C3 sunt în descreștere, deoarece se formează complexe imunocirculante, prezente la peste 70% din suferinzi.
- Analiza urinei – proteinurie și microhematuria sunt prezente
- Hemocultura – este pozitivă în peste ¾ din cazuri. Șapte seturi de probe sunt de regulă, prelevate și cultivate pe medii speciale pentru organisme aerobe și anaerobe. Tehnici speciale de creștere sunt necesare pentru organismele noncomune (*Brucella*, *histoplasma*).
- Teste serologice sunt necesare pentru cazurile când sunt incriminate *Coxiella* și *Chlamydia*, pot de asemenea fi necesare pentru *Candida* și *Brucella*.
- Investigații imagistice – ecografia (în particular se folosește abordarea transesofagiană) pentru a vizualiza vegetațiile. În 20% din cazuri vegetațiile pot fi omise
- Radiografia toracelui atestă semne ale insuficienței cardiace sau embolii în caz de endocardită a părții drepte.
- ECG – semne ale infarctului de miocard (embolii) sau defecte de conducere cardiacă.

Deoarece endocardita bacteriană este deseori dificil de stabilit, au fost elaborate criterii de facilitarea diagnosticului (tab.16).

Labelul 16

Criteriile clinice ale endocarditei infecțioase

Criterii majore

- Hemoculturi pozitive de endocardită infecțioasă. Microorganism tipic pentru endocardită infecțioasă în două culturi separate: *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, Grupul HASEK sau *Staphylococcus aureus* dobândit ambulator sau enterococ, în absența unui focar primar sau
- Hemoculturi pozitive persistente, cu microorganisme obișnuite endocarditei infecțioase, din
 - (I) Hemoculturi pozitive luate la distanțe de 12 ore, sau
 - (II) Toate din trei sau majoritatea din patru sau mai multe hemoculturi separate, prima și ultima recoltate la mai puțin de o oră.
- Evidența afectării endocardice, Ecocardiogramă pozitivă pentru endocardita infecțioasă
 - (I) Masă intracardiacă oscilantă pe valve sau structurile de suport sau în calea jetului regurgitant, sau pe materialele implantate, în absența unei alternative anatomice sau
 - (II) Abcese sau
 - (III) Dehiscente parțiale ale protezelor valvulare sau
- Regurgități valvulare noi (accentuarea sau schimbarea unui suflu preexistent nu sunt suficiente).

Criterii minore

- Predispoziție: condiții cardiace predispozante sau administrarea intravenoasă de droguri.
- Febră: 38°C
- Fenomene vasculare: embolii atriale majore, infarcte pulmonare septice, aneurisme micotice, hemoragii intracraniene, hemoragii conjunctivale, leziuni Janeway
- Fenomene imune: glomerulonefrită, noduli Osler, pete Roth, factor reumatoid
- Evidențe microbiologice: hemoculturi pozitive dar neîntrunind criteriile majore de mai sus, sau evidențe serologice de infecții cu organisme care pot determina endocardita infecțioasă
- Ecocardiogramă : elemente sugestive de endocardită infecțioasă, dar neindeplinind criteriile majore relevate anterior.

Sunt cunoscute mai multe principii de recunoaștere a acestei suferințe grave

Cele mai recunoscute sunt criteriile von Reyn și Durake, elaborate în Duke Endocarditis Service.

Criterii de diagnostic a endocarditei

(după Duke Endocarditis Service, 1992)

Endocardită infecțioasă definită (indubitabilă)• *Criterii patologice.*

- Microorganisme: evidențiate prin culturi sau confirmate histologic în vegetațiile din cord, sau în emboli sau în abcesele intracardiace;
- Semne patologice – prezența vegetațiilor sau a abceselor intracardiace, confirmate histologic ca fiind endocardită activă.

• *Criterii clinice (expuse în tabelul 16)*

- 2 criterii majore, sau
- 1 criteriu major și 3 criterii minore sau
- 5 criterii minore.

Endocardită infecțioasă prezumptivă: semne sugestive endocarditei infecțioase, insuficiente pentru diagnosticul cert de endocardită infecțioasă, dar nici pentru a-l respinge.

Endocardită infecțioasă – respinsă.

- Existența unui diagnostic alternativ ferm pentru manifestările ce simulează endocardita sau
- Rezolvarea manifestărilor de endocardită cu o terapie antibiotică de mai puțin de 4 zile sau
- Absența leziunilor patologice de endocardită în prize chirurgicale sau necropsic, după o terapie cu antibiotice de mai puțin de 4 zile.

Criteriile Von Reyn (1981)

Endocardita infecțioasă definită – semne certe de endocardită infecțioasă obținute în urma tratamentului chirurgical sau autopsiei, sau confirmare bacteriologică (colorație Gram sau culturi) de microorganisme cu vegetații pe valve sau pe embolii periferici.

Endocardita infecțioasă probabilă

A. Hemocultură constant pozitivă plus unul din următoarele semne:

1. Suflu nou de regurgitare,
2. Boli cardiace ce predispun și fenomene vasculare.

B. Hemocultură negativă sau periodic pozitivă plus următoarele semne:

1. Febră,
2. Suflu nou de regurgitare,
3. Fenomene vasculare.

Endocardita infecțioasă posibilă (prezumptivă)

A. Hemocultură constant pozitivă plus unul din următoarele semne:

1. Afecțiune cardiacă predispozantă
2. Fenomene vasculare

B. Hemocultură negativă sau periodic pozitivă plus următoarele 3 simptome:

1. Febră
2. Suflu de regurgitare
3. Fenomene vasculare

C. Numai pentru cazurile, provocate de *Streptococcus aureus* cu minimum două hemoculturi pozitive, lipsind o altă sursă extracardiacă de bacteriemie și febră.

Endocardită infecțioasă exclusă

A. Endocardita infecțioasă puțin probabilă, posibil e o altă boală

B. Endocardită infecțioasă posibilă, se indică antibioterapie

C. Endocardită infecțioasă cu hemocultură negativă, este diagnosticată clinic, dar exclusă la autopsie.

Se aplică pe scară largă criteriile elaborate de T. Vinogradova (1998).

Criteriile T. Vinogradova (1998)

Semne clinice majore:

1. Febra
2. Suflu de regurgitare
3. Splenomegalie
4. Vasculită

Semne auxiliare:

1. Glomerulonefrită

2. Tromboembolii

Semne paraclinice:

1. Confirmare ecografică

2. Teste de laborator:

hemocultură pozitivă și/sau

anemie și/sau VSH accelerat

Emiterea diagnosticului presupune:

Pentru endocardita infecțioasă probabilă – 2 criterii majore + 1 auxiliar sau 2 criterii majore + 1 criteriu paraclinic cu prezența obligatorie a suflului de regurgitare în toate variantele.

Pentru endocardita infecțioasă certă - 2 criterii majore + 2 criterii paraclinice cu prezența obligatorie a suflului de regurgitare.

Infecții provocate de Micobacterii***Tuberculoza***

Tuberculoza pulmonară comună constituie 90% din totalul îmbolnăvirilor de tuberculoză.

Debutul bolii poate fi latent – 20%, insidios – 40%, acut hemoptoc – 20%, gripal – 10-20%, pneumonic – 5%.

Tabloul clinic Simptomele sunt mai frecvent modeste, dacă pacientul se adresează în debutul suferinței, dar, evoluând boala devine evidentă cu semne de intoxicație marcate. Simptome relevante:

- tusea cu durată de peste trei săptămâni și pentru care nu s-a demonstrat o altă cauză;
- durerea toracică surdă, cu o arie topografică fixă sau difuză
- deficit ponderal depășind 10%
- subfebrilitate vesperală sau febră de cauză nedeterminată cu transpirații nocturne sau la efort minim.
- Keratoconjunctivită flictenară (ochi roșu, înlăcrimat unilateral)
- Prezența unui eritem nodos sau polimorf
- Sindrom astenovegetativ - indispoziție, astenie, fatigabilitate, inapetență,
- Amenoree nejustificată
- Hemoptizie.

Semnele fizice, adeseori absente și frecvent discrete, ce pot fi constatate: pa-loare, subfebrilitate sau diverse tipuri de febră, rareori cașexie. Obiectiv: raluri crepitante după tuse în zona superioară și dorsală a toracelui, raluri bronșice sau wheezing localizat.

Diagnosticul

- Simptome și semne clinice relevatoare
- Examenul radiologic este de o importanță specială, la constatarea unor

modificări se efectuează :

- examenul bacteriologic al sputei,
- testele tuberculice.

Tuberculoza miliară :

- nodulii se depistează la radiografia pulmonară, pe fundul de ochi,
- în organele cavitate prin examinare endoscopică.
- În stadiile acute este prezentă meningita.
- În tuberculoza miliară probele sunt negative, micobacteriile fiind depistate în sânge.

Tuberculoza extrapulmonară

Tuberculoza sistemului nervos central

Tuberculoza sistemului nervos central – prin diseminare hematogenă.

Tabloul clinic. Meningită tuberculoasă, cu debut insidios (câteva săptămâni) sau subacut cu febră, cefalee, fotofobie, redoare cefalică, letargie, stare confuză, eventuale semne neurologice de focar, paralizie de nervi cranieni sau de encefalită. În cazul debutului subacut evoluează similar meningitelor bacteriene sau aseptice.

Diagnosticul

- Examenul lichidului cefalorahidian,
- detectarea antigenilor specifici prin tehnica ELISA, sau cu particule latex;
- Detectarea secvențelor specifice de ADN microbial – prin reacția polimerizării în lanț (PCR – polymerase chain reaction);
- Spectrografia sau spectrometria lichidului paucicelular – cefalorahidian, pentru depistarea acidului tuberculostearic.
- Testul tuberculic (cu 2 sau 10 U.I.PPD)
- Radiografia toracelui.

Tuberculomul cerebral

Tabloul clinic de tipul tumorei cerebrale cu semne de hipertensiune intracraniană, convulsii focale, deficite neurologice focale.

Diagnosticul

- TC,
- RMN.

Tuberculoza ganglionară (periferică) este cea mai frecventă manifestare extratoracică, ganglionii cervicali fiind cel mai frecvent interesați. Prin infectare limfohematogenă se afectează ganglionii mediastinali, hilari, intrapulmonari, axilari, ahiliali.

Cu o atenție deosebită trebuie examinate persoanele HIV infectate, deoarece se poate asocia tuberculoza ganglionilor limfatici.

Diagnosticul

- examen fizic deosebit de minuțios cu palparea ganglionilor limfatici,

care prezintă următoarele caracteristici – sunt nedureroși, fluctuenți, pot conflua și fistuliza. Canalele fistulare pot secreta timp îndelungat

- identificarea bacilului în secretul fistular
- examenul histopatologic al biopsiei ganglionare.
- Examen bacteriologic al biopsiei ganglionare.

Tuberculoza uro- genitală

Tabloul clinic Simptomatologia - deosebit de discretă cu o subfebrilitate, rareori, observată de pacient, din care cauză este ignorată, până la momentul când are loc o infecțare secundară a rinichiului sau a altor organe ale aparatului urinar cu manifestări disurice (cistită) și dureri lombare.

Diagnosticul

- examenul de urină: hematurie, albuminurie și piurie (important este că aceste fenomene sunt simultane cu negativitatea uroculturilor), reacție acidă.
- urografia intravenoasă
- urocultura pentru BC repetată de câteva ori consecutiv (câteva zile) .

Tuberculoza genitală (prostată, veziculele seminale, epididimul)

Tabloul clinic la bărbați - este dominat de simptomele inflamației acute ale organului lezat, ulterior cu apariția nodulilor duri, sau a fenomenelor de obstrucție canaliculară febră sau subfebrilitate.

Diagnosticul

- urocultura,
- biopsia sau puncția cu analiza fluidului.

Tabloul clinic la femei salpingita tuberculoasă evoluează cu peritonită locală, subfebrilitate, dar inițial este dominată de simptome și semne de inflamații cronice ale organelor genitale, cu o sterilitate ulterioară.

Diagnosticul

- biopsie de endometru cu examen histologic,
- depistarea bacililor în sângele menstrual.

Tuberculoza osteoarticulară

Tuberculoza osteoarticulară – calea de pătrundere de obicei este hematogenă. Afectează orice parte a scheletului. Cel mai frecvent afectată este coloana vertebrală (30- 50%), segmentul dorsolombar, apoi șoldurile, genunchii , glezna.

Tabloul clinic este discret, cu diagnostic dificil. Caracteristice sunt durerea locală, cu ameliorare la repaos , subfebrilitatea, scăderea ponderală; semnele de compresie medulară sau radiculară, ce revin frecvent, trebuie să fie motive de alarmă. Pot apărea abcese reci, deformări ale coloanei.

Diagnosticul

- radiografia arată modificări ale corpurilor vertebrale (leziunile cuprind corpul vertebral, discul, cu extindere spre vertebre adiacente, îngustarea spațiului intervertebral, erodarea platourilor vertebrale, destrucție, colaps vertebral, abcese reci paravertebrale, osteoporoză cu eroziuni subcondrale, diminuarea spațiului articular).
- Diagnosticul de certitudine se stabilește luând în considerație clinica, tabloul radiologic,
- testul tuberculinic,
- bacteriologia fluidelor acumulate,
- modificările depistate la examenul TC,
- RMN.

Tuberculoza aparatului digestiv

Tuberculoza intestinală – cu cale de pătrundere prin cavitatea bucală (mucoasa gingivală, faringe, amigdale, plăcile Peyer)

Tabloul clinic este unul nespecific – cu simptome constituționale, febră sau subfebrilitate periodic, inapetență, deficit ponderal, dureri abdominale, diaree alternată cu constipații, sângerări, fistule, mase tumorale.

Diagnosticul este dificil și numai prin laparotomie sau patomorfologic, uneori postmortem.

Tuberculoza peritoneală – calea de pătrundere este hematogenă sau o sursă locală.

Tabloul clinic – subfebrilitate sau febră, inapetență, deficit ponderal, mase tumorale abdominale. Mai poate evolua cu ascită “nedureroasă”.

Diagnosticul

- puncție cu biopsie și examinare citologică,
- laparoscopie,
- laparotomie,
- paracenteză.

SINDROMUL DE IMUNODEFICIENȚĂ SECUNDARĂ

Este o deteriorare a sistemului imun, care se dezvoltă în perioada postnatală târzie sau la adulți și se caracterizează prin boli cronice infecto – inflamatorii cu evoluție torpidă, rebele la tratamentul standard

Clasificarea imunodeficienței secundare (după Belousov)

I. După perioada de apariție

1. Antenatală (sindrom Di – Giorgi non-ereditar)
2. Perinatală (neutropenia nou-născuților sau boala hemolitică a nou-născuților)
3. Postnatală – imunodeficiențe achiziționate

II. După etiologie

1. Boli produse de protozoare și helminți: malarie, tripanosomiază, toxoplasmoză, leishmanioză, șistosomiază, trichineloză etc.
2. Infecții bacteriene: pneumococice, stafilococice, meningococice, tuberculoza, sifilisul, lepra etc.
3. Infecții virale : rujeolă, rubeolă, gripa, parotidita epidemică, varicela, hepatita virală, congenitale (citomegalovirus, rubeola, panencefalita sclerozantă subacută)
4. Nutriționale: cașexie, malabsorbție, excese alimentare, obezitate, avitaminoze, deficit de microelemente etc.
5. Intervenții chirurgicale și anestezie;
6. Pierderi proteice (boli renale, tubulodigestive etc.)
7. Boli metabolice: diabet zaharat etc.
8. Neoplasme
9. Combustii
10. Cronicizarea afecțiunilor pulmonare, cardiace, digestive, urogenitale etc.
11. Stresurile
12. Vârsta : vârstnicii, copiii mici, copii cu consolidarea tardivă a sistemului imun – “start imunologic încetinit”
13. Radiația ionizantă
14. Imunodeficiențele induse de medicamente (antibiotice, nitrofurani, citostatice, antimetabolite, corticosteroizi)

III. După formă

1. Forma compensată - se manifestă printr-o sensibilitate crescută la infecții. Manifestări clinice: viroze acute frecvente, pneumonii, piodermii, susceptibilitate crescută la infecții infantile.
2. Forma subcompensată – se manifestă prin cronicizarea proceselor infecțioase. Manifestări clinice: bronșite cronice, pneumonii, pielonefrite, colecistite.
3. Forma decompensată - se manifestă prin infecții generalizate, induse de organisme saprofit /convențional patogene, neoplasme, de exemplu – SIDA.

INFECȚII INDUSE DE VIRUȘI

Virurile provoacă boli care, de regulă, evoluează cu tablou clinic caracteristic, dar nu rareori simptomele evolutive sunt modeste (în corelație cu starea sistemului imun al gazdei), manifestându-se cu febră sau subfebrilitate episodică de durată, astenie, fatigabilitate, acestea fiind prezente sunt deranjante atât pentru pacient cât și pentru medic în aspect de diagnostic și tratament. O problemă aparte prezintă pacienții cu afecțiuni cronice care pe parcursul vieții pot contracta infecții virale ce agravează starea suferindului, modificând tabloul clinic (de regulă, agravându-l). Din aceste considerente e necesară cunoașterea particularităților evolutive ale unor infecții virale, ce pot surveni și evolua ca suprainfecții la pacienții terapeutici.

Virusuri ADN

Citomegalovirus,
Ebstein Barr virus ,
Human parvovirus B 19

Infecția cu Citomegalovirus (CMV)

Infecția cu Citomegalovirus (CMV) – este foarte răspândită, cu efecte profunde în postura de infecție oportună la imunocompromiși (pacienții cu SIDA în proporție de 90% sunt infectați cu CMV, ca și recipienții de măduvă osoasă, la cei cu transplant de organe etc.). Peste 50% din populația adultă au evidențe serologice ce confirmă o infecție latentă cu CMV. Ca toți herpesvirusii, virusul persistă toată viața ca o infecție latentă, unde ADN liber este situat extracromozomial în nucleii celulari ai endoteliului peretelui arterial și în limfocitele T.

Căile de răspândire: prin sărut, raporturi sexuale, transfuzii de sânge și transplacentar.

Tabloul clinic În general infecția este asimptomatică sau cu simptome minime la adulții anterior sănătoși. Dar în unele cazuri survine febra, cefalea, fatigabilitatea, dureri în gât cu peteșii palatine, limfadenopatie cervicală, hepatită cu hepatomegalie și icter, splenomegalie. La pacienții imunocompromiși infecția are o evoluție severă, cu implicare poliorganică (encefalită, retinită, pneumonită, afectarea difuză a tractului gastrointestinal) și un sfârșit fatal.

Diagnosticul

- Hemoleucograma atestă anemie hemolitică, limfocitoză cu limfocite atipice, trombocitopenie;
- reacția Paul-Bunnell pentru detectarea anticorpilor este negativă.
- Testele serologice identifică o infecție latentă - IgG sau o primoinfecție - IgM.

- Virusul poate fi detectat histologic în țesuturi prin prezența incluziunilor caracteristice intranucleare sub aspect de “ochi de bufniță” și prin imuno-fluorescență directă.
- Reacția polimerizării în lanț (RCP), folosește la detectarea CMV în sânge și în alte fluide corporale.
- Examenul radiologic al craniului relevă calcifiere periventriculară – afectarea SNC.

Infecția cu virusul Ebstein – Barr (EBV)

Infecția cu virusul Ebstein – Barr (EBV) este o boală febrilă acută, denumită mononucleoză infecțioasă sau febră glandulară, care survine la adolescenți și adulții tineri.

Căile de răspândire - EBV se transmite prin salivă și prin pulverizare.

Tabloul clinic – febră, cefalee, astenie, fatigabilitate, dureri în gât, peteșii palatine, rash macular tranzitoriu; limfadenopatie cervicală, în special a nodurilor cervicali posteriori, splenomegalie, hepatita este, de regulă, ușoară, rareori pot evolua complicații ca miocardita, meningita, encefalita, adenita mezenterică și ruptura de splină. Lichen oral – angajat pe fețele laterale ale limbii sau pe mucoasa bucală, de culoare pală, cu relief brăzdat, de regulă asimptomatică, iar pacienții o semnalează ca fiind inestetică și ocazional sensibilă. Această leziune este un indiciu major de imunosupresie pronunțată și impune în primul rând de a exclude infecția HIV, dar și alte condiții ce produc imunosupresie. O parte din pacienți rămân cu un sindrom astenodepresiv pentru câteva luni după infecție. Reactivarea virusului latent este puțin probabilă la persoane anterior sănătoase, deși este certă la cele imunocompromise. Ca urmarea infecției, virusul rămâne în stare latentă în limfocitele B. S-a remarcat că infecția virală are o evoluție severă și sfârșit fatal, rezultând în sindromul imunoproliferativ X cuplat, ce afectează persoane tinere în special de sex masculin. Cei ce supraviețuiesc prezintă un risc crescut de a face hipogamaglobulinemie și / sau limfom.

Diagnosticul infecția cu EBV trebuie suspectată când în hemoleucogramă sunt prezente celule mononucleare atipice (celule glandulare de febră);

Probe de laborator

- Reacția Paul – Bunnell pozitivă confirmă infecția cu EBV în a doua săptămână de evoluție.
- Reacția de aglutinare a eritrocitelor de oaie, care detectă anticorpi heterofili IgM; reacție fals pozitivă poate fi și în alte afecțiuni – hepatita virală, b.Hodgkin, leucemia acută.
- Testul Monospot (test screening) este sensibil și ușor de efectuat. Anticorpul IgM specifici ai EBV depistați indică o infecție recentă cu virus.

Parvovirusul uman B 19 (PV -B19)

Parvovirusul uman B 19 produce eritem infecțios (boala a cincea), o infecție obișnuită la elevi, dar nu rareori observată și la adulți. La copii eritemul este plasat pe față. La adulți boala se manifestă printr-o artropatie, la gravide ascită și moartea fătului. Induce câteva sindroame importante , care împreună pot fi semnalate în LES (PV - 19 poate simula clinica LES) și alte boli sistemice.

Tabloul clinic PV B -19 poate simula tabloul clinic al LES cu febră, limfadenopatie, anemie, trombocitopenie, afectare renală, în lipsa anticorpilor anti-nucleari, anticorpi la ADN, ceea ce trebuie să pună în gardă clinicianul, care va investiga pacientul pentru PV B-19.

Precum menționasem anterior, PV - B 19 este agentul eritemului infecțios, care se întâlnește în primul rând la copii de 4 - 15 ani. Perioada de incubație este de 4 - 7 zile. Stadiul prodromal se traduce cu febră, cefalee, stare de rău, mialgii, simptome respiratorii, grețuri, dureri abdominale, care sunt tranzitorii, exantem cu eritem pe obraji, exantem maculopapulos eritematos pe membre și mai rar pe trunchi, de formă anulară, uneori pot fi pe palme, plante. Erupțiile se păstrează timp de 1-2 săptămâni, dar pot recidiva după insolație, o încălzire excesivă sau alți stimuli. La adulți erupțiile sunt mai puțin tipice, fața este implicată în 50% la femei și 35% la bărbați. PV B-19 mai frecvent provoacă erupții de trei tipuri: eritem maculopapulos, mai rar exantem macular și purpură, inclusiv purpură vasculară, trombocitopenică, și forme netrombocitopenice avasculare de tipul " în mănuși", " în șosete". Alte manifestări sunt mai rare: livedo reticularis generalizat, erupții generalizate, erupții lupice, sindromul Kawasaki.

Artralgiile și / sau artritele pot fi concomitente sau succedă erupțiile. Artropatia est mai frecventă la femei - 60%, la bărbați - 30% și poate evolua fără semne auxiliare. Afectarea articulară este, de regulă, simetrică, poliarticulară, implică articulațiile proximale interfalangiene, metacarpofalangiene și simultan genunchii, articulațiile radiocarpale și talocrurale. La copii artropatia nu este caracteristică, face mai puțin de 10% din cazuri, afectarea articulară fiind asimetrică, mai frecvent sunt prinși genunchii, cu regresie timp de o lună. La 1/3 din pacienți manifestările articulare se mențin câteva luni, în special la purtătorii de HLA - DR4.

Diagnosticul Testele de laborator includ:

- anticorpi IgM ce atestă prezența infecției cronice cu PV B - 19
- Ig G, pentru VP - 1 și VP - 2 antigeni,
- ADN - B 19 prin RLP (reacția polimerizării în lanț) în măduva osoasă și în splină.
- anemie rezultată din eritropoeză întreruptă, cu număr scăzut de reticulocite, mai pronunțat în stadiul prodromal, când poate de asemenea fi o neutropenie, trombocitopenie.
- Lipsa factorului antinuclear,

- Anticorpul antiADN, impune investigații pentru PV B 19 și excluderea LES, chiar dacă este prezentă clinica LES.
- Nu rareori sunt crescute VSH,
- Transaminazele hepatice.
- Se observă scăderea nivelului complementului
- Apariția de diverși autoanticorpi (factorul antinuclear, anticorpi pentru ADN dublu catenar, anticorpi pentru limfocite, factorul reumatoid etc).

Virusul infectează celulele eritropoetice precursorare, cu dezvoltarea unei anemii în special la pacienții imunocompromiși, iar la pacienții cu particularități hematologice poate surveni o criza aplastică. Criza aplastică poate surveni și la pacienții cu hemoliză cronică. La subiecții imunocompromiși infecțiile se pot croniciza și evolua cu anemie permanentă, din cauza imposibilității sistemului imun de a sintetiza anticorpi ce ar neutraliza virusul. Anemia frecvent se asociază cu trombocitopenie și neutropenie. Anemia provocată de infecția persistentă cu PV-B19 este, de regulă, severă și poate trece în criză aplastică.

Este importantă diferențierea foarte atentă cu LES, artrita reumatoidă, deoarece această infecție poate evolua de sine stătător, dar se poate derula și pe fondul unor suferințe autoimune, inclusiv cele menționate.

Togavirusurile

Febra Dengue

Febra Dengue este o infecție virală artropodă, cauzată de un flavivirus. Omul se infectează prin înțepătura unui moskit *A.aegypti*.

Tabloul clinic Perioada de incubație durează 5-6 zile. De obicei infecția este asimptomatică sau ușoară.

Evoluează sub două forme clinice: Febra Dengue clasică cu debut acut: febră, astenie, slăbiciune, cefalee, "flash" facial (hiperemic), dureri retrobulbare care se intensifică la mișcarea globilor și leziuni conjunctivale; dureri de spate severe, care sunt un simptom proeminent. Pot fi prezente limfadenopatie, peteșii pe palatul moale și rash tegumentar. Rashul este tranzitor și morbiliform, apare pe membre și se extinde pe corp, cu descuamări pe parcurs. Tusea este un simptom, ce poate fi prezent.

Febra are un caracter aparte, și anume: scade după 3 -4 zile, pentru ca apoi, după câteva zile, revine fiind acompaniată de simptomele menționate, dar mai puțin proeminente. Această evoluție bifazică este caracteristică. După scăderea febrei continuă să se mențină o fatigabilitate severă, o astenie pronunțată și depresie, care, de regulă, diminuează peste câteva săptămâni.

Febra Dengue hemoragică este o formă severă a febrei Dengue și se presupune că este consecința a două sau mai multe infecții succesive cu diferite serotipuri dengue. Este mai frecventă la copii, are un debut ușor, deseori cu simptome

ale unei infecții respiratorii ordinare, apoi survine brusc un șoc cu hemoragii tegumentare și din urechi, epistaxis, hematemeză și melenă – fenomene cunoscute ca sindromul de șoc dengue.

Diagnosticul se stabilește prin -

- izolarea virusului din cultură de țesut prelevată în primele câteva zile de boală;
- demonstrarea creșterii titrului de anticorpi prin neutralizare (cel mai specific),
- reacția de hemaglutinare,
- de fixare a complementului.

Retrovirusuri, arenavirusuri

Sindromul imunodeficienței achiziționate (S.I.D.A.)

HIV – SIDA

Sindromul de imunodeficiență dobândită, provocat de virusul HIV face parte din grupul de lentivirusuri, ce aparține familiei de retrovirusuri.

Tabloul clinic al infecției cu HIV

Spectrul bolilor asociate infecției HIV este vast, aceasta fiind consecința efectului direct al HIV dar în special a disfuncției imune definite de acesta.

Există multiple clasificări ale infecției HIV, dar cea larg utilizată este clasificarea sumară a infecției HIV propusă de Centrul de Control al Bolilor (1993) expusă în tabelul 17.

Tabelul 17
Clasificarea sumară a HIV (după Centrul de Control al Bolilor (1993)).

Numărul absolut al CD4 (mm ³)	A: asimptomatic sau limfadenopatie persistentă generalizată sau boală acută prin seroconversie.	B: condiții înrudite asociate HIV*, non A, non C	C: condiții clinice enumerate în SIDA, supravegherea de definire a cazurilor (vezi Tabelul 18)
> 500	A 1	B 1	C1
200 - 499	A 2	B 2	C2
< 200	A 3	B 3	C3

*- *exemplele categoriei B includ următoarele condiții : angiomatoza bacilară, candidoză (orofaringeană), simptome constituționale, lichen oral, Herpes zoster ce implică zone mai mult de un dermatom, purpură trombocitopenică idiopatică, listerioză, boli inflamatorii pelviene în special complicate cu abcese tubo – ovariene, neuropatie periferică.*

Dacă imunosupresia progresează, pacienții sunt susceptibili la o gamă largă de infecții oportune și tumori, care întrunesc condițiile pentru definirea diagnosticului SIDA (tabelul 18)

Tabelul 18

Condițiile care definesc SIDA(după Kumar & Clark 1999)

- Candidoză bronhială, traheală sau pulmonară
- Candidoză esofagiană
- Carcinom cervical, invaziv
- Coccidiomicoză, diseminată sau extrapulmonară
- Criptocoză extrapulmonară
- Criptosporidiază intestinală cronică (cu durată de o lună)
- Citomegalovirus (CMV) (altă localizare decât ficat, splină sau alte zone ganglionare)
- Retinită provocată de Citomegalovirus (cu pierderea vederii)
- Encefalopatie –înrudită HIV
- Herpes simplex , ulcere cronice (durând de o lună), bronșită, pneumonită sau esofagită
- Histoplasmoză diseminată sau extrapulmonară
- Isosporiază cronică sau intestinală (durând de o lună)
- Sarcom Kaposi
- Limfom Burkitt (sau termeni echivalenți)
- Limfom imunoblastic (sau termeni echivalenți)
- Limfom primar al creierului
- Mycobacterium avium în complex sau M. Kansasi diseminată sau extrapulmonar -
- Mycobacterium tuberculosis, orice arie / parte
- alte specii de tubercerii sau specii nediferențiate, diseminate sau extrapulmonare
- Pneumonie provocată de Pneumocystis carinii
- Pneumonii recurente
- Leucoencefalopatie multifocală progresivă
- Salmonella – septicemie recurentă
- Toxoplasmoza creierului
- Sindromul de cașectizare, datorat infecției HIV

Tabloul clinic

Incubația – perioadă ce durează între 2 și 4 săptămâni, de obicei, evoluează liniștit, atât clinic cât și serologic.

Seroconversia – afecțiune primară – *primum morbus*. Majoritatea pacienților în acest stadiu, de regulă, sunt liniștiți. Deși într-o proporție nesemnificativă, după 6-8 săptămâni pot surveni afecțiuni diverse.

Simptomele includ: febră, artralgi, mialgii, letargie (apatie, astenie generală), limfadenopatie, dureri și leziuni faringiene, ulcerări pe mucoase, rash maculopapular roz (ocazional tranzitoriu, slab pronunțat). Simptomele neurologice sunt frecvente și includ cefalee, fotofobie, mielopatie, neuropatie, rareori ence-

falopatie. De obicei această stare durează până la trei săptămâni, cu o convalescență, de regulă, completă.

Testele de laborator caracteristice acestei stări:

- hemoleucograma – limfopenie cu leucocite reactive atipice, trombocitopenie;
- Testele hepatice – creșterea enzimelor hepatice;
- Testele imunologice – marchează o depleție semnificativă a CD4 și raportul CD4/CD8 inversat;
- Anticorpii pentru HIV pot absenta pe perioada de debut a acestui stadiu de infecție, deși nivelul ARN viral circulant este înalt și proteinele P 24 core pot fi detectate.

Acestea fiind depistate și evaluate, sugerează că pacientul suportă o boală în seroconversie și poate avea o evoluție, comparativ, mai rapid progresivă.

Latența clinică – majoritatea persoanelor cu infecție HIV sunt asimptomatice pe o perioadă de timp substanțială, dar variabilă în lungime. Totuși virusul continuă să se replice și persoanele sunt contagioase. Studiile sugerează că în medie după 10 ani de la contactarea infecției virale se dezvoltă SIDA, cu toate că unii pacienți progresează mult mai rapid, iar alții rămân asimptomatici până la 15 ani. Vârsta înaintată este asociată cu o progresie mai rapidă a bolii. O presupusă protecție a factorilor genetici este în studiu. Sexul și graviditatea *per se* nu au o influență asupra ratei de progresiune a bolii.

Unii subiecți contaminați, dar asimptomatici pot prezenta o limfadenopatie generalizată, persistentă, definită ca limfadenopatie (> 1 cm), cu sau fără implicarea mai multor sectoare extralinghinale peste 3 luni, în absența altor cauze decât infecția HIV. Nodulii, de obicei, sunt simetrici, fermi, mobili și nedureroși. Nodulii pot dispărea odată cu progresia bolii. De asemenea se poate asocia splenomegalie.

Punctatul biopsic relevă o arhitectură nodulară cu hiperplazie foliculară și proliferarea endoteliului capilar.

O progresie similară poate fi semnalată la pacienții asimptomatici cu sau fără limfadenopatie generalizată persistentă.

Consecințele clinice ale disfuncțiilor imune HIV – asociate sunt strict individuale și depind de o multitudine de factorii, printre care expunerea microbiană a pacientului pe parcursul vieții, reactivarea unei infecții anterior dobândite care fusese latentă, factorii geografici, care determină repertoriul microbian al fiecărui pacient etc.

Aceste microorganisme necesită o imunitate mediată celular intactă, pentru a fi monitorizate, dar multe din ele cauzează probleme clinice.

Un grad înalt de patogenitate și agresivitate prezintă microorganismele *M. tuberculosis*, *Candida* și *Herpes virusurile*, care devin clinic relevanți și atunci

când imunosupresia este minimă, ușoară - și chiar când aceste infecții survin în stadiul de debut al bolii. Microorganisme mai puțin virulente apar în stadii tardive a imunodeficienței. Atunci când persoana este sever imunocompromisă, gradul de imunosupresie fiind avansat (numărul $CD4 < 100/mm^2$), survin infecții diseminate induse de microorganisme cu o virulență foarte joasă și capabili să se stabilească de sinestătător (*M. avium* intracelulare și *Cryptosporidium*). Infecții menționate sunt foarte rezistente la tratament, deoarece este anormal răspunsul imun pentru a eradica microorganismele. Această ierarhie a infecției permite o intervenție specifică cu medicamente profilactice.

Infecția HIV simptomatică. În timp ce infecția HIV progresează, cantitatea de CD4 scade, încărcătura virală crește și pacientul dezvoltă o multitudine de simptome și semne.

Tabloul clinic este o consecință a efectului HIV și a imunosupresiei asociate.

Manifestările clinice sumar clasificate și în ansamblu evaluate, în timp pot sugera prezența unei imunodeficiențe achiziționate (tab.19).

Tabelul 19

Clasificarea manifestărilor clinice din infecția cu HIV

(după Cappell și col., 1994)

Grupul I (infecția acută)	Sindrom asemănător mononucleozei, cu seroconversia HIV
Grupul II (infecția asimptomatică)	Infecția cu HIV demonstrată prin prezența anticorpilor specifici (ELISA, western-blot) sau a culturilor virale
Grupul III (limfadenopatie)	La două sau mai multe sedii extrainghinale, timp de peste trei luni.
Grupul IV	
Subgrupul A (boală sistemică)	Febră sau diaree cu durată de peste o lună, scădere ponderală de peste 10%
Subgrupul B (boală neurologică)	
Subgrupul C1	Boli infecțioase care indică un deficit imunocelular.
Subgrupul C2	Alte infecții: Herpes zoster, bacteriemie recidivantă cu salmonelle, nocardioză, tuberculoză, candidoză orală, leucoplazie orală.
Subgrupul D	Neoplasme: sarcom Kaposi, limfom non hodgkin, limfom primitiv al SNC.
Subgrupul E	Alte manifestări: pneumonită limfocitară interstițială (la copii).

Efectele infecției HIV

Afectarea neurologică. Sistemul nervos este o țintă pentru infecția HIV, cu totul independent de efectele imunosupresive ale virusului. Consecințele clinice includ complexul de demenție SIDA, care are un grad variat de severitate - de la o deteriorare minoră a memoriei și o încetinire a concentrației, până la deficit cognitiv sever, modificări de personalitate și latență psihomotorie; pot fi prezente starea de afect, depresie sau psihoze; polineuropatie sensorială distală; neuropatia autonomă poate apărea cu hipotensiune posturală și diaree. Leziuni ale nervilor sunt depistate în intestinul subțire.

Afectarea ochilor. Patologia oculară este obișnuită în infecția HIV, dar mai frecventă în stadiile tardive. Cea mai serioasă este retinita, provocată de *Cytomegalovirus*. Uveita anterioară poate interveni pe parcurs. *Pneumocystis carini*, toxoplasmoza, sifilisul și limfomul, oricare din ele, pot afecta retina și ochiul și pot fi ca semn de primă prezentare a bolii.

Afectare mucocutanee. Pielea este o arie obișnuită de afectare a virusului HIV, pruritul fiind un simptom caracteristic pentru toate stadiile HIV. O xeroză tegumentară generalizată cu prurit și descuamare sunt tipice, părul, de asemenea, devine subțire și uscat; apar erupții papulare pe extremități, foliculită eozinofilică cu leziuni urticariene pe față, mâini și picioare (tab. 20).

Tabelul 20

Manifestările mucocutanate ale infecției HIV

Pielea	Membranele mucoase
Uscăciunea pielii și a scalpului	Candidoza orală, vulvovaginală
Onicomicoza	Leucoplazie orală
Tinea cruris, pedis	Ulcerațiile aftoase
Pitiriasis versicolor, rosea	Herpes simplex genital, oral, labial
Foliculita	Suferințele periodonțiului
Acneea	Negii orali, genitali
Molusc contagios	
Negii	
Herpes zoster -multidermatomal diseminat	
Erupțiile papulare pruritice	
Scabia	
Ichtioza	
Sarcomul Caposi	

Sunt foarte frecvente reacțiile medicamentoase adverse, cu dezvoltarea rashului, ulcerelor aftoase, care îngreuează sau fac imposibilă ingerarea hranei din cauza durerilor. Biopsia mucoasei, a țesuturilor este necesară

Afectare gastrointestinal. Scăderea ponderală și diareea sunt foarte frecvente la pacienții HIV infectați. Cașexia este o manifestare clinică a infecției avansate,

care este atribuită și efectului virusului asupra metabolismului, este de asemenea o consecință a altor infecții sistemice care produc anorexie. Enteropatia asociată infecției HIV este termenul ce descrie sindromul diareic, de malabsorbție și scădere ponderală (responsabile de aceste fenomene pot fi limfocitele infectate cu virusul HIV din *lamina propria* care sunt distribuite pe tot parcursul intestinului subțire și gros. În cazurile de boală avansată se dezvoltă și o stare de hipoclorhidrie datorită tratamentului medicamentos dar și a unui exces de bacterii care se dezvoltă în intestin

Afectare renală. Nefropatia asociată infecției HIV (HIVAN) deși rară, poate cauza deteriorare renală semnificativă în stadiul avansat al bolii. Este mai frecvent observată în boala avansată și la bolnavii consumatori de heroină. Sindromul nefrotic ce urmează după glomeruloscleroza focală este consecința efectului citopatic al virusului HIV asupra epiteliului tubular renal evoluția este progresivă și severă, dializa fiind necesară. De asemenea se suprapune și efectul toxic al medicamentelor antivirale, dar și pentru tratamentul patologiei asociate HIV.

Afectarea căilor respiratorii. Tractul respirator este o barieră fizică pentru patogenii cu pătrundere aeriană și orice leziune poate descrește eficiența acestei bariere fiziologice și poate produce infecții ale tractului respirator. Poate surveni o sinusită cronică cu infecții frecvente. Pot fi otită cronică medie Pneumonită interstițială limfoidă este mai frecventă la copiii HIV infectați. Infiltrate reticulare nodulare se determină la radiografia pulmonară clinic se manifestă prin dispnee și tuse seacă.

Afectarea sistemului endocrin. Au fost semnalate disfuncții endocrine. determinate atât de infecția HIV cât și de infecțiile intercurrente.

Afectarea cordului. Cardiomiopatie asocată infecției HIV poate duce la insuficiență cardiacă congestivă.

Complicații hematologice. Anemie, neutropenie și trombocitopenie sunt, de regulă, prezente în HIV avansat.

- Anemia în infecția cronică cu HIV este, de obicei, ușoară, normocromă, normocitară
- Neutropenia este de obicei ușoară
- O trombocitopenie izolată poate surveni în debutul bolii și poate fi unica manifestare a HIV pentru o perioadă de timp. Numărul de trombocite uneori este moderat redus dar uneori poate scădea dramatic ($10-20 \times 10^9/L$) în astfel de condiții se pot produce ușor hemoragii și echimoze. Anticorpii antiplachetari circulanți duc la destrucția ariilor periferice. În măduva osoasă sunt crescute megacariocitele, dar funcția lor este deteriorată. Infecții oportuniste sau malignizare sunt frecvent asociate cu pancitopenie, în special cu *Mycobacterium avium intracellulare*, infecție cu citomegalovirus diseminată și limfom. De asemenea preparatele folosite în tratamentul HIV sunt mielotoxice.

INFECȚII PROVOCATE DE FUNGI

Infecțiile fungice apar pe un teren imun profund compromis, ele urmează o evoluție severă și frecvent impun probleme de tratament.

Infecția cu *Pneumocystis carinii*

Infecția cu *Pneumocystis carinii*. Acest organism mai frecvent provoacă pneumonii, dar poate cauza și infecții diseminate. În 50% din bolnavii cu SIDA fac aceste infecții. Organismele lezează și distrug epiteliul alveolar, perturbând schimbul de gaze, iar în consecință se reduce complianța pulmonară.

Tabloul clinic: debut insidios, cu simptome ale afectării aparatului respirator – tuse neproductivă, insuficiență respiratorie, febră, astenie, fatigabilitate. Examenul obiectiv relevă tahipnee, tahicardie, cianoză și semne de hipoxie.

Diagnosticul

- Determinarea germenului în pulmoni prin lavaj bronhoalveolar
- Teste imune - imunofluorescență indirectă cu anticorpi monoclonali
- Examenul radiologic relevă infiltrate interstițiale, parahilare, care se pot extinde în umbre confluențe alveolare pe toată aria pulmonară, se mai pot vizualiza infiltrate localizate, noduli, cavități sau pneumotorax
- Tomografia computerizată este mai sensibilă.

Candidoza pulmonară (moniliaza)

Tabloul clinic: Se caracterizează prin polimorfism clinic, în care unicul simptom ce predomină este creșterea temperaturii corporale până la subfebrilitate. În debutul bolii se observă afectarea mucoaselor bucale, candidoză bucală. În cazurile de localizare a procesului patologic în bronhii boala evoluează sub aspect de bronșită cronică. Având sediul în pulmoni, debutul poate fi acut, amintind o pneumonie abcedată. Pe parcurs poate să survină generalizarea procesului după tipul candidasepsisului.

Diagnosticul

- Microscopia și cultura sputei pe medii speciale
- Reacția de fixare a complementului
- Radiologic în pulmoni se observă cavități cu pereții eflați
- Un important test diagnostic este fenomenul prin care la administrarea antibioticelor starea se agravează.

INFECTII CU BACILI GRAM - NEGATIVI

Febra tifoidă

Este o boală infecțioasă și contagioasă specific umană, determinată de *Salmonella typhi* (și unele *Salmonelle paratyphi*), caracterizată prin evoluție autolimitată cu febră, manifestări digestive corespunzând unor leziuni intestinale specifice, cu exantem particular și risc de complicații potențial letale. Boala lasă imunitate durabilă.

Tabloul clinic. Perioada de incubație este de 7 – 21 zile, în medie 2 săptămâni, invazia se produce pe parcursul a 7 zile.

Debutul este insidios urmând o evoluție progresivă, caracterizată prin instalarea febrei “ascendente” (valorile de a doua zi depășesc pe cele din ziua precedentă), cu oboseală progredientă, inapetență, cefalee și curbură (dureri musculare difuze), uneori insomnii, alteori somnolență.

În aproximativ 25% din cazuri manifestările clinice pot *debuta subit*, cu febră și frison, fără alte semne edificatoare care devin sursă de eroare. Ocazional pot apărea manifestări respiratorii (bronșită, pleurezie, pneumonie de tip interstițial), neuropsihice (simulând o encefalită), colicative (simulând o apendicită).

Semnele obiective. Se constată unele modificări de tranzit – scaune moi cu aspect verzui (în “pireu de mazăre”), abdomen discret sensibil și, frecvent, splenomegalie moale nedureroasă.

Faza de stare durează în medie două săptămâni și începe odată cu apariția petelor lenticulare, patognomonice. Sunt macule ușor papuloase mici – cât un bob de linte sau de orez de culoare rozată, ce pălesc la digitopresie, relativ rare, localizate pe peretele anterior al abdomenului și toracelui inferior. Apar în mai multe pusee repetate (7 – 10) și durează 3 – 4 zile.

Febra se menține ridicată persistă în platou, ca și celelalte semne clinice de invazie (abdomen sensibil difuz, de obicei meteorizat, cu scaune diareice – mai rar cu constipație, astenie și anorexie, stare de rău). Limba este uscată (scade secreția salivară), cu depozit sabural și rar se pot remarca ulcerări ovalare la nivelul tonzilelor (angina duguet - corespondentă a leziunilor limfatice intestinale). Splenomegalia, moale, ușor sensibilă (mai rar hepatomegalie), sensibilitate abdominală difuză, cu zgomote hidro – aerie la palpare. Aparatul cardiovascular este frecvent implicat în procesul patologic prin hipotensiune ortostatică (de regulă), bradicardie, puls slab sau dicrot. Sunt prezente și manifestări disurice – oligurie și sindromul urinar patologic (albuminurie, hematurie, leucociturie, cilindri).

Diagnosticul

- Sunt importante datele anamnestică, epidemiologice, clinice și de laborator. Simptomele clinice sunt cele mai orientative, și anume:

- În faza de invazie – boală febrilă cu afectarea importantă a stării generale, cu suferințe digestive asociate și splenomegalie;
- În faza de stare - se păstrează simptomele din faza de invazie și se asociază manifestările tegumentare – pete lenticulare care trebuie căutate cu insistență și sistematici;
- În perioada de declin sau convalescență numai testele de laborator pot orienta diagnosticul.

Testele de laborator:

- Hemoleucograma – poate fi prezentă o leucopenie cu neutropenie și aneozinofilie, de asemenea este prezentă o anemie moderată hipocromă cu trombocitopenie. Dacă este remarcată o leucocitoză, se suspectează o complicație de suprainfecție sau perforație cu peritonită secundară.
- Examenul bacteriologic: izolarea prin hemocultură ajută diagnosticul de certitudine pentru boala actuală. Hemocultura este pozitivă în primele 2 - 3 săptămâni de la debut, urmând o scădere continuă.
- Coprocultura este pozitivă în faza de stare, dar nu e posibil de diferențiat starea de boală de cea de excretor cronic.
- Diagnosticul serologic este cel mai des folosit. Reacția Widal de aglutinare, cu antigene bacteriene separate O, H și Vi. Titrul semnificativ pentru diagnostic este 1/250 sau 1/400 la copii, la adulți titrul este mai mare 1/500 – 1/1000 pentru aglutininele anti-O și minimum 1/1000 pentru anti – H. Se recomandă repetarea analizei.

Bruceloza **(Febra Malteză, Febra ondulată)**

Bruceloza (Febra Malteză, Febra ondulată). Este o antropozoonoză de caracter predominant profesional, provocată de un coccobacil Gram – negativ, calea de pătrundere fiind multiplă cu traversare limfatică, hematogenă și cu cantonare finală în sistemul reticuloendotelial, caracterizată printr-o evoluție variabilă, de la forme acute cu febră, sudorații, artralгии și mialgii difuze, anorexie și hepatosplenomegalie, până la forme subacute sau cronice cu tablou extrem de polimorf.

Tabloul clinic

Perioada de incubație este de la 1- 3 săptămâni.

Debutul insidios se caracterizează prin astenizare, indispoziție, cefălee, mialgii generalizate, transpirații nocturne, febră, care, de regulă, este ondulantă, dar poate fi și continuă, intermitentă; limfadenopatie, hepatomegalie, sensibilitate spinală, splenomegalie (un indiciu de infecție severă), artrită, spondilită, bursită, osteomielită; orhită, epididimită, meningoencefalită, endocardită.

Suferința cronică evoluează cu fatigabilitate ușoară, mialgii, crize ocazionale de febră și depresii, care pot persista câteva luni.

Forma localizată a brucelozei este neobișnuită și poate fi implicat orice organ.

Diagnosticul

Testele de laborator în cazul bolii acute:

- Cultura sângelui și măduvei osoase (50% pozitivă)
- Testul de aglutinare cu *Brucella* , titrul de peste 1:160 este sugestiv
- Ig E crescut (metoda de extracție cu 2 mercaptoetanol (2 – ME) evidențiază o infecție curentă sau cronică
- Anticorpi specifici de *Brucella* depistați prin tehnica ELISA.

Yersinioza

Este o afecțiune provocată de *Yersinia enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. Pestis*. Aceste microorganisme provoacă afecțiuni, care rezultă cu manifestări clinice specifice anumitor sindroame. Severitatea extinderii procesului patologic și expresivitatea simptomelor clinice depind de vârsta gazdei, de starea sistemului imun și prezența altor afecțiuni complementare.

Tabloul clinic: febră, ca manifestare generală, de asemenea simptome de enterocolită - diaree, dureri abdominale severe ce pot simula tabloul unei apendicite acute. De asemenea este o limfadenită mezenterică acută sau ileită terminală. Poate fi prezentă o artrită reactivă, frecvent manifestă prin sindromul Reiter (artrită, uretrită, conjunctivită) și cu eritem nodos. În multe cazuri boala se limitează spontan, rareori boala capătă o evoluție severă.

Diagnosticul

- Hemoleucograma- leucocitoză cu predominarea polimorfonuclearelor, reacții leuchemoide, trombocitopenie modestă
- Transaminazele serice și bilirubina sunt crescute
- Explorare serologică -teste imunologice (ELISA) pentru determinarea anticorpilor IgM și IgG specifici Yersiniei
- demonstrarea microorganismului în aspiratul de nodul limfatic, in hemocultură, sau în examenul sputei.
- Radiografia pulmonară relevă infiltrate (lobare sau segmentare) cu sau fără confluență.

Boala "ghearelor de pisică"

Boala "ghearelor de pisică" (*limforeticuloza benignă de inoculare*) este o maladie infecțioasă produsă de *Bartonella henselae*. În 1950 a fost recunoscută de către Debre și Mollaret, iar peste 33 de ani în 1983 Wear a identificat și agentul ei patogen.

Tabloul clinic se manifestă după o perioadă de incubație de 1-2 până la 8 săptămâni și debutează cu apariția "afectului primar" - o papulă roșie, pruriginoasă, care pe parcursul a 3 zile devine veziculă, apoi pustulă, care apoi dezvoltă o crustă cu eliminare totală. După încă câteva zile apare limfadenita - tumefierea ganglionilor limfatici regionali în aria topografică a porții de intrare, ganglionii limfatici măriți sunt sensibili, cu periadenită. Mărimea ganglionilor inflamați poate fi diversă și în 40% din cazuri supurează. Limfadenita este urmată de manifestări generale - febră uneori cu frisoane, cefalee, mialgii, inapetență, grețuri sau vomă, dureri abdominale, astenie. Mai pot fi prezente odinofagia, exantemul eritematos, conjunctivita catarală, parotidită. Complicații posibile - meningite, meningoencefalite, pneumonii, purpură.

Diagnosticul

- Anamnezic evocator
- limfadenita cu supurație abacteriană

Testele de laborator

- frotiul colorat după Warthin - Starry decelează *B. Henselae* în puroiul din ganglioni. Culturile sunt dificile și necesită medii speciale.
- Se mai efectuează reacții intradermice cu antigen specific
- serodiagnostică prin teste ELISA și cu imunofluorescență pentru determinarea anticorpilor IgM și IgG specifici.

INFECȚII PROVOCATE DE RICKETTSII

Febra Q (Tifosul pulmonar)

Este o boală acută infecțioasă și deosebit de contagioasă, comună animalelor și omului, cauzată de *Coxiella burnetii*. Moduri importante de transmitere: prafuri, aerosoli, lapte nepasteurizat de la bovine infectate.

Tabloul clinic Febra debutează insidios cu simptome gripale de afectare a căilor respiratorii, peste 1-2 săptămâni de la infecție. De regulă, afectarea acută se rezolvă spontan, dar în unele cazuri pot fi semne de pneumonie, care evoluează cu febră, astenie, slăbiciuni, cefalee, ce persistă.

Boala poate evolua cronic cu endocardită, miocardită concomitent este prezent rash-ul peteșial, epididimoorhita, uveită și osteomielită.

Infecția cronică netratată este frecvent fatală.

Diagnosticul

- **Teste serologice** – testul de fixare a complementului. Este necesar de remarcat faptul că *C. burnetii* este un organism obligativ intracelular și nu crește în medii de culturi microbiologice standard. Organismul posedă două clase de antigeni pentru faza I și faza II. Anticorpilor pentru antigenii fazei I apar mai târziu în evoluția bolii, decât anticorpilor la antigenii fazei II. Titre înalte se determină în prezența endocarditei. Creșterea titrelor înalte ambelor categorii de anticorpi confirmă o infecție cronică.

- Radiologic, în cazul afectării pulmonare (pneumonie) sunt prezente multiple leziuni.

INFECȚII PROVOCATE DE CHLAMYDII

Chlamidia este un microorganism strict intracelular, răspândit pretutindeni. Statisticile estimează că peste 20 % din populație este infectată cu acesta. Boli umane provoacă *Chlamydia trachomatis* – trachoma, limfogranulom venereum, uretrită, cervicită, proctită, artrite reactive, sau sindrom Reiter), *Chlamydia psittaci* – psitacoza, *Chlamydia pneumoniae* – afecțiuni ale sistemului respirator.

Tabloul clinic. Infecția chlamidiană are unele particularități evolutive, la bărbați diferite de cele la sexul feminin, posibil, datorită particularităților anatomo-topografice ale organelor urogenitale și reglării imunoendocrine.

La bărbați 30 – 40% din uretrite și uretritele postgonococice sunt cauzate de chlamidii care, frecvent, sunt depistate în asociere cu alți germeni patogeni. Uretrita anterioară cu manifestări disurice și eliminări, de obicei, matinale sunt caracteristice. Infecția uneori este asimptomatică sau cu simptome discrete și se depistează la examinarea *tracing*. Prin ascensiunea infecției se poate dezvolta epididimită. Infecția rectală provoacă proctită.

La femei infecția chlamidiană se manifestă clinic cu simptome de endocervicită, care de obicei este latentă, iar ascensiunea infecției suscită salpingita acută. Un simptom remarcabil la femei este subfebrilitatea îndelungată care poate fi primul semn al bolii.

La pacienții cu anumite particularități genetice (prezența HLA B 27 în ser la 80%) se dezvoltă artrite reactive, în majoritatea cazurilor *sindromul Reiter Fiessinger Leroy* – exprimat prin artrită, uretrită și conjunctivită, de asemenea sunt prezente balanita circinată, keratodermia palmoplantară, entezitele, achilobursita, sacroileita unilaterală, confirmată radiologic. Date clinice relevă că 20 % din bărbați și 40% femei cu infecție gonococică prezintă și infecție chlamidiană.

Diagnosticul

- simptoamele clinice evocatoare
- testele sangvine de inflamație acută pozitive (VSH, fibrinogenul, proteina C reactivă etc)
- titrele de anticorpi la chlamidii,
- determinarea agentului patogen în scaun, în secrețiile uretrale, din cervix, lichidul articular,
- Scintigrafia osoasă permite depistarea atingerilor osteoarticulare în stadiul preradiologic.
- Radiografic este prezentă osteoporoza subcondrală, care, de regulă, este reversibilă după tratament.

INFECȚII PROVOCATE DE SPIROCHETE

Leptospiroza

Leptospiroza este o antropozoonoză.

Etiologia. Boala este provocată de un organism Gram – negativ, din familia *Spirochetaceae*, specia *Leptospira interrogans*, care cuprinde numeroase serogrupuri și serotipuri patogene atât pentru om cât și pentru animale. Boala se caracterizează printr-o evoluție autolimitată, de obicei benignă, dar cu posibilități de afectare severă a unor sisteme și organe cu risc letal. Persoanele incluse în grupul de risc: veterinarii, lucrătorii de la abatoare, în trecut minierii și lucrătorii de la canalele de scurgere, sportivi nautici, persoanele cu animale domestice favorite (în peste 50% de cazuri raportate).

Căile de pătrundere – leptospirele pătrund prin tegumentele lezate, mucoase (bucală, nazală, oculară, tractului digestiv) din apa contaminată cu leptospire în timpul scăldatului, spălatului, irigației etc.

Tabloul clinic: este caracteristică perioada de incubație (2- 20 zile), în medie 10 zile. Evoluează în două faze: faza leptospiremică și faza imună.

Faza leptospiremică durează peste o săptămână și se manifestă prin cefalee, febră cu frison, astenie, anorexie, mialgii, artralгии. Semnele obiective includ conjunctivita, rash divers, limfadenopatie, hepatosplenomegalie, icter.

Faza imună – urmează după o perioadă asimptomatică de 1-3 zile cu : meningism în 50% din cazuri din care la 1/3 lichidul cefalorahidian prezintă limfocitoză și nivel crescut de proteine.

Majoritatea pacienților se însănătoșesc fără evenimente importante în acest stadiu. O parte din pacienți pot dezvolta o formă severă cu hepatomegalie, ic-tus, anemie hemolitică, insuficiență renală oligurică cu hematurie microscopică. Manifestări cardiace exprimate prin aritmii și insuficiență cardiacă congestivă.

Diagnosticul mai frecvent se stabilește clinic.

Testele de laborator:

- Hemoleucograma atestă leucocitoză polimorfonucleară, VSN accelerat.
- În culturile de sânge și lichid cefalorahidian leptospirele sunt depistate în I săptămână a bolii; în urină –în a - II-a săptămână a bolii.
- Pe parcursul a 2 - 4 săptămâni pot fi detectate prin reacția polimerizării în lanț (PCR), ELISA, “contra – imuno-electroforeză”, RIA.

Boala Lyme

Etiologia. Boala este provocată de spirocheta *Borellia burgdorferi*, prin înțepătură de căpușă. Inocularea se face prin piele, cu migrarea ulterioară în ganglionii limfatici, sau diseminează hematogen spre sistemul nervos central, cord, articulații, ficat, splină.

Tabloul clinic

În I etapă manifestările sunt cu debut subit cu febră înaltă, rigor, *erythema chronicum migrans* (macule sau papule roșii) de diverse dimensiuni cu centru indurat, cu margini congestive, limfadenopatie, simptome de tip gripal cu faringită, conjunctivită, cefalee, mialgii generalizate, artralгии, fotofobie, redoare occipitală. Starea generală este deteriorată cu deliriu, icter, manifestări hemoragice și colaps circulator, hepatosplenomegalie.

În etapa a II-a care survine peste săptămâni și luni evoluează cu manifestări neurologice – meningite, encefalite, nevrite, polineuropatie; afectarea cordului (miocardite, bloc atrioventricular).

În a III-a etapă – tardivă, cu durată variată (săptămâni, luni) se arată cu modificări articulare – artrite asimetrice, preponderent articulațiile genunchilor, cu ulterioare modificări cartilajinoase.

Diagnosticul

- titrul crescut de anticorpi specifici, reprezentați inițial de IgM (prima lună), apoi de Ig G (în stadiu tardiv);
- în timpul episodului febril se efectuează microscopia sângelui cu izolarea microorganismului în sânge, leziunile tegumentare sau lichidul cefalorahidian.

INFECȚII PROVOCATE DE PROTOZOARE

Leishmanioza

Etiologia. Este o suferință provocată de protozoare *Leishmania*. Boala are o evoluție manifestată sub trei forme de implicare: viscerală, cutanată și muco-cutanată.

Leishmanioza viscerală (Kala – azar). Afectează de regulă persoane tinere. Perioada de incubație poate fi de luni sau ani.

Tabloul clinic. Debutul este subit sau insidios, simptomele și semnele nefiind remarcate de pacient. Febra survine și este de tip bifazic, tuse frecventă, rareori diaree.

Semne clinice: tegumente uscate, aspre cu pigmentări; epistaxis, hepatomegalie splenomegalie masivă. Hipersplenismul este responsabil de pancitopenie, trombocitopenie.

Pot surveni superinfecții pulmonare sau gastrointestinale.

Diagnosticul

- Hemoleucograma- anemie normocromă, normocitară, neutropenie, trombocitopenie;
- Hipoalbuminemie, hiperglobulinemie;
- Corpi Leishman – Donovan în sânge, măduvă osoasă sau noduli limfatici, aspirat din splină sau ficat.
- Cultura – organismele pot fi cultivate pe mediu cultural Nicolle- Novy – McNeal;
- Anticorpi specifici detectați în 95% cazuri prin metoda ELISA.

Leishmanioza cutanată - agentul se multiplică în macrofagele pielii.

Tabloul clinic. Boala se manifestă prin apariția nodulilor singurari sau multipli, sensibili, pe ariile expuse, care survin după înțepătură în interval de la o săptămână până la trei luni. Nodulii sunt măriți, cu eritem marginal, ulcerază.

Diagnosticul

- Colorația Giemsa a frotiului din țesut tegumentar evidențiază leishmania în 80% cazuri.
- Testul cutanat cu *Leishmania* este pozitiv în peste 90% cazuri, deși testul este negativ la pacienții cu leishmanioză cutanată difuză.
- Testele serologice nu sunt semnificative.

Leishmanioza muco-cutanată.

Tabloul clinic. Noduli cu prurit pe ariile expuse, cu o ulterioară ulcerare. Limfadenita este obișnuită. Vindecarea poate surveni spontan după circa 6 luni, iar la peste 40% din pacienți leziunile secundare se dezvoltă cu câțiva ani mai

târziu în joncțiunile mucocutane. La nivelul mucoasei nazofaringelui, afectul poate conduce la obstrucție nazală, ulcerare, perforare septală și distrucția cartilajului nazal (Espundia).

Diagnosticul

- Biopsia nodulului sau a țesutului muco-cutanat afectat
- Testul cu leishmanii este pozitiv
- Anticorpii serici sunt prezenți.

Toxoplasmoza

Etiologia. Este o boală infecțioasă cauzată de *Toxoplasma gondii*, un protozor intracelular, cu pătrundere pe cale digestivă.

Tabloul clinic: Suferința acută febrilă survine cu rash maculopapular, uveită, horioretinită, miocardită, hepatosplenomegalie. Limfadenopatia asimptomatică este cel mai frecvent semn de prezentare. Febra în asociere cu mărirea ganglionilor limfatici cervicali impune diferențierea de mononucleoza infecțioasă. Manifestările neurologice includ – cefalee, rigiditate cervicală, asociate cu dureri în gât și rash maculopapular.

Diagnostic

- Hemoleucograma – leucocite active
- Lichidul cefalorahidian se scurge cu presiune și este hiperprotidic
- Teste serologice: testul Sabin – Feldman - IgG- anticorpi – prin imunofluorescență indirectă sau hemaglutinare indirectă; IgM – anticorpi – detectați prin imunofluorescență (IgM-IFA) sugestivi pentru infecția acută (stadiul de debut), deoarece titrele de anticorpi pe parcurs scad rapid.
- Testul Paul – Bunnell este negativ (pentru diferențierea de mononucleoza infecțioasă).

Malaria

Etiologia. Malaria este cea mai importantă boală parazitată a omului, transmisă prin înțepătura țânțarilor de genul *Anopheles* și provocată de protozoare din clasa *Sporozoa* - genul *Plasmodium*. Periculoase pentru om sunt *P. Vivax*, *P. ovale*, *P. falciparum* (cea mai severă formă evolutivă) și *P. malarial*, care pot fi diferențiate la examinarea picăturii de sânge periferic.

Pe lângă căile clasice de transmitere în zonele endemice, infecția se poate transmite și prin importul de moschite infectate pe calea aerului (cu avionul) așa numita "malaria de aeroport".

Important: anamneza epidemiologică.

Ciclul uman constă din câteva stadii (I- IV), care marchează tabloul clinic.

Perioadele de incubație variază și sunt după cum urmează: 10 – 14 zile în infecțiile cu *P. vivax*, *P. ovale* și *P. falciparum*; 18 zile – 6 săptămâni pentru infecția cu *P.malariae*.

Tabloul clinic poate evolua individual, dar semnificative sunt următoarele:

- Paroxisme de febră, cauzată de ruptura șizontilor și eliberarea de pirogeni,
- anemie, cauzată de hemoliză (în mare parte)
- splenomegalie și hepatomegalie
- herpes labial frecvent

Paroxismele febrile în malarie evoluează trei stadii:

Stadiul “rece” – caracterizat prin vasoconstricție prin care în ultimele 30-60 minute, pacienții simt frig intens și disconfort care marchează frisonul. Temperatura crește rapid, frecvent până la 41°C

Stadiul “cald” – survine acut și durează 2-6 ore, pacientul resimte o căldură intensă și disconfort, poate fi prezent deliriu.

Stadiul de transpirație – sudorări profuze. Pacientul este copleșit de o oboseală intensă, apoi urmează o stare relativ mai bună (aparentă) și survine somnul.

Curba termică în malarie este în strânsă corelație cu dezvoltarea microorganismului și circulația lui în sânge (fig.15).

Malaria cerebrală se afișează prin creșterea marcată a temperaturii corporale, deteriorarea rapidă a conștiinței, convulsii, comă și deces.

Febra “apă-neagră” (“blak water fever”) este o manifestare gravă a malariei și se numește astfel deoarece urina capătă o culoare brună – neagră, datorită hemolizei intravasculare (observată în malaria falciparum) sau la pacienții care fac tratament cu agenți oxidanți (primachina) sau cu chinină.

Tabloul clinic. Are un debut subit și o evoluție rapid progresivă, cu febră, vome, hepatosplenomegalie, icter, urină neagră, colaps circulator și insuficiență renală acută.

Diagnosticul

Testele de laborator relevă

- anemie
- hemoliză marcată,
- hemoglobinurie ,
- hiperbilirubinemie.

Paraziții nu pot fi detectați în picătura groasă din sângele periferic, după începerea hemolizei intravasculare

Diagnosticul malariei

- Istoric epidemiologic caracteristic,
- Orice episod febril suspect trebuie indicat examenul- picătura groasă de sânge.
- Anemie normocromă

- Leucocitoză periferică
- Hipoglicemie
- Hiperparazitemie
- Hiperbilirubinemie mixtă
- Creatininemie
- Uree crescută
- Acidoză metabolică (în cazurile cu evoluție gravă)
- Tran saminaze serice crescute
- Metodele serologice nu sunt larg folosite, dar necesită menționare și includ următoarele teste:
 - Imunofluorescența indirectă,
 - hemaglutinarea indirectă,
 - tehnicile de difuzie în gel,
 - ELISA – pentru detectarea antigenului,
 - detectarea ADN parazitar.

Curbele termice

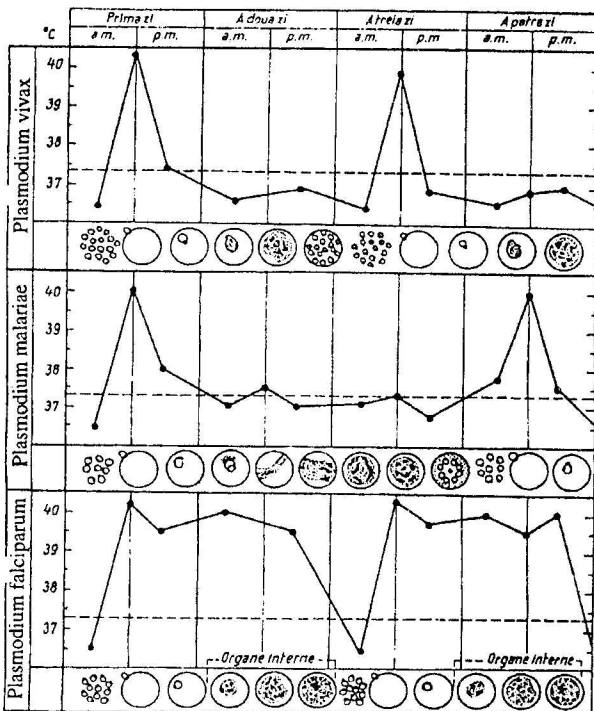


Fig. 15. Corelația febrei cu ciclul de dezvoltare al plasmodiilor în eritrocitul uman.

Abcesul amoebic al ficatului

Abcesul amoebic al ficatului – acest gen de abcese sunt neobișnuite (frecvența fiind estimată la 2%), dar pot fi atât unice cât și multiple.

Etiologia. Agentul patogen ce cauzează boala este *Entamoeba histolytica*. Mai frecvent se dezvoltă piremia portală din sepsisul intraabdominal (apendicită sau perforație), dar în prezent multe cazuri rămân nedescifrate. Sepsisul biliar, în special, la bătrâni este o cauză obișnuită. Traumatismele, bacteriemia și o extensie directă din, spre exemplu, abcesul perinefric pot provoca abcesul amebic. Pacienții cu imunitatea compromisă, inclusiv cu HIV, pot dezvolta boala.

Tabloul clinic Mulți pacienți nu prezintă simptome de afecțiune acută, semnalează doar slăbiciuni în ultimele câteva zile sau luni. Alții (11%) prezintă febră, care poate fi continuă, intermitentă, hectică, rigor, anorexie, vomă, scădere ponderală și dureri abdominale, nu rareori tulburări de tranzit. La această categorie de pacienți o septicemie cu agenți Gram – negativi și șoc este reală. Sindromul de intoxicație fiind la 81% din cazuri de intensitate diversă.

Examenul fizic relevă date modeste. Alternativ, pacienții pot prezenta semne de intoxicație, sunt febrili și icterici, cu ficatul indurat, tensionat și mărit de volum; pot fi semne de efuzie pleurală sau frecătură pleurală în partea inferioară a hemitoracelui drept.

Diagnosticul

Investigațiile vizează presupunția de FON și unele cazuri cu evoluție mai ușoară majoritatea testelor vor fi normale.

- Frecvent unica perturbare, dar și cea sugestivă este activizarea marcată a fosfatazei alcaline serice;
- anemia normocromă, normocitară poate surveni, de obicei asociată de o leucocitoză polimorfonucleară
- bilirubina serică este crescută în 25% cazuri
- coprocitograma de urgență, se efectuează dacă pacienții prezintă disfuncții intestinale,
- Serodiagnostica- testele ELISA, hemaglutinarea pasivă indirectă
- Radiografia de ansamblu cu vizualizare electronică,
- Ecografia abdominală,
- TC
- Scintigrafia
- Puncția hepatică cu ghidare electronică
- Pancreatocolangiografia retrogradă.

INFECȚII PROVOCATE DE NEMATODE

Toxocara

Toxocara este o afecțiune provocată de *Toxocara canis* sau *Toxocara cati*. Mai frecvent sunt afectați copiii și persoanele tinere. Microorganismul poate avea o distribuție poliviscerală.

Tabloul clinic. Anorexie, febră, dureri abdominale, tuse, wheezing (clinica de astm bronșic). Examenul fizic relevă erupții tegumentare de tip urticarie și dermatită, în pulmoni auscultativ sunt raluri sibilante. Abdomenul este sensibil la palpare, se semnalează hepatomegalie. Simptomele clinice se manifestă în corelație cu aria topografică afectată (organul lezat), agresivitate și cantitatea germenului, și nu în ultimul rând de starea sistemului imun al gazdei.

Diagnostic

- Importantă este anamneza epidemiologică, contactul cu animalele domestice;
- Hemoleucograma relevă anemie, eozinofilie
- Radiografia pulmonară relevă infiltrate tranzitorii
- Ultrasonografia - hepatosplenomegalie;
- Teste imunologice – creșterea IgG, IgM,
- anticorpi specifici prin metoda ELISA.

NEOPLASMELE

Originea febrei în neoplasme este explicată prin mai multe ipoteze. Unele din ele ar fi că tumora secretă pirogeni, care provoacă disfuncții ale centrului de termoreglare, cu o ulterioară apariție a febrei. Alte viziuni evocă părerea că în procesul creșterii și extinderii tumorii se inițiază procesul de scindare necrotică care generează subfebrilitate sau febră. Nu în ultimul rând se cere considerată asocierea unei superinfecții pe fundalul procesului neoplazic care poate fi cauza febrei. Totuși, febra în neoplasme are o proveniență mixtă, în care sunt implicate mai multe mecanisme atât cele menționate cât și alte cauze care rămân a fi descoperite.

La început poate fi o subfebrilitate, apoi apare febra, caracteristică tuturor neoplasmelor. Febra în neoplasme poate fi constantă, remitentă, intermitentă, uneori poate fi urmată de un rigor. La unii pacienți febra este matinală (*febris inverta*). Poate fi prezentă și o subfebrilitate cu tahicardie pronunțată, fără careva modificări locale. Este caracteristică febra rezistentă la tratamentul antibacterian, dar care cedează sau diminuează la administrarea steroizilor și AINS. Febra este specifică oricărui tip de neoplasm, dar cu o constantă deosebită este semnalată în neoplasmelor renale, de ficat și cele din țesutul limfoid.

Simptomele și semnele fizicale nu sunt întotdeauna specifice și depind în mare măsură de angajarea neoplasmului sau de localizarea metastazelor. Se impune un program de investigații utile pentru depistarea tumorilor (tab. 21)

Tabelul 21

Testele necesare pentru diagnosticul și diferențierea neoplasmelor

Teste sangvine	Explorări imagistice
Hemoleucograma	Radiografia,
VSH	Tomodensitometria
Fosfataza alcalină leucocitară	Investigații fibroscopice
Fibrinogenul	(esofago-gastro-
Peroxidazele	duodenoscopia,
α -fetoproteina	colonoscopia,
Probe de coagulare	bronhoscopia etc.)
Timp de sângerare	TC,
Timp de coagulare	RMN,
Testul de retracție a cheagului	Scintigrafia,
Rezistența globulară	Mamografia
Numărul de trombocite	Biopsia tisulară,
Sideremia	Puncția transtoracică cu
	acul ghidată ecografic sau
	cu TC

Neoplasmul renal

Tabloul clinic. La 11 – 12% din pacienții cu hipernefrom, maladia se anunță cu o febra persistentă, simptom care îi determină să se adreseze la medic. Pirexia este prezentă la peste 1/5 din pacienți și aproximativ ¼ din ei au deja metastaze. Nu rareori febra este unicul simptom al bolii și doar pe parcurs apare inapetența, scăderea ponderală rapidă, slăbiciunea generală progresivă, stare de rău. Nu rareori febra moderată sau înaltă se produce pe fundalul hipertensiunii arteriale de valori marcate.

Hipertensiunea arterială asociind febră la un pacient cu un anamnezic suspicios poate sugera efectuarea unui examen urologic. Rareori un varicocel pe stânga poate asocia o tumora pe partea colaterală, datorită invaziei tumorale a venelor cu ulterioara obstrucție de drenare a venei testiculare stângi. Modificări ale culorii urinei semnalate periodic de bolnav, trebuie să atenționeze medicul.

Triada clasică a hipernefromului

- Macrohematuria, apărută subit și care poate dispărea brusc, (intermitentă, totală, fără fenomene vezicale), mai rar poate fi prezentă microhematuria.

- Durerile lombare (de la o simplă jenă până la o adevărată colică)

- Febra, care apare mai precoce decât cele expuse mai sus.

În stadiul tardiv tumoră palpabilă cu contact lombar, dură, cu suprafață netedă, neregulată, mobilă. De asemenea sunt prezente hepatomegalia, splenomegalia.

Diagnosticul

- Hemoleucograma - relevă anemie moderată, poliglobulie (eritrocitoză, leucocitoză, eozinofilie, trombocitoză),
- VSH crescut,
- α_2 – globulinemie
- creșterea fosfatazei alcaline
- Se atestă reacții leucemoide de tip mieloid,
- Microhematurie constantă, celule neoplazice
- Examine instrumentale:
- Ecografia (atestă hepatosplenomegalie),
- TC,
- Urografia excretorie, arteriografia renală, venografia renală, arteriografia selectivă care sunt utile în depistarea tumorilor minime.

Neoplasmul hepatic

Tabloul clinic. S-a estimat că peste 7% din neoplasmul hepatic se manifestă numai cu febră. La o anamneză colectată mai minuțios atrag atenția semnele generale, ce atestă prezența unui proces latent: subfebrilitate sau febră (eliberare

de pirogeni sau o suprainfecție), anorexie, astenie, pierdere ponderală marcată și în faza avansată cașexie. Simptomatologia “ficatului tumoral”: senzația de presiune și distensie în hipocondrul drept ce suscită dureri permanente, uneori surde sau violente.

Examenul fizic relevă tegumente icterice, ascită; palpator – hepatomegalie unicentrică de consistență dură, “cartilaginoasă”. Splenomegalia survine în stadii evolute.

Diagnosticul

- Ecografia organelor interne
- Scanarea izotopică
- Arteriografia selectivă,
- Biopsia transcutană a ficatului

Cancerul pulmonar

Cancerul pulmonar este o suferință care domină printre cancerele bărbaților și este al doilea gen neoplasic la femei după cancerul de sân.

Tabloul clinic al cancerului pulmonar este variat și nespecific. Datele unui studiu prospectiv efectuat pe un eșantion impunător de bolnavi a arătat următoarea simptomatologie în descreștere: tuse (45%), hemoptizie (27%), dureri în piept (27%), dispnee (37%) provocată de insuficiență respiratorie; simptomele de ordin general- pierderea ponderală (46%), oboseala (34%). Manifestările clinice corelează cu extinderea neoplasmului.

Simptomele constituționale – febra, care uneori evoluează cu frisoane, oboseala, anorexia, pierderea ponderală au semnificație de prognostic defavorabil și anunță o tumoră avansată. Nu rareori pacienții se internează cu o infecție pulmonară, care agravează brusc starea generală și pe parcurs tumora este depistată.

Diagnosticul

- analiza sputei și lavajul bronșic reexaminat de 5 ori !!!,
- radiografia pulmonară anteroposterioară și laterograma;
- tomografia pe nivele,
- bronhografia;
- bronhoscopia cu biopsie tisulară.
- O regulă necesită impusă pacienților cu afecțiuni cronice pulmonare care frecvent suscită și dezvoltă infecții acute ale tractului respirator:

Toate cazurile cu pneumonie ce apare pe același segment sau lob pulmonar este secundară unui obstacol bronșic și impune o inspecție bronhoscopică.

Carcinomul bronșic este cel mai frecvent neoplasm al aparatului respirator. Simptomele și frecvența lor este prezentată în tabelul 22.

Tabelul 22
Frecvența simptomelor carcinomului bronșic.

Simptome	Frecvența (%)
Tuse	41
Dureri toracice	22
Tuse cu spută	15
Tuse cu sânge	7
Infecții pulmonare	<5
Astenie, fatigabilitate	<5
Scădere ponderală	<5
Tulburări de respirație / insuficiență respiratorie	<5
Răgușeală	<5
Răspândire la distanță	<5
Fără simptome	<5

Diagnosticul

- Radiografia toracelui
- Bronhoscopie cu biopsie pentru examinare citologică
- TC, RMN,
- Biopsie transtoracică de aspirație cu acul sub ghidaj radiologic sau TC.
- Alte analize: hemoleucograma, biochimia ficatului, testele adiționale ce atestă complicațiile cu biopsie.

Cancerul pulmonar periferic

Tabloul clinic. Simptomele de debut pot lipsi sau sunt nesesizate de pacient. Deși o anamneză mai detaliată relevă semne constituționale – febră sau subfebrilitate episodice, uneori atribuite altor stări acute, astenie, tuse uscată, micșorarea capacității de muncă. Mai frecvent simptomele sunt cele ale metastazelor din ficat, ganglioni limfatici periferici, oase.

Diagnosticul.

- Hemoleucograma va arăta prezența normoblaștilor, ceea ce impune investigații auxiliare
- Radiografia pulmonară cu infiltrat caracteristic
- Biopsia osoasă,
- Radiografia oaselor,
- Scintigrafia scheletului,
- Puncția transtoracică cu ghidare TC sau ecografică.

Cancerul gastric

Tablou clinic Simptome – dureri în epigastriu, care nu pot fi distinse de durerile generate de ulcerul peptic, ambele fiind alinate sau diminuate de mâncare și antacide. Durerea poate varia de intensitate, dar poate fi constantă și severă. Mulți pacienți cu carcinom gastric în momentul prezentării la medic au o boală deja avansată, de asemenea prezintă grețuri, anorexie, febră și scădere ponderală. Voma este frecventă și poate fi severă, dacă tumora este în preajma pilorului. Disfagia poate surveni când tumora se extinde spre fundul stomacului.

Hematemeza nu este caracteristică, dar anemie prin sângerări oculte poate fi prezentă, sunt frecvente pierderile de sânge.

În 50% cazuri pacienții prezintă mase epigastrice palpabile cu sensibilitate abdominală. Deși se pot prezenta în stadii avansate cu metastaze ce cauzează creștere de volum a abdomenului, prin ascită, icter care denotă implicării hepatice. Metastazele trebuie căutate și depistate în oase, creier, pulmoni, ele producând simptome specifice organului afectat.

Deseori pierderea ponderală, periodic urmată de o subfebrilitate nesesizată sunt unicele simptome. Ganglionii limfatici uneori pot fi palpați în fosa supraclaviculară (nodul Virhov), iar semnele de metastaze sunt prezente la peste 1/3 din pacienți. Carcinomul gastric este tumora cea mai frecvent asociată cu dermatomiozita și *acantosis nigricans*

Diagnosticul

- radiografia cu bariu, anunță un diagnostic pozitiv în 90% de cazuri,
- gastroscopia cu biopsie
- hemoleucograma,
- probele hepatice,
- TC și ultrasonografia sunt utile în depistarea invaziei tumorale.

Limfoamele

Limfoamele reprezintă o proliferare anormală a celulelor B sau T și sunt clasificate după modificările histologice în

- **Boala Hodgkin**
- **Limfom non - Hodgkin**

Boala Hodgkin

Boala Hodgkin – prin tratament modern (radioterapie, chimioterapie sau terapii combinate) maladia este curabilă la majoritatea pacienților. Alegerea tratamentului este definită în mare parte de sediul anatomic și răspândirea procesului. Clasificarea stadializată a bolii Hodgkin este prezentată în tabelul 23. Clasificarea stadializată a A.Arbor a fost modificată luând în considerație volumul nodulilor limfatici și folosind tehnicile moderne (TC, RMN)

Tabelul 23

Clasificarea stadială a Bolii Hodgkin (după A.Arbor, variantă revăzută) a, b.

I - implicarea unui singur nodul limfatic regional (I) sau a unui singur organ extralimfatic sau a unei părți din acesta (I E)
II - implicarea a două sau mai multe zone cu noduli limfatici de pe aceeași parte a diafragmei (II) sau una sau mai multe zone ganglionare plus o zonă extralimfatică (II E)
III - implicarea zonelor ganglionare de pe ambele părți ale diafragmei (III), (splina se include în stadiul III). Exemplu - interesare splenică plus mărirea nodulilor limfatici cervicali= stadiul III)
IV - implicarea unuia sau a mai multor organe extralimfatice. Exemplu - pulmoni, ficat, oase, măduvă osoasă cu sau fără implicarea nodulilor limfatici.

a – toate stadiile se subclasifică în A (asimptomatic) sau B (febră, transpirații nocturne și pierdere ponderală de peste 10%)

b – boala Bulky (masa nodulului limfatic are > 10 cm în diametru sau dacă este implicat mediastinul în proporție (volum) de peste 1/3 din diametrul intratoracic la nivelul T10, notată prin sufixul X.

Tabloul clinic. Diagnosticul este facilitat de depistarea ganglionilor limfatici măriți (cervicali, axilari și mediastinali). Important este de remarcat faptul că la scăderea temperaturii corporale ganglionii limfatici măriți se diminuează în dimensiuni semnificativ. Mai dificil este de elucidat cauza febrei atunci când în procesul patologic sunt implicați ganglionii limfatici din profunzime. Edificator este pruritul și transpirațiile abundente. În stadiile avansate este prezentă hepatosplenomegalia

Simptoamele "A"

- mărirea nodulilor limfatici, mai frecvent nodulii limfatici cervicali. Diferențierea cauzelor mării ganglionilor limfatici sunt redată în tabelele 2 și 3 (vezi pag. 30).

Simptomele " B" :

- febră, transpirații nocturne, scădere ponderală > 10%.

Alte simptome constitutive: prurit, oboseală, anorexie și ocazional dureri tip " alcool – induse" pe partea nodulilor limfatici măriți;

Simptome și semne provocate de implicarea în procesul patologic a altor organe (pulmoni, oase, ficat); creșterea ganglionilor limfatici periferi, hepatosplenomegalie.

Diagnosticul

- Hemograma –poate fi normală sau poate fi o anemie normocromă, normocitară
- VSH –este deseori accelerat
- Testele hepatice sunt modificate, în apariția leziunilor hepatice
- Acidul uric este normal sau crescut.
- Radiografia toracelui poate arăta o mărire a mediastinului, cu sau fără implicare pulmonară.
- TC – relevă implicarea ganglionilor intratoracici, abdominali sau pelvini.
- Aspiratul măduvei osoase și trepanobiopsia pot arăta modificări la pacienții cu boala avansată.
- Biopsia nodulilor limfatici este recomandată pentru definitivarea diagnosticului – clasic depistate celulele Șternberg – Reed, într-un amalgam caracteristic de limfocite și histiocite.

În debutul procesului patologic, uneori, poate fi o limfadenită a nodulului limfatic tumoral, dacă nodulul limfatic afectat e implicat într-un proces infecțios este dolor, crește rapid spre apogeul infecției și cedează la antibiotice - examinarea histologică poate fi imposibilă sau incorect interpretată. În asemenea situații se efectuează biopsia repetată a nodulilor limfatici măriți, dar nu se punctează nodulii neimplicați în proces (fără modificări), doar cu speranța că vor fi depistate modificări (rezultatele vor fi negative).

Limfoamele non - Hodgkin

Limfoamele non - Hodgkin cuprind mai multe subtipuri histologice diferite.

Tabloul clinic – majoritatea pacienților prezintă mărirea ganglionilor limfatici cu sau fără simptome sistemice. Pot fi implicați și nodulii mediastinali, intraabdominali și pelvini cu simptome rezultante respective zonei implicate și gradului de lezare a funcției viscerale sau structurilor din imediata apropiere. Uneori leziunile pot afecta numai o regiune extranodală spre exemplu tractul

gastrointestinal, rinichi etc. Semnele generale de intoxicație pot lipsi, deși în stadiile avansate se remarcă astenizare, pierdere ponderală, transpirații și nu rareori febră.

La o examinare atentă se pot depista modificări sau leziuni cutanate asociate cu splenomegalie.

Diagnosticul

- Hemoleucograma – anemie cu un număr crescut de celule albe sau trombocitopenie, care sunt sugestive pentru o infiltrare a măduvei osoase;
- Limfocitoză înaltă
- Urea și electroliții. Pacienții pot avea și disfuncții rinale prin obstrucția ureterelor presați de nodulii limfatici intraabdominali sau pelvini măriți.
- Testele hepatice – pot fi modificate în caz că ficatul a fost implicat în procesul patologic.
- Radiografia toracelui
- TC abdominală, toracică, pelvină.
- Aspiratul medular și trepanobiopsia.
- Biopsia nodulului limfatic
- În cazul nodulilor profunzi – biopsierea lor cu acul ghidat ecografic.

Mielomul

Face parte din spectrul de boli caracterizate prin prezența paraproteinei în ser, care poate fi demonstrată prin metoda imunogenetică – de bandă monoclonală a electroforezei proteinelor. Paraproteinele sunt produse de proliferarea anormală a celulelor plasmactice, ce produc cel mai frecvent IgG și IgA și rareori IgD. Paraproteinemia poate fi asociată cu excreția lanțurilor lungi în urină – proteina Bence – Jones.

Tabloul clinic: mielomul este o suferință a celor vârstnici, vârsta medie afectată este cea de 60 ani, fiind un complex de boli care reprezintă o interrelație între:

- *destrucția osoasă cauzată de colapsul vertebral (care poate cauza compresie medulară) fracturi și hipercalcemie*
- *infiltrarea măduvei osoase, ce rezultă cu anemie, neutropenie și trombocitopenie, împreună cu producția de paraproteine ce poate (rareori) defini caracter de hipervâscozitate;*
- *deteriorare renală datorită combinației mai multor factori – depozite de lanțuri lungi, hipercalcemie, hiperuricemie și (rareori) la pacienți cu boală mai veche, depozite de amiloid.*
- *Toate acestea pot fi complicate cu reducerea nivelelor titrelor de imunoglobuline ce favorizează la acești pacienți contractarea simplă a infecțiilor recurente.*

Simptomele :

- dureri osoase, cel mai frecvent dureri de spate, datorite leziunilor vertebrale
- simptomele anemiei (slăbiciuni, cefalee, vertije, insuficiență de aier, angor de efort, claudicații intermitentă, palpitații; semne – paloare, tahicardie, murmur sistolic, insuficiență cardiacă, rareori papiloedem și hemoragii retinienedupă o hemoragie acută)
- infecții recurente,
- febră
- simptome de insuficiență renală
- simptome de hipercalcemie
- simptome de modificări reologice datorite trombocitopeniei.

Diagnosticul

- Hemoleucograma: hemoglobina este normală sau redusă; leucocitele sunt normale sau scăzute;
- VSH – întotdeauna crescută;
- Microscopia sângelui – poate repera bande proteice în rulou definite de paraproteine;
- Ureea și electroliții – pot fi semne de insuficiență renală;
- Calciul seric – este normal sau scăzut
- Fosfataza alcalină serică – de obicei normală
- Proteina totală – normală sau crescută
- Albumina serică – normală sau scăzută
- Electroforeza proteinelor – se depistează benzi monoclonale
- Acidul uric - normal sau crescut
- La examinarea atentă a scheletului pot fi depistate leziuni litice caracteristice, mai ușor observate în oasele craniului;
- Urina colectată în 24 ore – conține semne de excreția proteinei cu lanțuri grele – proteina Bence – Jones
- Aspiratul măduvei osoase semnaleză un tablou cu infiltrate de celule plasmactice.

AFEȚIUNI CU IMPLICĂRI AUTOIMUNE

Febra reumatismală

Este o boală inflamatorie determinată de infecția faringo-amigdaliană cu *streptococul* β - *hemolitic* gr.A, cu afectarea inimii, articulațiilor, a sistemului nervos central, tegumentelor și țesutului subcutan.

Tabloul clinic. La 10 – 14 zile după o infecție amigdaliană suportată, survine brusc, o stare de febră cu artralгии migratoare sau sindrom articular pronunțat (în 50% din cazuri), simptome de ordin general – astenie, fatigabilitate, inapetență, scădere ponderală. Uneori manifestările clinice depind de organul afectat. Cardita, deși prezentă în 100% cazuri nu întotdeauna este manifestă, pe parcurs, însă, apar semnele specifice afectării.

Particularitățile febrei în evoluția bolii. Nu rareori febra poate reprezenta semnul dominant în debutul suferinței, însoțind simptome nespecifice. Deseori febra poate persista la un nivel scăzut o perioadă mai lungă (săptămâni sau luni) semnalând menținerea procesului inflamator, deși acest semn poate fi greu de interpretat, deoarece unii pacienți (în special copii) prezintă uneori temperaturi peste normal. Pe de altă parte dispariția febrei nu întotdeauna denotă încetarea activității bolii. Nu rareori boala evoluează fără febră, în prezența altor semne și simptome de boală. Importantă este apariția și constatarea febrei la un pacient cu cardiopatie/valvulopatie reumatică. Acest fenomen ne face să suspectăm o recidivă a bolii sau ceea ce poate fi mai frecvent instalarea unei endocardite bacteriene. În cazurile prezenței insuficienței cardiace, este necesar de exclus tromboembolismul pulmonar și infecția pulmonară.

Modalitățile de debut în febra reumatismală

- Artralгии și artrită
- Simptome cardiace (sufhuri, aritmii etc.)
- Coree
- Dureri abdominale
- Febră de origine nedeterminată
- Cardiopatie latentă
- Manifestări cutanate, subcutanate și mucoase

Manifestările carditei

- sufluri noi sau modificarea celor existente
- murmur diastolic mitral tranzitor (Carey – Coombs) ce indică o valvulită mitrală.
- cardiomegalie și dezvoltarea insuficienței cardiace
- efuzie pericardică și modificări ECG ce atestă pericardita (supradeni-

velarea segmentului ST) sau a miocarditei (inversarea sau aplatizarea undei T), bloc AV de diverse grade sau alte aritmii cardiace

Manifestări non – cardiace

- e prezentă febra acompaniată de o aparentă tahicardie;
- artrita asociată cu febra sunt clasice; poliartrita migratoare, cu afectarea articulațiilor mari (genunchi, talocrurale și radiocarpale). Articulațiile sunt tumefiate, hiperemiate și dureroase și dacă inflamația dintr-o articulație cedează în alta apare. Artrita cedează fără sechele.
- implicarea sistemului nervos central se dezvoltă mai târziu după infecția streptococică.
- manifestările tegumentare includ eritem marginat, rash tranzitoriu.

Criteriile febrei reumatismale

Criteriile majore

1. Artrita
2. Cardita
3. Coreea
4. Nodulii subcutanați
5. Eritemul marginat (inelar)

Criteriile minore

1. Febra
2. Artralgiile
3. Antecedentele de febră reumatizmală sau sechele valvulare reumatice
4. Creșterea VSH și a proteinei C – reactive

Prelungirea intervalului PR. Evidența unei infecții streptococice premonitorii. Exsudat faringean pozitiv pentru streptococul β gr. A, creșterea titrului ASLO.

Diagnosticul este facilitat de prezența a 2 sau mai multe criterii clinice majore, sau a unuia din cele majore plus două sau mai multe criterii minore. Evidența unei infecții streptococice indică o probabilitate foarte mare de febră reumatizmală.

Testele biologice ce atestă inflamația (leucocitoza, VSH crescută, creșterea fibrinogenului, proteina C reactivă) sunt pozitive în cazurile unei evoluții de gravitate medie sau grave și neapărat trebuie considerate împreună și nu separat, între criteriile minore de diagnostic.

Artrita reumatoidă

Este o boală sistemică caracterizată prin inflamația cronică a sinovialei care, de regulă, afectează articulațiile periferice, dar generează leziuni și în alte arii articulare și extraarticulare.

Tabloul clinic. Deosebit de dificilă este determinarea momentului inaugural (debutul) bolii, deoarece suferința afișând și unele simptome prodromale, imită alte boli. Subfebrilitatea sau febra poate fi prezentă atât în debutul bolii, cât și pe parcurs. Acest simptom poate semnifica debutul unei afecțiuni severe sau recrudescența bolii.

Artrita reumatoidă include tipic implicarea articulațiilor mici ale mâinii, gen poliartritic, a radiusului, articulațiilor metatarsofalangiene, gleznelor, genunchilor și segmentului cervical al coloanei vertebrale. Umerii, coatele și șoldurile sunt mai rar afectate. Afectarea lor imprimând severitate și impotență funcțională gravă. Orice articulație sinovială poate fi prinsă în proces, inclusiv articulațiile cricoartroidală și temporomandibulară. De obicei sunt inflamate și structurile sinoviale periarticulare (burse, tendoane, plica)

Concomitent cu structurile articulare, care sunt ținta suferinței, alte țesuturi și structuri se afectează, deși ultimele sunt în concordanță cu severitatea bolii.

Debutul bolii poate masca diverse suferințe și după mai multe studii populaționale au fost remarcate câteva modalități de debut.

Debutul palindromic – semnalat în 1/5 din cazuri constă în crize repetate de sinovită limitată, ce afectează un număr variat de articulații. Inflamația se dezvoltă acut în câteva ore și este urmată de eritem și tumefierea articulațiilor implicate în proces, care diminuează complet în 48 – 72 ore fără fenomene reziduale, fără factor reumatoid prezent. Peste jumătate din pacienții cu astfel de debut pe parcurs dezvoltă artrită reumatoidă cronică, care este identificată prin prezența factorului reumatoid în ser, cu evoluție progresivă și implicarea articulațiilor mici în procesul patologic.

Debutul exploziv este semnalat în 10 la sută din cazuri, cu simptome acute, apărute peste noapte, dar rapid progresive, cu implicări severe poliarticulare de caracter simetric și evoluție; de regulă, benignă în timp.

Debutul sistemic este caracteristic pentru vârsta medie, atunci când domină manifestările nonarticulare: febră, mialgii, scădere ponderală, cu revărsat pleural, leziuni de tip vasculitic severe și prin absența afectării articulare marcate. Factorul reumatoid este prezent în ser în titre crescute, se constată anemia. Această modalitate de debut este necesar a se diferenția atent de alte maladii (colagenoze, infecții sau malignizare).

Debutul insidios este caracteristic pentru majoritatea cazurilor de artrită reumatoidă, ce se dezvoltă pe parcursul mai multor săptămâni sau luni, cu o creștere graduală a implicării articulare. Această modalitate de debut este prezentă la

peste 70% din cazuri, este asociată cu un pronostic relativ nefavorabil, deoarece în procesul patologic sunt implicate pe parcurs genunchii și șoldurile, responsabile de mobilitate. Debutul este marcat de implicarea genunchilor și articulațiilor radiocarpale. Testele sunt pozitive pentru factorul reumatoid IgA.

Debutul polimialgic. Simptomele musculare (mialgiile persistente) ale centurii membrelor pot preceda începutul artritice, în particular la bătrâni. Nu toți pacienții cu astfel de debut sunt pozitivi la testarea factorului reumatoid și prezintă dificultăți la diferențierea cu polimialgia reumatică.

Debutul mono și pauciarticular remarcat la femei tinere poate inițial implica arii articulare limitate, de regulă, genunchii.

Diagnosticul

Criteriile de diagnostic (după ARA)

1. Redoare matinală de cel puțin 1 oră
2. Artrită simultană la minimum trei arii articulare
3. Artrită articulației mâinii cu afectarea articulațiilor metacarpofalangiene sau interfalangiene proximale
4. Artrita simetrică cu afectarea simultană bilaterală a aceleiași articulații
5. Prezența nodulilor reumatoizi
6. Prezența factorului reumatoid în ser, în condițiile unei reacții pozitive, întâlnite la mai puțin de 5% populație normală
7. Modificări radiologice tipice bolii, cu eroziuni și decalcificări juxtaarticulare la oasele mâinii.

Criteriile 1 - 4 trebuie să fi durat cel puțin 6 săptămâni

Modificările radiologice includ

- tumefierea țesuturilor moi
- osteoporoză juxtaarticulară
- dispariția spațiului articular datorită erodării cartilajului articular
- erozii osoase în punctele de atașare a sinoviei
- deformări articulare.

Testele biologice

- hemoleucograma- anemie normocromă, normocitară
- proteina C reactivă crescută în corelație cu activitatea procesului inflamator
- Factorul reumatoid prezent în peste 70% cazuri
- Anticorpilor antinucleari în titre joase în peste 30% cazuri
- Radiologic -modificări specifice stadiului bolii.
- Aspiratul articular se examinează (dacă este prezentă efuzia).

Spondilita anchilozantă

Spondilita anchilozantă – boală inflamatorie cronică, cu afectarea predominantă a coloanei vertebrale, dar implicate și alte structuri articulare și extra-articulare (ochi, inimă, rinichi) cu evoluție progresivă, inclusiv osificarea și anchilozarea coloanei vertebrale.

Etiologia bolii este necunoscută

Tabloul clinic. Boala are un debut insidios cu dureri joase de spate, de tip inflamator, de obicei, persistente, dureri în fese și partea postero-superioară a șoldurilor timp de peste trei luni, concomitent fiind și o redoare matinală cu ameliorarea algiilor după exerciții cu tendință spre reacutizare în repaos sau inactivitate. Radiația durerii în șolduri este clasic bilaterală, dar poate fi și unilaterală, mimând sciatica, rareori durerea poate iradia mai jos de genunchi și aproape niciodată în picior. De regulă paresteziile lipsesc. Un simptom important este faptul că impulsul de tuse poate intensifica durerea în torace și articulațiile vertebrale. Un detaliu specific - durerea se resimte în a doua jumătate a nopții.

În majoritatea cazurilor simptomele survin în decada a treia de viață. La persoanele de 16 – 25 ani debutul poate fi cu o artrită periferică, de regulă, a articulațiilor membrelor inferioare, cu sindrom articular persistent și rebel la tratament.

Dintre simptomele de ordin general pot fi perturbarea somnului, fatigabilitate, majoritatea fenomenelor clinice revenind când pacientul este culcat sau la o sculare inconfortabilă din pat. Mai pot fi astenie, stare de depresie, ușoară scădere ponderală, o subfebrilitate neexplicată, cu transpirații nocturne.

Semne fizice. În debutul bolii pot fi minime. Inițial mișcările în coloana vertebrală pot să nu fie limitate evident sau sunt nemodificate, dar pe parcurs limitarea funcțională survine în toate planurile, inclusiv flexia laterală, flexia anterioară și extensia. Este aplatizată lordoza lombară, în boala avansată este prezentă cifoza cervicală. Apare hipotrofia și atrofia mușchilor, cu o sensibilitate și/sau durere musculară, în special răspund mușchii spatelui. Expansiunea toracică se diminuează. Palpator sunt dureroase articulațiile coloanei, articulațiile semimobile (costosternale, sternoclaviculare), articulațiile sacroiliace. Testul Șober pozitiv.

Uveita anterioară acută survine în orice perioadă a evoluției bolii și este prezentă în peste 20% din cazuri. Limitarea expansiunii toracice provoacă defecte pulmonare restrictive, parțial compensate de mișcările diafragmei. Insuficiența aortică secundară aortitei poate fi în 1% de cazuri.

Diagnosticul

Semnul de elecție al spondilitei anchilozante este scleroza și erodarea ambelor articulații sacroiliace, lezare mai marcată în părțile inferioare. În stadiile de debut, în cazurile cu evoluție latentă și activitate minimă a suferinței modifică-

rile radiologice, uneori, pot lipsi, făcând dificil diagnosticul. Un semn distinctiv sunt sindesmofitele la vertebrele toracale inferioare și primele lombare.

Testele de laborator

- Hemoleucograma atestă anemie,
- VSH accelerat
- Proteina C reactivă prezentă
- Ig A crescută
- Fosfataza alcalină fiind crescută, certifică implicarea structurilor osoase.

Criteriile de diagnostic propuse de van der Linden (1980)

Criterii clinice

- durere lombară și redoare cu durată de peste trei luni și ameliorată de exercițiu, dar persistentă în repaos;
- limitarea mișcărilor din coloana lombară în plan sagital și frontal,
- limitarea expansiunii toracice (corectată în funcție de vârstă și sex).

Criterii radiologice

- Sacroiliită de diverse grade , confirmată radiologic.

Criteriile spondilitei anchilozante (New – York,1966)

1. Durere lombosacrală durând trei luni și care nu se ameliorează în repaos.
2. Durere și redoarea mișcărilor toracice.
3. Diminuarea expansiunii toracice.
4. Diminuarea mobilității lombare.
5. Aspect radiologic de sacroiliită bilaterală
6. Prezența sindesmofitelor la examenul radiologic al coloanei vertebrale.

Diagnostic pozitiv: prezența a 4 din cele 5 criterii sugestive: prezența criteriului 6 și al unuia din celelalte 5.

Polimialgia reumatică

Este o suferință ce survine predominant la pacienții de peste 60 ani, caracterizată printr-o durere marcată cu o redoare în umeri și centura pelviană, asociate cu simptome sistemice, creșterea proteinei C reactive și VSH. Diagnosticul, de regulă, este dificil de stabilit deoarece criteriile de diagnostic sunt în discuție din motivul existenței unei multitudini de simptome similare altor boli și nu în ultimul rând, deoarece apare la vârsta când pot fi și alte boli cu simptome asemănătoare.

Tabloul clinic

Deși grupul de vârstă include persoane între 60 – 70 ani, 1/3 din pacienți prezentase simptome până în 60 ani, doar rareori simptomele inițiale survin până în 45 ani ori peste 80 ani. Raportul bărbați-femei este de 1: 2 .

Simptomele clinice Frecvent debutul este unul dramatic, bolnavii precizând exact momentul instalării durerii și rigidității localizate în mușchi, deși sensibilitatea nu este atât de severă ca în miozită, poate fi și o durere suprapusă, ce implică structurile periarticulare (bursele, tendoanele, capsula articulară. Debutul este mai obișnuit în centura humerală, implicând ambele articulații humerale, centura pelviană, mușchii proximali cu un simetrism perfect. Este prezentă imobilitatea spontană-un simptom caracteristic, care arată severitatea situației: bolnavul este nevoit să solicite ajutorul celui apropiat. Această redoare matinală poate persista ore, făcându-l pe pacient dependent. De regulă pacienții nu au aspect sănătos, prezintă o "stare de rău", fatigabilitate, depresie, anorexie, febră cu transpirații nocturne sunt frecvent semnalate, scădere ponderală (6-7kg) aceste stări pot sugera neoplazii. Semne de poliartrită inflamatorie ușoară, cu implicarea tuturor articulațiilor, necâtând la durerile musculare..

Diagnosticul se stabilește inclusiv în absența schimbărilor unice și fără confirmarea de laborator. Polimialgia reumatică rămâne un diagnostic stabilit clinic, dar fiind un diagnostic axiomatic necesită o anamneză amănunțită și o examinare atentă.

Testele de laborator ce caracterizează răspunsul fazei acute a inflamației sunt pozitive:

- VSH crescută – până la 100mm/oră,
- proteina C reactivă crescută,
- creșterea vâscozității plasmei, este tipică ,
- anemia hipocromă,
- analiza bioptatului măduvei osoase normal,
- conținutul de fier seric redus (tratamentul cu preparate de fier este ineficient)
- Examinarea imunologică vizează limfocitele T CD8+ supresor citotoxice
- Enzimele hepatice - fosfataza alcalină, γ -glutamyltranspeptidaza crescute, se pot corela cu VSH și severitatea bolii.
- Biopsia ficatului prezintă infiltrate celulare ușoare și schimbări minore în canalicii biliari.
- EMG și enzimele serice sunt normale. Biopsia musculară denotă modificări nespecifice și nu este de un real folos.

Criteriile de certitudine diagnostică

1. Dureri în umeri și/sau redoare bilaterală
2. Primul atac cu o durată de 2 săptămâni sau mai puțin

3. VSH inițial > 40mm/h
4. Redoare mai mult de o oră
5. Vârsta \geq 65 ani
6. Depresie și/sau scădere ponderală
7. Sensibilitate bilaterală în membrele superioare

Boala Still

Boala Still a adultului este o afecțiune rară de etiologie și prevalență necunoscute. Studiile imunologice sugerează asocierea cu HLA B14 și DR7, BW35, CW4 și DR4. Afectează predominant tineri de vârste cuprinse între 16 și 35 ani.

Tabloul clinic este dominat de manifestările extraarticulare ale bolii. După o infecție faringeană apare febra sau subfebrilitatea însoțite de erupții cutanate petesiale, lipsite de prurit.

Febra în cadrul evoluției bolii este specifică și are următoarele particularități: apare acut, la toți pacienții, are un caracter remitent, cu creșteri până la 39°-41° C în orele serii, dar pot fi și creșteri ale temperaturii corporale și în alte ore ale zilei (dimineața, ziua), uneori pot apărea diverse curbe termice (2 – 3 tipuri). Febra de 39 °C este însoțită de rigor cu transpirații abundente la cedarea ei, ceea ce este un test de diferențiere cu o stare septică. În timpul acutizării bolii febra este caracteristică, cu valori de 38 ° – 39° C, dar că poate persista timp îndelungat în procesele cronicizate și de activitate înaltă. Febra se specifică prin faptul că nu cedează la tratamentul antibacterian, dar este bine controlată cu AINS sau corticosteroizi. Acest fenomen este de asemenea important în aspect de diferențiere pentru boala Still. *Examenul obiectiv* relevă erupțiile cutanate, limfadenopatie, hepatosplenomegalie, palpator dureri musculare.

Dacă insistăm la o colectare a anamnezei mai detaliate, în unele cazuri poate fi depistată o infecție virală.

Diagnosticul

Criteriile bolii pentru stabilirea diagnosticului

Fiecare din

1. Febră >39° C, cotidiană, banală
2. Artralгии / artrite
3. Factor reumatoid negativ
4. Factor antinuclear negativ

Plus două din

- a) Leucocitoză $>15 \times 10^9 / l$
- b) Rash macular / maculopapular evanescent
- c) Serozite (pleurită / pericardită)
- d) Hepatomegalie
- e) Splenomegalie
- f) Limfadenopatie generalizată.

Lupus eritematos sistemic

Este o afecțiune clasificată variat ca fiind o boală autoimună fără specificitate de organ, ca o boală inflamatorie reumatismală multisistemică sau formal ca o "vasculită colagenoasă / colagenoză vasculitică"

Tabloul clinic. Boala poate debuta variat cu implicare poliorganică sau cu afectarea unui singur organ. Diversitatea simptomelor este expusă în tabelul 24. Febra în cadrul LES poate fi o manifestare de debut. Pacientul prezentând o stare febrilă, cu fatigabilitate, anorexie, dar poate apărea și în perioada de stare, semnalând o infecție (bacteriană/virală) sau/și o recrudescență a suferinței.

Tabelul 24

Manifestările clinice ale LES

Sistemul afectat	Manifestările clinice
Musculoscheletal	Artralgie, artrite, miozite, tendinite
Cardiorespirator	Pleurezie, atelectazie (micșorare) pulmonară, pericardită, endocardită, miocardită,
Nervos	Polinevrită, leziuni ale nervilor cranieni, migrene, leziuni ale măduvei osoase, cerebrită, epilepsie, accidente vasculare, coree
Urogenital	Cistită, insuficiență ovariană primară, avort spontan
Renal	Glomerulonefrită, sindrom tubular
Vascular	Sindromul Raynaud, vasculite, tromboze venoase și arteriale
Ocular	Uveită, leziuni retiniene
Hemopoetic	Anemie (hemolitică sau normocromă - normocitară), trombocitopenie, limfopenie, leucopenie, splenomegalie, limfadenopatie
Mucocutaneu	Mucosită, / ulceratii, rash, fotosensibilitate, alopecie
Constituționale	Febră, fatigabilitate, anorexie, grețuri

Diagnosticul se stabilește conform criteriilor de diagnostic, care implică teste imunologice cu multiple modificări autoimune (tab.25).

Tabelul 25

Criteriile diagnosticului de Lupus eritematos sistemic

Criteriul	Definiție
Rash malar	Eritem facial fix (plat sau în relief) pe suprafețe malare
Rash discoid	Plăci eritematoase cu cruste cheratozice aderente, cu atrofi cicatriceale
Fotosensibilitate	Rash cutanat după expunerea la soare anamnestică /observată de medic
Ulcerații orale sau nasofaringiene	Observate de medic, frecvent indolore
Artrită	Nonerozive; două sau mai multe articulații
Serozite	Pleurită sau pericardită
Afectări renale	Proteinurie > 0.5g/24 h sau cilindri celulari (hematici, granuloși sau micști)
Afectări neurologice	Crize(fără o altă cauză) sau psihoze
Afectări hematologice	Anemie hemolitică cu reticulocitoză sau leucopenie<4000/mm ³ , sau limfopenie<1500/mm ³ , sau trombocitopenie<100 000/mm ³
Afectări imunologice	Celule lupice sau ADN anti-nativ sau antiSm, sau testul pentru lues fals pozitiv
Anticorpi antinucleari (ANA)	ANA pozitiv, în absența unei posibile induceri medicamentoase

Febra mediteraniană familială

Este o poliserozită paroxismală familială ce se caracterizează prin episoade recurente de febră, peritonită și/sau pleurită, artrită, manifestări tegumentare și amiloidoza nu rareori este semnalată.

Etiologia este necunoscută. Se presupune implicarea sistemului imun pe fundalul unei eredități cu o eroare de metabolism innăscută cu un caracter de transmitere autozomal recesiv, care survine în anumite grupuri etnice, în particular la arabi, turci, armeni și evrei. În fenomenele menționate sunt implicate genele MEFV, localizate pe cromozomul 16.

Tabloul clinic. Manifestările suferinței se pot afișa în fragedă copilărie (5 ani), în adolescență (aproximativ la 15 ani), dar survin în a cincea decadă a vieții. Se caracterizează prin prezența unor crize care, de regulă, durează 24-48 ore, dar se pot prelungi 7-10 zile. Numărul crizelor este variat. Simptomele și semnele clinice includ accese recurente de febră, artrită și serozită.

Febra este simptomul cardinal și este prezentă în majoritatea crizelor, rareori febra poate fi prezentă fără serozită. Creșterea temperaturii corporale poate fi precedată de senzația de frig și crește în 12-24 ore. Defervescența (scăderea febrei) este însoțită de transpirații. Febra poate fi de la 38,5-40°C, fiind remarcate variații. Durerile abdominale, provocate de peritonită, sunt semnalate în

peste 95% cazuri, variind în intensitate, poate debuta localizat, cu o ulterioară extindere a algiiilor, însoțite de rigiditate și nu rareori pot iradia în spate, torace, umeri; abdomenul este destins, cu defans muscular, cu descreșterea sau dispariția sunetelor intestinale. Mai pot fi manifeste grețuri, vome, ceea ce necesită o diferențiere minuțioasă.

Durerile toracice (pleuritice), provocate de pleurezie remarcate în peste 75% din cazuri însoțesc sau nu crizele abdominale în perioade variabile de timp. Crizele toracice uneori preced începutul crizelor abdominale. Toracalgiiile pot fi uni sau bilaterale, semnele obiective fiind diminuarea respirației, frecătură pleurală cu sau fără revărsat pleural tranzitor.

Durerile articulare prezente în peste 75% se manifestă acut sau cronic și pot fi mono- sau poliarticulare, cu sinovită și revărsat intraarticular în exces. Artralgiile durează, de regulă, peste o săptămână.

Manifestările tegumentare sunt prezente la aproximativ 1/3 din suferinzi. Semnele cutanate apar pe membrele inferioare, în regiunea maleolei mediane sau pe partea dorsală a piciorului și au aspectul unor leziuni localizate, doloare, tumefiate eritematoase de 0,5-20cm în diametru. Apar independent de alte simptome și dispar în 24-48 ore. Alte simptome și semne denotă includerea în procesul patologic al membranelor seroase.

Afectarea SNC sa afișează prin cefaleea migratoare ce însoțește criza abdominală, instabilitatea emoțională - iritație sau labilitate emoțională extremă în perioada crizelor. Pe parcurs boala se poate complica cu depresii, absența motivației, amiloidoză, afectări ale vezicii biliare.

Diagnosticul

- Hemoleucograma – leucocitoză 10.000 – 30.000/mm³, în perioada crizelor,
- VSH accelerat, de asemenea în crize, dar revin la normal între crize.
- Analiza urinei – hematurie, uneori
- Fibrinogenul este crescut,
- Proteina C reactivă prezentă,
- Haptoglobina serică,
- ceruloplasmina crește în crize.
- Lipidele serice sunt normale, de obicei.
- Testele hepatice fără devieri,
- Testele renale, fără devieri, dar în cazurile prezenței complicațiilor apar semne specifice sindromului nefrotic urmat de insuficiența renală.
- Ecografia relevă splenomegalie,
- Oftalmoscopia fundului de ochi relevă – formațiuni minuscule albicioase, punctiforme, denumite corpi coloizi, sunt semnificativi pentru diagnostic.

- Radiografia toracelui poate releva semne de pericardită, deși este rar descrisă.
- Teste imunologice includ reacția polimerizării în lanț, ELISA etc. darde obicei sunt evaluate simptomele clinice care apar periodic.

**În aspect de diferențiere este important de exclus
catastrofele abdominale majore:**

- apendicita,
- pancreatita acută,
- porfiria,
- colecistita acută,
- obstrucția intestinală etc.

Poliarterita nodoasă

Poliarterita nodoasă este o vasculită a vaselor de calibru mediu, care de obicei survine la bărbații de vârstă medie, cu manifestări clinice de caracter sistemic, ocazional poate fi asociată cu hepatita B.

Tabloul clinic Este marcat de o multitudine de simptome care includ atât cele constituționale febra/subfebrilitate, starea de rău, pierdere ponderală rapidă, cât și semne de afectare a tuturor sistemelor de organe - tahicardie, mialgii, artralгии, sindrom algic polinevritic, crize algice abdominale, care pot mima o colecistită acută, pancreatită sau apendicită; hemoragii gastrointestinale survin datorită ulcerățiilor mucoasei tractului digestiv, cardialgii de tip anginos cu insuficiență cardiacă, se remarcă uneori și pericardita, afectarea rinichilor de tip nefrită cu hematurie, proteinurie și hipertensie arterială cu insuficiență renală acută sau cronică. Implicările pulmonare sunt mai rare, dar se poate afișa sindromul bronhospastic, inclusiv cu evoluție severă e astmul bronșic, alte manifestări pulmonare polimorfe, sindromul Hamen – Rich (pneumofibroză interstițială difuză progresivă). Pe tegumente - purpură cu hemoragii subcutanate și gangrenă, *livedo reticularis* persistent în evoluția cronică a bolii. Cu toate acestea nodulii subcutanați dispuși pe traseul arterelor și caracteristici bolii, sunt observați mai rar. La apariția visceropatiilor este obligatorie combinația nu mai puțin de două sindroame viscerale. Simptomele suferinței și frecvența lor este redată în tabelul 26.

Tabelul 26

Simptomele poliarteritei nodoase (după W.Muller și R. Boos, 1982)

Atingerea viscerală	Frecvența (%)	Simptome clinice
Rinichi	74 - 90	Hipertensie arterială, rinichi mic vascular, insuficiență renală
Inimă	66 - 80	Tulburări de ritm cardiac, tahicardie, insuficiență coronariană
Tractul gastro-intestinal	46 - 70	Colici, ulceratii, perforatii, hemoragii, ileus
Ficat	40	Hepatomegalie
Veziica biliară	12	Colecistopatie
Pancreas	30	Pancreatopatie
Sistem nervos central	20-40	Polimorf: manifestări în focar, crize, tulburări psihice
Sistem nervos periferic	60	Sindrom nevralgic-nevritic, polineurită
Pulmoni	40 (?)	Participare specifică discutabilă, participare secundară
Ganglioni	8	Adenopatii
Splina	8	Splenomegalie ușoară
Piele	30	Modificări vasculare, formarea de noduli
Sânge	90	Anemie, leucocitoză, eozinofilie
Articulații	45	Sindrom artralgic, mialgic, rar poliartrită
Simptoame generale	Peste 90	Scădere ponderală, febră, astenie

Diagnosticul

- Hemoleucograma – anemie, leucocitoză, eozinofilie în evoluții severe trombocitopenie,; VSH accelerată 50-60 mm/ h,
- hiper α_2 , γ - globulinemie.
- Factorul reumatoid rareori prezent,
- reacția Wasserman fals pozitivă,
- testul Coombs direct pozitiv și prezența ag HBs ,
- complexe imunocirculante în circa 50% cazuri,
- Investigații instrumentale- arteriografia abdominală și / sau renală are indicații limitate. Aceste investigații relevă aneurisme multiple sau stenoze segmentare.
- Biopsia musculară și cutanată constituie examenul de laborator esențial, punând în evidență leziuni caracteristice: necroză fibrinoidă, reacție inflamatorie perivasculară sau fibroză, cu obliterări anterioare. Nu rareori este necesară repetarea biopsiilor musculare deoarece leziunile pot fi de vârstă diferită, afectarea musculară poate fi în focar, rezultatele obținute fiind negative.

Diagnosticul este dificil și este necesară prezența triadei generale, integrată în manifestările clinice (mononeuritis multiplex adesea) și certificată de leziunile vasculare tipice atestate biptic.

Criteriile diagnostice ARA (1990)

- Scădere ponderală cu peste 4 kg din momentul debutului bolii, care nu poate fi explicată de modificarea regimului alimentar sau alți factori
- *Livedo reticularis* răspândit pe tegumentele membrelor și toracelui;
- Dureri sau sensibilitate testiculară, fără relație cu o infecție, traumatism sau altă cauză
- Mialgii difuze, care nu se limitează numai la centura scapulară și pelviană și se însoțesc de astenie musculară și de sensibilitate la presiune pe mușchii gambei
- Mononeuropatie sau polineuropatie
- Hipertensiune arterială cu valori diastolice, care depășesc 90mmHg
- Semne de insuficiență renală, care nu pot fi explicate prin deshidratare sau uropatie obstructivă.
- Prezența antigenului de suprafață sau a anticorpilor hepatitei B în ser
- Anomalii evidențiate la arteriografie: aneurisme sau obstrucție la nivelul arterelor musculare care nu sunt explicate de scleroză sau displazie fibromusculară
- Biopsia unei arterii de calibru mic sau mijlociu, care evidențiază în peretele arterial infiltrații de polinucleare neutrofile.

Diagnosticul pozitiv se atestă în prezența a 3 din aceste criterii.

Sarcoidoza

Sarcoidoza boală multisistemică granulomatoasă, de obicei, afectează tineri adulți și frecvent persistă cu limfadenopatie hilară bilaterală, infiltrații pulmonare și leziuni tegumentare sau oculare.

Tabloul clinic De regulă se afectează persoane aflate în decada a treia și a patra a vieții, cu preponderență femei. Sarcoidoza poate afecta mai multe organe, totuși cea mai obișnuită prezentare este cea pulmonară cu simptome respiratorii și modificări radiografice pulmonare (50%), fatigabilitate și scădere ponderală (5%), limfadenopatie (5%), febră (5%).

Limfadenopatia hilară bilaterală este frecvent unicul simptom asociat cu o durere surdă în torace, astenizare, febră ușoară. Dispneea de efort apare pe parcurs din cauza infiltrații pulmonare.

Manifestări extrapulmonare. 10% din cazuri, prezintă eritem nodos, aminând o degerătură, care de fapt este cea mai obișnuită variantă de eritem nodos. Asocierea adenopatiei hilare bilaterale, simetrice cu eritem nodos se întâmplă numai în sarcoidoză.

Manifestări oculare și efecte asociate: uveita anterioară este cea mai frecventă și provoacă tulburări de vedere, dureri și hiperemie oculară. Uveita posterioară se poate manifesta prin pierderea vederii. Circa 5% din cazuri sunt sarcoidoză oculară observată de oftalmolog, pe când în 25% cazuri uveita prin sarcoidoză este asimptomatică. Pot fi prezente conjunctivita și leziuni retiniene. Ceratoconjunctivita sicca și mărirea glandelor lacrimale pot surveni.

Febra uveoparotidică este un sindrom de uveită bilaterală cu mărirea glandei parotide împreună cu dezvoltarea paraliziei nervului facial remarcat în sarcoidoză.

Manifestări osteoarticulare – artralгии fără eritem nodos (5%). Tumefierea degetelor și depistarea chisturilor osoase la examenul radiologic.

Hepatosplenomegalia este prezentă, deși consecințele ei clinice au fost remarcate rareori.

Implicarea cardiacă (3%): aritmii ventriculare, defecte de conducere și cardiopatie cu insuficiență cardiacă congestivă sunt posibile.

Implicarea sistemului nervos central (neurosarcoidoza) se întâmplă rar, dar odată survenită se manifestă prin afecțiuni neurologice grave (meningoencefalită cronică, leziuni ale ligamentelor spinale, paralizia nervilor cranieni, în special leziunea bilaterală a nervului VII, polineuropatie și miopatie)

Manifestările metabolice (de regulă rare) se pot prezenta sub formă de dismetabolii ale calciului, (hipercalcemie -10%). Hipercalcemia și hipercalciuria poate conduce la formarea de calculi renali și nefrocalcinoză.

Manifestările cutanate se exprimă prin sindromul Lofgren, care constă din eritem nodos, însoțit de febră, poliartralгии și adenopatie hilară.

Diagnosticul

- Hemograma relevă anemie normocromă, normocitară; VSH accelerat
- Teste biochimice
- calciu seric crescut,
- hipergamaglobulinemie,
- nivelul seric al angiotenzin convertazei este perturbat în peste 75% pacienți cu sarcoidoză netratată (acest test mai frecvent se folosește pentru monitorizarea tratamentului steroidian)
- Radiografia pulmonară este pozitivă în 50% cazuri și evidențiază limfadenopatie hilară bilaterală; infiltrare pulmonară progresivă. În 20% de cazuri de sarcoidoza non – pulmonară radiografia pulmonară poate fi negativă, iar leziunile pot fi depistate mai târziu. Diferențierea este necesară cu alte afecțiuni ce evoluează cu adenopatie hilară (tab. 27).

Tabelul 27

Limfadenopatia hilară bilaterală

Patologie	Particularități
Limfomul	Este neobișnuit să afecteze numai noduli limfatici hilari
Tuberculoza pulmonară	Rareori se atestă o lărgire simetrică a nodulilor limfatici
Carcinomul bronșic cu interesarea la nodulilor limfatici contralaterali	Rareori se întâmplă un tablou de simetrism tipic.

- Tomografia computerizată – este o examinare mai sensibilă și relevă infiltrațiile pulmonare difuze care nu sunt evidențiate radiografic.
- Biopsia transbronhială, cel mai important și util examen paraclinic (rezultat pozitiv în 90% cazuri de sarcoidoză pulmonară cu sau fără modificări radiologice ale pulmonilor. Testul prevede o evidență histologică pozitivă - granulom prezintă 50% din pacienții cu sarcoidoză extrapulmonară clinică, care au examenul radiologic pulmonar normal. Evidența histologică relevă granuloame epitelioid necazeoase în mai multe organe.
- Teste funcționale pulmonare arată defect pulmonar restrictiv cu infiltrare pulmonară. Se constată descreșterea capacității pulmonare totale (TLC), o descreștere a FEV1 și a FVC, un declin în transferul de gaze.
- Testul Kweim – Siltzbach implică o injecție intradermală de țesut sarcoid, utilizat frecvent pentru confirmarea diagnosticului. Nu se recomandă a-l folosi, deoarece există riscul transmiterii infecției în plus este și mai puțin sensibil și mai puțin specific decât biopsia transbronhială care l-a înlocuit.
- Testul cu tuberculină este negativ în 80% din pacienții cu sarcoidoză și nu are valoare diagnostică.

Boala Crohn

Este o afecțiune majoră inflamatorie nonspecifică intestinală, care poate afecta orice regiune a tractului gastrointestinal cu penetrarea transmurală a leziunii inflamatorii.

Tabloul clinic. Boala poate debuta insidios sau acut. Simptomele majore sunt diareea, prezentă în 80% din cazuri, durerile abdominale, care pot fi de o varietate majoră (de la un minim disconfort până la dureri colicative) și pot afișa boala ca urgență medicală: dureri acute în fosa iliacă dreaptă cu mimicria unei apendicite, subfebrilitate sau febră de diversă durată, scădere ponderală, urmată de simptome constituționale așa ca starea de rău, letargie, anorexie, grețuri, vome. Cu toate acestea, pacienții pot rămâne activi o perioadă de timp, dar cu necesitate de internări repetate. Manifestările clinice în aspect evolutiv fiind

variate și în dependență de porțiunea afectată. Sunt de remarcat la internările repetate starea generală de aspect astenizat, ulcerații aftoase în cavitatea bucală, pierderea ponderală frecvent semnalate de pacient. Examinarea abdomenului poate fi normală, deși pot fi palpate unele conglomerate, provocate de ansele intestinale inflamate, abcese sau infiltrate pot fi ocazional găsite în fosa iliacă dreaptă. Examinarea rectală semnifică în 80% cazuri modificări inflamatorii - noduli, fisuri sau abcese perianale.

Manifestări extradigestive sunt eritemul nodos, artrita, sacroileita, spondilită anchilozantă, irita, calculii renali și cei biliari.

Diagnosticul

- Hemoleucograma: anemie normocromă, normocitară, cu deficit de fier și folați, poate fi scăzută concentrația de B12, leucocitoză, VSH accelerată,
- Proteina C reactivă crescută
- Hipoalbuminemie - în cazuri severe de boală
- Testele hepatice de asemenea pot fi modificate
- Hemocultura trebuie recomandată la suspjecția septicemiei.
- Coprocultura
- Radiografia, TC, Ultrasonografia organelor interne
- Sigmoidoscopia trebuie efectuată întotdeauna, deoarece în cazul afectării intestinului subțire rectul poate fi normal.

Boala Kawasaki

Este o boală acută febrilă cu erupții cutanate. Mai frecvent apare la copii sub 5 ani.

Etiopatogenia bolii este necunoscută.

Tabloul clinic. Se poate afișa prin două categorii de simptoame majore și auxiliare.

Principalele simptome

Febra de origine nedeterminată cu durată de 5 zile sau mai mult. De obicei debutul este acut, cu febră înaltă, fără simptome prodromale cu manifestări respiratorii - strănut, tuse sau rinoree. Limfadenopatia este prezentă la pacienții ce invocă dureri în gât. Uneori aceste simptome precedă cu o zi febra înaltă apărută subit.

Febra este remitentă sau continuă la valori de 38 - 40 °C curs de 1 - 2 săptămâni. Caracteristica febrei din această suferință este faptul că nu răspunde la tratamentul cu antibiotice. O febră înaltă ce durează de peste 2 săptămâni se constată la 14 - 20% cazuri. Febra constantă mai mult de 30 zile este foarte rar întâlnită. Cifrele medii ale febrei se mențin între 39,0 și 39,9°C. Se consideră că cu cât durata febrei este mai mare, cu atât este mai mare probabilitatea de a se forma anevrisme ale arterelor coronariene.

Manifestări oculare. După 2 - 4 zile de la debut apare conjunctivita cu o congestie bilaterală. La o examinare apropiată fiecare capilar este dilatat. Conjunctivita este caracteristică pentru 90% din cazuri.

Rareori se remarcă eliminările purulente și o uveită anterioară. Manifestările relevate involuează de obicei într-o săptămână, doar rareori pot persista mai mult de câteva săptămâni.

Manifestările bucale și labialele. Timp de 3 – 5 zile de la debutul bolii sunt prezente uscăciunea, hiperemia și fisurarea buzelor. Uneori apar sângerări și formarea de cruste. Mucoasa cavității bucale și faringele sunt difuz hiperemiate. Frecvent proemină papilele linguale, dând aspectul de limbă zmeurie. Aceste semne involuează timp de 2 săptămâni de la debut, dar frecvent hiperemia buzelor se menține timp de 3 – 4 săptămâni.

Limfadenopatie cervicală acută non – supurativă. Cu o zi până la apariția febrei sau simultan cu febra înaltă apare limfadenopatia cervicală, cu dureri și deformarea gâtului. În unele cazuri tumefierea survine peste câteva zile după ce a debutat febra. Dimensiunile nodulilor limfatici sunt de la 1,5 – 5 cm, ei formând o masă fermă, nonfluctuantă. Uneori tumefierea bilaterală poate să simuleze oreionul. Mărirea semnificativă a nodulilor limfatici este ultimul criteriu important pentru diagnostic. De obicei dispare odată cu diminuarea febrei. În peste 2/3 din cazuri limfadenopatia se remarcă la pacienții de origine niponă.

Exantemul polimorf. De la prima până la a cincea zi de la debutul febrei pe corp și extremități apare un rash polimorf. Rash – ul este deosebit de divers: morbiliform, scarlatiniform, urticarian sau eritem multiform. Leziunile au în diametru 3 – 5 mm și se extind pe corp și pe extremități timp de 2 zile. Leziunile se extind și se confluează. Nu s-au semnalat vezicule sau cruste, dar uneori apar pustule aseptice în regiunea genunchilor, feselor sau pe alte arii. Erupțiile dispar în mai puțin de o săptămână.

Modificări ale extremităților. La circa 2 - 5 zile postdebut, când apare rash-ul pe trunchi devin hiperemiate palmele și tălpile. Simultan apare și un edem indurativ. Uneori gradul de edem este considerabil, pielea devine tensionată, lucioasă și apar crăpături. Când febra scade tumefierea dispare, iar peste 10 – 15 zile de la debutul bolii apare descuamarea, care începe de la vârful degetelor cu extindere până la încheetura mâinii.

Alte manifestări clinice și complicații:

- cardiovasculare – sunt cele mai semnificative. În stadiul acut apare pancardita și arterita coronariană. Auscultativ se disting zgomote diminuate, ritm de galop.
- gastro – intestinale – diareea survine în peste 35 % cazuri, dureri abdominale, în cazul implicării colecistului – dureri în hipocondrul drept. Ileus paralytic poate surveni. Icter al tegumentelor la > 5 %.
- tractul urinar – albuminuria este frecventă în stadiul acut și o piurie aseptică microscopică. Aceste modificări dispar în faza de convalescență.
- aparatul respirator – tusea și rinoreea prezente din debutul bolii. Radiografic pot fi prezente infiltrate tranzitorii.

- articulațiile – artrite și artralгии prezente în peste 25% din cazuri. Aceste manifestări dispar peste aproximativ o lună de la debutul bolii.
- sistemul nervos - meningită aseptică survine în 20 – 50% din cazuri, se aseamănă cu meningita din oreion.

Diagnosticul

- Hemo leucograma ușoară anemie leucocitoză cu deviere stângă,
- VSH accelerat la 50mm/h (70%),
- Proteina C reactivă pozitivă (70%),
- Hipergamaglobulinemie cu creșterea IgE, α_2 – globulinele cresc, hipalbuminemie
- Trombocitoză- semnalată în săptămâna a doua de boală și pot fi $1000 - 1500 \times 10^9 / l$;
- Complexe imunocirculante
- Analiza urinei atestă o proteinurie, leucociturie.
- Rareori pot fi crescute transaminazele serice,
- Bilirubina $<10 \text{ mg/dl}$,
- GOT seric și GPT sunt crescute de la 60 la 200 UI
- LDH crește de la 600 la 900 UI
- Modificările electrocardiografice - în unele cazuri - PQ – variabil și alungirea QT, cu voltaj scăzut, modificări ale ST și T , aritmii.
- Ecocardiografia bidimensională sau angiografia selectivă relevă aneurisme ale arterelor coronariene în peste 40% cazuri. Ecocardiografia este o metodă atât pentru diagnostic, cât și pentru monitorizarea în timp, care ar depista aneurismele de pe traiecul proximal al arterelor coronariene.
- Examenul radiologic depistează, uneori, cardiomegalie, infiltrate pulmonare tranzitrii
- Angiografia coronariană atestă aneurisme în peste 60% din cazuri.
- Ecografia organelor abdominale relevă colecistită.

Criteriile de diagnostic pentru boala Kawasaki (Kawasaki și col., 1974)

1. Febră cu durată de peste 5 – 7 zile, care nu răspunde la antibiotice (95%)
2. Congestie conjunctivală bilaterală (88%)
3. Exantem (90%): eritem difuz al mucoasei bucale , limbă "de zmeură", buze roșii, uscate și fisurate
4. Exantem polimorf la nivelul trunchiului, fără vezicule sau cruste (92%)
5. Modificări la nivelul extremităților (94%):
 - eritem palmo-plantar*
 - edem indurativ al mâinilor și picioarelor*
 - descuamarea pulpei degetelor**
6. Adenomegalie cervicală nesupurantă, cu ganglion de cel puțin 1,5 cm diametru (75%)

Pentru diagnostic sunt necesare cel puțin 5 criterii.

* Prezente în stadiul inițial

** Manifestare de convalescență

BOLI ALE SISTEMULUI RESPIRATOR

Boli ale căilor respiratorii superioare

Amigdalita (tonzilita) cronică

Amigdalita (tonzilita) cronică - inflamație cronică amigdaliană.

Etiologia este, de regulă, bacteriană.

Tabloul clinic - odinofagie nepronunțată, disfagie, disconfort faringean, înțepături, zgârâeturi, uscăciune în faringe, senzația de corp străin în gât. Simptomele menționate sunt caracteristice atât pentru tonzilita cronică cât și pentru alte afecțiuni ORL. Simptome de ordin constituțional includ: febră sau subfebrilitatea remarcată un timp mai îndelungat sau periodic, dar frecvent este neînsemnată. Manifestările vegetovasculare exprimate prin transpirații, cardialgii cu caracter înțepător, cu posibilă tahicardie, mai frecvent la efort fizic, de asemenea astenizarea și oboseală care apar frecvent.

Diagnosticul de tonzilită cronică este extrem de dificil deoarece atât debutul cât și evoluția ei nu prezintă semne specifice.

Semne obiective: simptomul Gize-hiperemia pilierului anterior, simptomul Zac- edem în regiunea superioară a pilierului anterior, simptomul Preobrajenschii-hiperemia și infiltrarea pilierului anterior, puroi sau mase cazeoase în lacune, cicatrici, suprafață brăzdată a amigdalelor palatine, chisturi, micropolipi, adenopatie regională, edem, infiltrația și îngroșarea țesutului din jurul criptelor, ganglioni limfatici regionali ușor măriți (cu toate că limfadenita s-ar putea datoră și altor afecțiuni ORL sau bucale)

Investigații: în timpul acutizării pot fi pozitive testele de inflamație acută:

- Hemoleucograma leucocitoză neînsemnată, VSH moderat accelerată,
- Proteina C reactivă pozitivă,
- Disproteinemie ușoară,
- Acizii sialici, sulfomucoizii pot fi crescuți,
- Examenul bacteriologic al frotiului faringian este semnificativ care poate releva un peizaj microbial deosebit de vast – *streptococul β hemolitic*, *stafilococul aureus*, *E. coli* etc.

După efectuarea tonzilectomiei de regulă dispar semnele de intoxicare și febra.

Intoxicația cronică tonzilogenă

Este semnalată deosebit de frecvent, imitând evoluția altor procese patologice: tireotoxicoza, pielonefrita, febra reumatismală traheite, bronșite, infecții virale cronice etc.

Tabloul clinic este marcat de predominarea simptomelor constituționale : subfebrilitatea, fatigabilitatea, starea de rău, inapetența, tulburările de somn, durerile în faringe, disfgaia.

Semne tipice: eliminări de puroi și dopuri de cazeum din criptele amigdaliene.

Diagnosticul. Anamneza și examenul obiectiv minuțios al organelor ORL necesită a fi foarte atent evaluate. Se recomandă programul de investigare pentru subfebrilitatea de origine nedeterminată.

Sinuzita cronică

Sinuzita cronică - infecție cronică a sinusurilor paranazale care frecvent apare ca complicație a infecției respiratorii acute (coriză, rinită).

Etiologia. Infecția acută este provocată de *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*. Apare la persoanele cu anamneză de boli respiratorii acute, inflamații ale sinusurilor, particularități anatomice ale structurilor nazale, de asemenea prezența proceselor inflamatorii dentare.

Tabloul clinic Cefalee resimțită predominant în regiunile frontală și facială, de obicei persistentă în procese cronice avansate. Sensibilitate și eliminări nazale în acutizări. Deși o anamneză mai atentă pune în evidență simptomele generale subiective: indispoziție generală, cefalee difuză sau localizată de intensitate diferită, anorexie, insomnie, pierderea capacității de muncă, subfebrilitate periodică, transpirații abundente etc. Din semnele obiective poate fi remarcată paliditatea tegumentelor.

Nu rareori, sinusita cronică evoluează cu simptome modeste (fiind prezentă doar o cefalee persistentă) iar subfebrilitatea apare repetat.

Diagnosticul

- Radiografia sinusurilor nazale
- Se recomandă programul de investigare pentru subfebrilitatea de origine nedeterminată.
- Puncția diagnostică a sinusurilor nazale cu analizele de rigoare pentru identificarea agentului patogen și antibiograma.
- TC, RMN

Boli ale căilor respiratorii inferioare

Bronșectaziile

Bronșectaziile – dilatații permanente și ireversibile ale bronșiilor de calibru mediu (subsegmentare), cu alterări structurale ale peretelui și obliterarea ramificațiilor lor distale ("fund de sac")

Etiologia. Fibroza chistică este cea mai frecventă cauză de dezvoltare a bronșectaziilor, deși diverse stări patologice pot induce alterări profunde ale bronhiilor (tab. 28)

Tabelul 28

Cauze de bronşectazii

Deficienţa (congenitală/dobândită) a elementelor peretelui bronşial	Răspuns imun
Sechestrare pulmonară	Aspergiloză bronhopulmonară
Obstrucţie pulmonară mecanică	alergică
Corpi străini	Stare după transplant pulmonar
Mucus dens	Deficienţă imună
Tuberculoză,	Primară
Stenoză posttuberculoasă	Panhipogamaglobulinemie
Tumori	Deficienţă selectivă de
Leziuni bronşice postinfecţioase	imunoglobuline (IgA şi IgG2)
Pneumonii bacteriene şi virale, inclusiv pertusis,	Secundară
rujeolă şi pneumonie de aspiraţie	HIV şi malignizare
Granuloame şi fibroză	Defectul clirensului mucociliar
Sarcoidoză	Dischinezie ciliară primară
Alveolită fibrozantă	(sindromul Cartagenor cu
	dextracardie şi situs inversus)
	Fibroză chistică
	Dobândită
	Sindromul tinerilor –
	azospermie, sinuzită

Tablou clinic Evoluţia bolii este latentă şi trenantă, cu recurenţe frecvente în timpul rece al anului. În stadiul incipient al bolii, când nu este prezentă sputa în cantităţi mari şi tusea, **subfebrilitatea poate fi unicul simptom al bolii bronşectatice**. Se recomandă programul de investigare pentru subfebrilitatea de origine nedeterminată.

Semne obiective. În perioada evolutivă devin semnificative expectoraţiile purulente – bronhoreea – cu spută galbenă sau verzue în cantitate variabilă (sub 30ml/zi în perioada de acalmie, atingând 200 – 300 ml/zi în perioade manifeste), eliminată în special dimineaţa. Aspectul sputei este unul caracteristic, cu depunere în patru straturi în paharul conic: grunjos, purulent, mucos şi seros. În dependenţă de prezenţa florei microbiene anaerobe asociate, sputa poate deveni fetidă. Poate fi afectată o arie strict circumscrisă a pulmonilor şi atunci evacuarea sputei depinde de poziţia corpului. Dacă, condiţiile se agravează, pacientul suferă de halena gurii (miros neplăcut din cavitatea bucală), iar tusea, de diversă intensitate este simptomul cvaziprezent, de obicei, fără efort, apare mai ales dimineaţa, declanşată de cantitatea mare de spută, ce irită zonele tusigene; hemoptizia, uneori sub formă de striuri sanguinolente, altele - hemoptizii, produse de lezarea vaselor sangvine din peretele bronşic; dispneea, necaracteristică, apare de obicei tardiv, când se instalează insuficienţa respiratorie. Pe parcursul evoluţiei bolii se fac prezente modificările trofice ale ariilor distale -hipocratismul digital. Auscultativ – respiraţie aspră cu raluri de asupra ariei afectate.

Diagnosticul

- Radiografia toracelui efectuată în 2-3 proiecții relevă prezența umbrelor inelare sau în formă de plasă la baza unui pulmon sau paracardial, care sunt sugestive pentru bronșectazii. *Restrângerea segmentului pulmonar sau a pulmonului integral cu deplasarea mediastinului pe partea afectată este un simptom indirect al bronșectaziilor; dovedind o fibroză segmentară*
- Bronhografia cu substanță de contrast este metoda principală de stabilire a diagnosticului
- Examenul sputei, recoltată prin lavaj bronșial, cu cultură și sensibilitatea la antibiotice sunt importante
- Spirografia – relevă disfuncții ventilatorii de tip obstructiv cu creșterea volumului rezidual, reducerea schimbului alveolar mai târziu cu apariția hipoxiei.
- Radiografia sinusurilor nazale este importantă, deoarece 8-30% din pacienți prezintă concomitent sinuzită purulentă.
- Imunoglobulinele serice – s-a constatat că peste 10% din pacienți sunt cu deficiențe imune.
- Electroliții din lichidul de transpirație, necesită a fi apreciați, deoarece se atestă un dezechilibru,
- Clearance-ul mucociliar (clearance-ul nazal al zaharinei: 1mm³ de zaharină se plasează în turbinatul inferior și se măsoară timpul de degustare – normal este < de 30 min)

Abcesul pulmonar cronic

Particularități – este de obicei o complicație a pneumoniei, cele mai frecvente cauze sunt aspirația, în special la persoanele ce fac abuz de alcool, ca urmare a unei pneumonii prin aspirație, după inhalarea accidentală a corpurilor străini în bronhie și ocazional survine când bronhia este obturată de carcinomul bronșic. De asemenea la persoanele vârstnice abcesul pulmonar are o evoluție latentă, îndelungată.

Etiologie. Abcesul pulmonar se poate dezvolta în urma evoluției unei pneumonii specifice provocată de *Staph. pyogenes* sau *Klebsiella pneumoniae*. Embolii septice, de obicei stafilococi, care rezultă în abcese pulmonare multiple. Ariile infarctate ale pulmonilor pot ocazional să formeze cavități și rareori să se infecteze. Abcesul amibian poate să se dezvolte în lobul drept inferior prin propagare transdiafragmală din abcesul amibian hepatic.

Tabloul clinic este dominat de simptomele și semnele unei pneumonii cu evoluție severă sau pot surveni în urma unei pneumonii inadecvat tratate, pe parcurs asociindu-se o febră oscilantă, cu producerea de spută, adesea rău mirositoare, datorită creșterii numărului de microorganisme anaerobe. Simp-

tomele de intoxicație sunt evocatoare (transpirații, slăbiciuni, fatigabilitate, scădere ponderală). Semnele toracice sunt modeste, dar în cazurile evoluției latente apare hipocratismul digital.

Diagnostic

- Hemoleucograma – anemie cu deviere leucocitară spre stânga cu nesegmentate/ neutrofiloză și creșterea VSH
- Radiologia toracelui, de regulă, în locurile tipice (segmentele II,VI, rareori în segmentele bazale) se observă porțiuni de pneumoscleroză, cu o cavitate, care de regulă este observată pe tomogramă.
- Examenul sputei este necesar.

BOLI ALE RINICHILOR

Pielonefrita cronică

Pielonefrita cronică (pielonefrită atrofică, nefropatie de reflux).

Etiologia. Microorganismele incriminate - *Escherichia coli* și alte coliforme (în peste 70%), *Proteus mirabilis* (12%), *Klebsiella aerogenes* (4%) și *Enterococcus faecalis* (6%) ambele fiind mai frecvent ca infecții intraspitalicești, *Staphylococcus saprophyticus* sau *epidermidis*(10%) . Un rol aparte revine valvei vezicoureterale (prezența disfuncțiilor valvulare).

Tabloul clinic. Pielonefrita cronică, în special forma sa latentă poate evolua cu o stare febrilă sau subfebrilitate.

Simptome și semne:

- micțiuni frecvente ziua și noaptea
- dureri în gol (disurie)
- dureri și sensibilitate suprapubiană
- hematurie
- urină mirositoare (neplăcut).

Aceste simptome sunt în relație cu inflamația uretrei și vezicii.

Anamnestic sunt evocatoare durerile lombare și cu sensibilitate locală, cu febră și stare generală deteriorată. Acestea fiind semnalate, sugerează o extindere a infecției în pelvis și rinichi numită pielită sau pielonefrită.

Infecția tractului urinar se poate, de asemenea, prezenta fără sau cu simptome minimale sau pot fi asociate cu simptome atipice așa ca durerile abdominale, febră sau hematurie în absența micțiunilor frecvente sau disuriei.

Diagnosticul

Pentru diagnostic sunt importante următoarele repere:

- la pacientul suferind, a survenit o reinfecție sau este o recidivă a bolii cu microorganismele precedente?
- de asemenea din anamnestic este important de concretizat dacă infecția tractului urinar a apărut la persoane în antecedentă cu funcția normală a tractului urinar, sau la cei care prezentau deja disfuncții(litiază renală, adenom de prostată, alte boli care pot provoca retenție de urină).
- Recidiva se stabilește în prezența bacteriuriei recurente cu același agent patogen la nu mai mult de șapte zile de la tratamentul antibacterian și acceptat ca eradicarea infecției. De obicei recidiva survine în condiții când este dificilă eradicarea microorganismului patogen (exemplu - în prezența calculilor

renali, cicatrice renale, polichistoză renală sau prostatită bacteriană).

• Reinfecția - în aceste cazuri bacteriuria este absentă după tratament în ultimele 14 zile, de obicei o perioadă mai îndelungată, urmată de o recurență a infecției cu aceleași sau alte microorganisme. Acest fenomen nu se produce datorită lipsei de eradicare a infecției, dar este un rezultat al reinvăziei tractului, care e susceptibil la organisme noi. Aproximativ 80% din infecțiile recurente se datorează reinfecției.

Diagnosticul se stabilește pe baza culturii cantitative a porției medii de urină și prezența sau absența piuriei.

• Analiza urinei relevă -leucociturie, care prevalează asupra eritrocituriei, corpi Malbin și bacteriurie în timpul acutizării bolii (la 1/4 din pacienți); la 1/3 sunt depistate "leucocite active"

• Urocultura cantitativă

• Sunt caracteristice hipoizostenuria precoce

• Examinările imagistice (ecografia, radiografia abdominală, urografia excretorie, scintigrafia cu radionuclizi, cistouretrografia, cistoscopia) fiind decisive relevă asimetria renală, disfuncții și alte deteriorări renale.

Criteriile de diagnostic al infecției tractului urinar sunt expuse în tab. 29

Tabelul 29

Criterii de diagnostic ale bacteriuriei

Femei tinere simptomatice > - 10^2 microorganisme coliforme/mL de urină plus piurie (>10 WCC/mm ³) sau > - 10^5 oricare alt microorganism patogen /mL urină sau orice creștere a microorganismelor patogene în urina obținută prin aspirație suprapubiană.
Bărbați simptomatici > - 10^3 organisme patogene /mL urină
Pacienți asimptomatici > - 10^5 organisme patogene / mL urină în două determinări

INFECȚIA CRONICĂ STOMATOGENĂ

O sursă de subfebrilitate pot fi de asemenea dinții cariati și granulomați.

Infecția cronică stomatogenă este un focar cronic de inflamație în cavitatea dentară (granulomul dentar) sau a țesuturilor adiacente, care induce o stare de sensibilizare a organismului cu simptome și semne clinice notabile.

Tabloul clinic Evoluția este latentă, de durată și dominată de prezența simptomelor de ordin constituțional - slăbiciuni generale, oboseală, cefalee, nu rareori subfebrilitate. De asemenea este prezentă halitoza (miros neplăcut din cavitatea bucală).

Semne obiective - la un control stomatologic se depistează patologia dentară și / sau ale structurilor adiacente.

Diagnosticul

- Hemoleucograma relevă anemie secundară, leucocitoză și / sau limfopenie, VSH poate fi crescută
- Titrul de antistreptolizina -O majorat,
- Testele cutanate cu diverși alergeni pot fi pozitive
- Examen stomatologic cu radiografie dentară, care relevă modificări caracteristice.

BOLI ALE TRACTULUI BILIAR ȘI FICAT

Colangita acută

Etiologia. Survine ca urmare a infecției bacteriene (peste 75%) în ducturile biliare și întotdeauna este secundară anomaliilor de flux biliar.

Cauze comune: calculii intraductali, stricturile biliare, prezența obstrucției ducturilor largi, neoplasme, sau ca urmare a manipulațiilor endoscopice pe structurile date (colecistopancreatoscopia retrogradă).

Tabloul clinic este dominat de colica biliară, icter, febră hectică cu rigor (triada Charcot), dureri în etajele abdominale superioare cu accent în hipocondrul drept. Aceste simptome sunt prezente în 70% din cazuri. Particularități prezintă bolnavii vârstnici, la care boala evoluează cu colaps și septicemie Gram – negativă. Semnele specifice pot fi minime, dar sensibilitatea în hipocondrul drept este prezentă.

Diagnosticul

- Hemoleucograma atestă leucocitoză marcată
- Hemocultura este obligatorie, deoarece certifică prezența infecției cu E.coli în majoritatea cazurilor.

Colangita cronică

Tablou clinic Dificultăți diagnostice deosebite prezintă pacienții cu colangita cronică, la care durerile în hipocondrul drept lipsesc, dar este frecvent pruritul, astenia, frisonul, subfebrilitatea periodică (relatată de pacient sau observată de medic), manifestări dispeptice, scăderea ponderală. Semne obiective-tegumentele ușor icterice, palparea abdomenului semnifică mărirea dimensiunilor și indurarea ficatului.

Diagnosticul

- Hemoleucograma - atestă leucocitoză moderată, VSH crescută
- Fosfataza alcalină pe parcurs crește,
- Lipidele serice crescute
- Examinarea ecografică relevă un ficat mărit.

Ciroza biliară primară

Ciroza biliară primară – este o afecțiune cronică, în cadrul căreia se produce o destrucție progresivă a ducturilor biliare, eventual pot duce la ciroză. Statistic este constatată o prevalență a 90% de femei , cu vârstă de 40-50 ani. **Ciroza biliară primară** mai este denumită și **colangită cronică non-supurativă**, dar această denumire este mai evocatoare în stadiile de debut, până la formarea cirozei.

Etiologia bolii nu se cunoaște.

Tabloul clinic Maladia evoluează deseori asimptomatic și pacienții sunt descoperiți la examenul de rutină având hepatomegalie; pruritul este un semn precoce și frecvent precede icterul cu câțiva ani. Febra și subfebrilitatea pot apărea periodic în cadrul evoluției bolii, fiind semn al unui proces infecțios inflamator tranzitor sau al inflamației autoimune. Când apare hepatomegalia icterul este deja prezent. În stadiul tardiv pacienții sunt icterici, cu prurit sever, au xantelasma pigmentate pe pleoape sau alte depuneri de colesterol, în regiunile plicilor articulare la membrele superioare mai frecvent. Pe parcurs hepatosplenomegalia se poate afișa. Frecvent sunt constatate asocieri cu alte afecțiuni autoimune și anume: asocieri cu sindromul Sjogren, cu sclerodermia, artrita reumatoidă. În 70% cazuri este prezentă keratoconjunctivita sicca. De asemenea se mai remarcă acidoza tubulară renală și glomerulonefrită membranoasă.

Diagnosticul

- Bilirubina -pot fi cifre normale
- Enzimele hepatice normale
- Fosfataza alcalină crescută frecvent este unica anomalie care poate pune pe gânduri clinicianul, acest test fiind perturbat pe fundal de cifre normale ale bilirubinei, enzimelor hepatice,
- Colesterolul seric este crescut
- IgM serică foarte crescută
- Anticorpi mitocondriali prezenți
- Examenul cu ultrasunete relevă o alterare difuză în arhitectura ficatului
- Biopsia ficatului este necesară.

Colecistita cronică

Colecistita cronică afecțiune cronică care survine ca urmare a inflamației acute de colecist, dar nu rareori apare pe fundalul unor boli deja existente a tractului digestiv (gastrită cronică, pancreatită cronică etc.) dar și a unor afecțiuni dismetabolice (obezitate).

Etiologia este diversă – bacterii, virusuri, nematode, factori toxici, alergeni etc.

Tabloul clinic Este caracteristic sindromul algic cu aspect de colică (în cazul prezenței litiazei biliare), dar mai persistă și dureri surde sub rebordul costal drept cu iradiere caracteristică în omoplatul drept, claviculă și humerus cu febră sau subfebrilitate. Durerea, de regulă, este urmată de manifestări dispeptice (gust amar / metalic, eructații, grețuri) și nu rareori vomă, care mai frecvent apar după stresuri alimentare. Deși uneori simptomele pot lipsi sau pot fi vagi și se exprimă prin indigestie, disconfort și/sau distensie în etajul superior al abdomenului. Simptome constituționale așa ca astenizarea, insomnia, oboseala sunt semnalate de pacienți.

Semnele clinice includ icterul tegumentelor și mucoaselor, de intensitate va-

riată și în strictă corelație cu gradul de obstrucție. Dureri la palpare în zona de proiecție a vezicii biliare și semne de inflamație biliară. Ficatul poate fi mărit dacă obstrucția durează de peste câteva ore. Fenomene de ordin - urină întunecată, scaun decolorat sau constipații alternând cu diaree fiind anamnestic remarcate. O obstrucție biliară sau crizele repetate pot induce o ciroză biliară secundară.

Diagnosticul

- Hemoleucograma relevă în acutizări leucocitoza cu neutrofiloză, VSH crescută
- Hemocultura - pot fi prezente microorganisme specific intestinale *E.coli*, *Strep. faecalis*.
- Testele biochimice relevă tablou de colestază cu majorarea bilirubinei conjugate,
- Creșterea fosfatazei alcaline în ser,
- Aminotransferazele fiind normale
- Timpul protrombinic poate persista crescut peste câteva săptămâni, datorită tulburărilor de absorbție a vitaminei K.
- Ecografia organelor abdominale relevă semne de inflamație
- Radiografic, uneori poate fi distinsă o bilă mică ratatinată. În prezența calculilor biliari (peste 75% cazuri)- dilatarea ducturilor biliare comune.
- Colangiopancreatografia cu rezonanță magnetică se efectuează în cazul calculilor dificil de detectat.
- Colecistopancreatografia retrogradă endoscopică se indică în cazuri dificile.

BOLI NEUROLOGICE

Sindromul de oboseală cronică

Este o afecțiune cronică proinfecțioasă, care include o stare de oboseală persistentă, afectând atât vârstnici, cât și copii (după autorii americani). În trecut această boală se mai numea encefalomielită mialgică, infecție cronică cu virusul Epstein -Barr, iar cu începere din 1969 - neuroastenie, astenie neurocirculatorie, sindrom astenic.

Etiologia bolii se consideră a fi: virusul Epstein -Barr, unii adeno- și enterovirusi, Herpes virus simplu tip 1,2, HHV 6 -70%, citomegalovirus, virusul rugelei, virusul Coksaki A, B, virusul hepatitei A, ecovirusi etc., virusi cu acțiune și afectare latentă, cu capacități neuro- și imunotrope, deoarece în cadrul acestui sindrom se afectează SNC și sistemul imun. Infecția non-virală cu *Candida* spp. de asemenea poate fi cauza sindromului dat.

Deoarece principalele ținte ale agresiunii virale sunt SNC și sistemul imun se manipulează denumirea bolii de sindromul oboselii cronice și a disfuncției imune.

Vârsta preferențială - sub 45 ani, mai frecvent persoane de sex feminin. De obicei boala se manifestă după 2 ani de la îmbolnăvire, de la prima criză, apoi se poate declanșa și apăsarea după o infecție virală respiratorie acută, sau gripă, poate diminua, dar se instalează o depresie marcată cu astenie psihică și fizică pronunțată

Tabloul clinic Spectrul simptomelor este variat și poate fi inclus în cadrul a numeroase afecțiuni. Din aceste considerente, pentru a optimiza soluționarea problemelor diagnostice se propun criterii de diagnostic ale acestei stări morbide elaborate de Centrul de Control al Bolilor (SUA) divizate în:

Criterii diagnostice majore:

- 1) Oboseală persistentă și diminuarea capacității de muncă (nu mai puțin de 50%) la persoane în trecut sănătoase (în ultimele 6 luni)
- 2) Lipsa altor cauze sau boli, care pot provoca o oboseală cronică;

Criterii simptomatice minore:

- 1) Debut acut asemănător unei infecții respiratorii virale acute, cu febră până la 38 ° C;
- 2) Dureri și disconfort în gât,
- 3) Ganglioni limfatici cervicali, occipitali, subaxilari crescuți de volum până la 0,3 - 0,5 cm, doli;
- 4) Slăbiciuni musculare generalizate, inexplicabile;

- 5) Dureri în anumite grupuri de mușchi;
- 6) Artralgiile migratorii;
- 7) Cefalee periodică;
- 8) Astenie fizică pronunțată cu o ulterioară oboseală cronică;
- 9) Oboseală prelungită (peste 24 ore)
- 10) Tulburări de somn,
- 11) Tulburări neuropsihice (fotofobie, diminuarea memoriei, iritabilitate marcată, modificări de conștiință, obnubilare, diminuarea intelectului, imposibilitatea de a se concentra, depresii).

Criterii obiective (fizice):

- 1) Temperatură subfebrilă
- 2) Faringită neexudativă
- 3) Ganglioni limfatici cervicali sau axilari măriți - cu diametru de 2 cm.

Diagnosticul pozitiv este în cazul

- când sunt prezente 1, 2 criterii majore, de asemenea 6 din 11 criterii minore simptomatice și minimum 2 criterii obiective din cele trei,
- sau nu mai puțin de 8 din 11 criterii minore simptomatice;

Criterii precise ale testelor de laborator nu au fost stabilite, dar s-au remarcat perturbări ale unor constante biologice (atât creșterea lor cât și diminuarea).

Astfel au fost stabilite în mai multe observații clinice devieri ale hemoleucogramei: leucocitoză (20%), leucopenie (20%), limfocitoză relativă (în mediu la 22%), limfopenie (28%), limfocite atipice (30%), monocitoză (48%), VSH accelerată (18%), cu scăderea VSH 0,1 – 2mm/h (40%); transaminaze crescute (20%), hipertireoză cu creșterea hormonului tireostimulant (7%). Testele seroimune: anticorpi antinucleari, factorul reumatoid - în concentrații nesemnificative. Testele imune sunt contradictorii: IgA, IgD, IgG, IgM indică atât creștere cât și descreștere. Testele Monospot sunt sensibile. În cazul unei infecții latente depistăm titre crescute de anticorpi IgG specifici pentru infecția respectivă (EB-V, CMV etc), dacă este prezentă infecția acută, primară, vor fi titre crescute de anticorpi IgM pentru virusul corespunzător. CIC sunt detectați în concentrații scăzute (53%). Mulți pacienți cu sindromul de oboseală cronică prezintă reacții alergice cu IgE crescut. Limfocitele T și B prezintă unele disfuncții, dar nesemnificative. Un fapt confirmat este acela că în 73% cazuri s-a remarcat un număr scăzut de killeri naturali (NK). Datele sunt prezente în tab.30.

Tabelul 30
Parametrii imuni caracteristici sindromului oboselii cronice.

Parametru	Scăzut	Normal	Crescut
T helperi			+
T supresorii		+	
CD4/CD8			+
CD11b+/CD8+	+		
HLA -DR+/CD8+			+
CD38+/CD8+			+
CD3+/CD56?	+		
CD56+	+		
Receptorul IL-2			+
Activitatea killerilor naturali	+		
Răspunsul mitogen al limfocitelor	+		
Imunitatea umorală	+		
IgA secretorie din salivă	++		
Complexe imune			+
Anticorpi tisulari și proteici			+
Anticorpi virali			+
Anticorpi fungici			+

Sindromul diencefalic

Este un complex de simptome ce survin ca rezultat al afectării regiunii hipotalamice, cu un tablou de dereglări vegetative, trofice, endocrine. Cele trei compartimente ale hipotalamusului (anterior, mediu, posterior) fiind responsabile de anumite funcții. Porțiunea anterioară este responsabilă de reglarea funcțiilor sistemului nervos parasimpatic, cea posterioară – funcțiile sistemului simpatic, segmentul mediu – dirijază funcțiile endocrine și cele trofice. Între hipotalamus și hipofiză există o interacțiune complexă. De asemenea sunt vizate de factorii agresivi și particularitățile de vascularizare, care este deosebit de intensă, în spe-

cial vascularizarea capilară, cu o permeabilitate deosebită, prin care se asigură trecerea din sânge spre creier a tuturor substanțelor circulante. Prezența acestor factori cauzali modifică permeabilitatea rețelei și suscită manifestările clinice.

Etiologia. Traumatismul craniocerebral, infecțiile (virale, bacteriene) tumorile, bolile endocrine, maladiile cronice viscerale pot provoca diverse simptome clinice. Nu în ultimul rând trebuie menționat traumatismul psihic cronic.

Tabloul clinic. Simptoamele sunt polimorfe: semnificative și îngrijorătoare pentru pacient sunt perturbările de termoreglare, care se manifestă prin subfebrilitate sau febră, de schimburi hidroelectrolitice, metabolism lipidic, protidic, disfuncții endocrine, tulburări de somn, apetit (bulimie sau anorexie), cefalee, vertijuri, cardialgii, palpitații, dispnee etc.

Diagnosticul.

- Important este anamnestical, care relevă prezența factorului etiologic.
- Termometria (rectală, la ambele fose axilare, etc) timp de 7-10 zile cu o evaluare minuțioasă a posibilelor diferențe.
- Se recomandă efectuarea programului pe etape pentru concretizarea subfebrilității.

BOLI ENDOCRINE

Sindromul premenstrual

Sindromul premenstrual (SPM) – apare ca urmare a fluctuației / perturbărilor estrogenilor și progesteronului. Date recente sugerează că femeile cu SPM metabolizează progesteronul deosebit producând mai puțină allopregnanolonă (un neurosteroid ce sporește funcția receptoare în creier, cu acțiuni diverse și efecte anxiolitice).

Tipul și intensitatea variază de la femeie la femeie, de la ciclu la ciclu, se pot manifesta de la câteva ore până la 10 zile, eventual persistă. Uneori, apar la începutul menstruelor și, de obicei, dispar pe parcurs sau diminuează în intensitate cu anii.

Tabloul clinic. Se caracterizează prin alterarea dispoziției și efecte psihologice – iritabilitate, nervozitate, lipsa controlului, agitație, furie, insomnie, dificultate în concentrare, letargie, depresie și fatigabilitate severă. Manifestări tegumentare – acne, neurodermatită, uneori agravarea altor afecțiuni. Retenția lichidelor cauzează edeme cu o creștere tranzitorie a greutateii corporale, oligurie, mărirea pieptului și dureri. Semnele neurologice și vasculare includ: cefalee, vertije, sincope, parestезia extremităților, episoade de subfebrilitate, palpitații cardiace, echimoze la traumatisme ușoare, epilepsia se poate agrava. Probleme respiratorii (alergii, infecții) și tulburările oculare se pot agrava. Semnele gastrointestinale includ: constipații, grețuri, vomă, modificări de apetit, senzația de greutate sau plenitudine, de presiune sau dureri în spate.

Diagnosticul.

- Cu o atenție sporită se colectează anamnestical,
- Se efectuează o corelație a apariției simptomelor și semnelor clinice cu perioadele ciclului ovarian,
- Se recomandă efectuarea termometriei rectale și a programului pe etape pentru concretizarea subfebrilității. De asemenea este necesară excluderea altor eventuale maladii cu risc major.
- Testarea hormonilor în corelație cu ciclul ovarian
- Consultul unui ginecolog - endocrinolog este binevenit.

Menopauza

Manifestările clinice ale menopauzei

Etiologie. Premenopauza, denumită și perimenopauză este dominată de manifestările deficitului de progesteron și al excesului estrogenic relativ sau absolut, care impun perpetuarea de tahimenoree, bradimenoree asociată cu menoragii, mastodii premenstruale, toate fiind generatoare de simptome ale SNC- anxietate, bufeuri. Sunt de asemenea cvaziprezente modificările de dispoziție, agresivitate, reducerea capacității de muncă.

Tabloul clinic. Menopauza instalată se asociază cu o gamă de simptome caracteristice:

- bufeurile de căldură apar la 75% din femeile intrate în menopauză, mai frecvent dacă temperatura mediului este crescută, durează 15–20 minute, se manifestă predominant nocturn, asociindu – se cu insomnii. Încep uneori cu o presiune intracraniană, urmate de un val de căldură, care inundă fața, toracele și gâtul. După care se răspândește în tot organismul. Se asociază cu palpitații, cefalee, amețeli, modificări ale temperaturii corporale - febră sau subfebrilitate, (la sfârșitul bufeului temperatura corporală se reduce cu 0,2 °C).

- Atrofia tractului genital și a celui urinar, determinată de carența estrogenică cu vaginită atrofică cu parestezii locale și dispareunie. Epiteliul vezical se atrofiază progresiv, cistitele devin frecvente, iar incontinența urinară de efort poate deveni la femeile vârstnice o complicație invalidantă. Pe când deficitul de progesteron se afișează prin tahimenoree, bradimenoree, asociată cu menoragii, mastodinii premenstruale, generatoare de anxietate, rare bufeuri. Se asociază frecvent modificări de dispoziție, tendință de agresivitate, reducerea capacității de concentrare a atenției. Rareori menstrele dispar brusc, fără simptome premonitorii.

- Simptomele generale sunt polimorfe și insistentizabile: cefalee, reducerea apetitului și tulburări digestive, dificultăți respiratorii, dureri și redori articulare și lombare.

- Modificările psiho – afective sunt pregnante: insomnii, anxietate, iritabilitate, depresie, nevroze, fobii.

Diagnosticul

- Anamneză colectată deosebit de atent ,
- simptomele și semnele corelate cu vârsta pacientei, durata lor,
- dacă persistă subfebrilitatea sau episodic apare febra se parcurge programul de investigare respectiv, prin metoda excluderii unei cauze de risc major.
- Consultul unui ginecolog - endocrinolog este binevenit.

Feocromocitomul

Feocromocitomul – o tumoră derivată din celulele cromafine ale medulosuprarenalei, capabile să secrete amine biogene și peptide, inclusiv adrenalina, noradrenalina și dopamină. Excesul de catecolamine determină clinic hipertensiune arterială paroxistică și/sau alte crize neurovegetative.

Tabloul clinic sugestiv feocromocitomului:

- Hipertensiune arterială (>90%) – persistentă sau paroxistică,
- Variații tensionale mari(cu sau fără hipotensiune ortostatică)
- Paroxisme bruște (cu sau fără hipertensiune) provocate de stres, medicamente, manipularea tumorii.
- Rareori pacienții au tensiune arterială normală.

Frecvența manifestărilor clinice este prezentată în tab.31.

Tablelul 31.**Fenomene și simptome asociate feocromocitomului**

Frecvente (> 33 % dintre subiecți)	Mai puțin frecvente (< 33% dintre subiecți)
Cefalee (40 – 80%)	Dureri toracice sau abdominale
Transpirații (40 – 70%)	Flush, tremurături, dispnee
Tahicardie (45 – 70%)	Febră
Scădere ponderală (60 – 80%)	Bradicardie, acrocianoză
Paloare (40 – 45%)	
Anxietate/hiperexcitabilitate (20 – 40%)	
Greață, vomă (20 – 40%)	

Alte asocieri particulare: Debut neobișnuit – copil, tânăr, în sarcină. Caracter familial al suferinței. Boli asociate: carcinom tiroidian, medular (MEN 2A, 2B), hiperparatiroidism (MEN 2A), neuroame mucoase (MEN 2B), neurofibromatoză, hemangioblastomatoză retino – cerebeloasă.

Diagnosticul**Etape diagnostice:**

- suspectarea bolii în fața unei simptomatologii sugestive
- confirmarea excesului de catecolamine
- localizarea tumorii

Diagnostic biologic

- dozări hormonale
- determinări bazale
- dozări urinare – catecolaminele urinare libere – este examenul - chee pentru diagnostic (specificitate și sensibilitate mare >98%; metaboliții urinari (metanefrina etc) depășesc de trei ori valorile normale.

Localizare prin metode imagistice

- ecografia abdominală,
- TC, RMN, scintigrafia.

Hipertiroidismul (Tireotoxicoza)

Este o afecțiune frecventă, care se întâlnește în 2-5% din populația feminină.

Etiologia, de regulă este autoimună- boala Graves, nodulii solitari toxici, gușă multinodulară toxică, indusă de medicamente (amiodarona) tiroidită acută, infecții virale, etc.

Tabloul clinic este deosebit de divers și include

Simptoame ale SNC: iritabilitate sau alte modificări de comportament (psihoze), neliniște, stare de rău, slăbiciuni musculare, hiperchineză, tremorul degetelor mâinilor, choreoatetoză, insuficiență de aer (puseuri), degradare musculară periferică, miopatie proximală, acropatie tiroidiană-mixedem pretibial .

Simptoame digestive: scădere ponderală, creșterea apetitului, vome, diaree.

Manifestări oculare: exoftalm, edem conjunctival, oftalmoplegie.

Manifestări endocrine: gușă, oligomenoree, scăderea libidoului, ginecomastie, oniholiză, statură joasă (la copii).

Simptome de afectare a sistemului cardiovascular: hipertensie sistolică, insuficiență cardiacă, tahicardie sau fibrilație atrială,

Simptome constituționale: subfebrilitate,

Semne: oniholiză, eritem palmar, vasodilatate periferică (membre calde)

Dificultăți în stabilirea diagnosticului sunt în cazurile când tireotoxicoza evoluează cu o hiperplazie minimală a glandei tiroide și nu rareori cu o subfebrilitate. Alteori, suferința decurge foarte discret cu o subfebrilitate, tahicardie, cardialgii și astenie pronunțată. Poate fi crescută tensiunea arterială sistolică, scăderea greutății corporale, în pofida alimentației bune.

Diagnosticul Este esențială colectarea minuțioasă a anamnezei, cu o atenție deosebită asupra factorilor congenitali și celor de risc (stresul, medicamentele etc.). Examinarea obiectivă cu o atenție sporită asupra inspecției și palpării gâtului.

Investigații :

- ecografia glandei tiroide,
- nivelul TTG, T4 tiroxinei libere, în sânge T3 triiodtironina liberă

Metode speciale.

- Determinarea anticorpilor
- Scintigrafia radionuclidă
- Biopsia
- Testul cu tireoglobulină

HIPERTERMIE INDUSĂ DE MEDICAMENTE

Febra medicamentoasă este o reacție deseori întâlnită și constituie circa 3 – 5% din totalitatea reacțiilor adverse la medicamente.

Febra medicamentoasă poate apărea la intervale diferite (zile,-săptămâni) de la priza medicamentului și nu are semne specifice, ceea ce o face dificil de diferențiat de alte tipuri de febră. Identificarea sa în cadrul tabloului clinic nu este ușoară, ea putând semnifica un răspuns special la medicamente, dar și recăderea unei infecții anterioare sau evoluția bolii însăși. Un test foarte eficace pentru concretizarea naturii medicamentoase a febrei este dispariția sa totală și rapidă (12 – 48 ore) după întreruperea medicației ("fereastra terapeutică"). Deseori unica manifestare a reacției medicamentoase – febra, este însoțită și de alte semne clinice, în special cutanate (sindrom urticarian)

Normalizarea temperaturii nu întotdeauna este imediată, după sistarea medicamentului, și frecvent corelează cu bolile de fond existente, perturbările metabolice (excreție lentă), afectarea renală, a ficatului etc. Dacă peste o săptămână de la sistarea remediului suspect febra mai persistă 7-8 zile, geneza medicamentoasă devine dubioasă.

Principalele grupe de preparate medicamentoase care pot genera febră

Antibioticele (peniciline, cefalosporine, tetraciline, isoniazidă, pirazinamidă, amfotericina B, eritromicina, norfloxacină)

Medicamentele cardiovasculare (alfametildopa, chinidina, procainamida, hidralazina, captoprilul, hidroclortiazida, heparina)

Remediile gastrointestinale (metoclopramida, cimetidina, purgative ce conțin fenolftaleină)

Drogurile ce acționează asupra sistemului nervos central (fenobarbital, difenilhidantoină, carbamazepina, clorpromazina, haloperidol)

Antiinflamatoarele nesteroidiene (aspirina, ibuprofena)

Preparate citostatice (bleomicina, asparaginaza, procarbazona)

Alte preparate (care conțin iod, antihistaminice, clofibratul, alopurinolul, levomizolul etc.)

ANEXE

Anexa 1

Afecțiuni ce evoluează cu febră înaltă

Infecții bacteriene	Pneumococice (pneumonii, empiemul pleural, pericardita), Meningococice (meningită), Streptococice (erizipelul, otita, angina, scarlatina, endocardita), Stafilococice (furunculoză, osteomielite), septicemia, Difteria, Tifosul abdominal, Paratifosul, enterita cu salmonelă, Dizenteria, Tuberculoza miliară
Infecții virale	gripa, infecția adenovirală, rujeola, rubeola, parotidită infecțioasă, mononucleoza infecțioasă, varicela, ornitozele, poliomielite etc
Rickettsioze	Tifosul exantematic, Febra Q etc
Epizootii și parazitoze	Bruceleza, Leptospiroza, Trichineloza etc.
Infecții protozoice	Malaria, Toxoplasmoza
Afecțiuni reumatice	Febra reumatismală, Lupusul eritematos sistemic, Sindromul Still, Accesul de gută, Boala Reiter etc
Neoplasme	Linfogranulomatoza, Hipernefromul, Acutizarea leucemiei mieloide etc
Alte afecțiuni	Boala periodică, Boala medicamentoasă.

Anexa 2

Afecțiuni ce evoluează cu subfebrilitate

Subfebrilitate toxică - infecțioasă	Infecția de focar (otita, sinuzita, higromita, granulomul dentar, tonzilita), Boala bronșectatică. Afecțiunile digestive (colecistita cronică, colangita, apendicita, enterita), Afecțiuni urogenitale (pielonefrita cronică, anexită, prostatita, fibromiomul uterin), Focare piogene (abcese postinjectabile, osteomielite, paranefrită, paraproctit, abces al ficatului etc.). Endocardita bacteriană, Bruceleza, Mononucleoza infecțioasă, Afecțiuni tifoide și paratifoide, Luesul, Herpesul etc.
Subfebrilitate toxică - imunoalergică	Febra reumatismală, Miocarditele nonreumatice, Astmul bronșic, Urticaria cronică, Boala medicamentoasă, Sclerodermia sistemică, Poliarterita nodoasă, Aortoarteriita nespecifică, Dermatomiozita, Sindromul postinfarctic, Colita nespecifică ulcerosă, Boala Crohn, Ciroza hepatică, Hepatit cronică activă, Tireoidita, Parazitozele (leambloziă, ascaridoză, amibiază etc.)
Subfebrilitate neoplazică	Hipernefromul, Hepatoamele, Cancerul pulmonar, Cancerul pancreatic, gastric, intestinal, hemoblastozele.
Subfebrilitate neuroendocrină	Sindromul de oboseală cronică (astenia neurocirculatorie), Sindromul hipotalamic, Tireotoxicoza, Climacteriul patologic, Sindromul premenstrual, Hiperkorticismul
Alte stări ce evoluează cu subfebrilitate	Sarcoidoza, Anemiile feriprive, Tromboflebita, Tromboembolia ramurilor mici a arterelor pulmonare, Febra rezorbtivă postpneumonică, Infarctul de miocard, Hemoragiile intratisulare, Subfebrilitatea constituțională.

Anexa 3

Diagnosticul diferențial al hepatitei și colecistitei acute sau al recurențelor colecistitei cronice.

Simptome și semne	Hepatita virală acută	Colecistită acută sau acutizarea colecistitei cronice
Anamneza : contactul cu bolnavi icterici, transfuzii de sânge, manipulații cu lezarea tegumentelor	Nu rareori	Relativ rar
Prezența colecistitei sau acceselor de dureri abdominale în trecut	Rareori	Frecvent
Intoleranța grăsimilor până la apariția bolii	Nu este caracteristică	Frecventă
Deburul bolii acut cu dureri	Deosebit de rar	Foarte frecvent
Durata perioadei preicterice	De obicei până la 10 zile	1-2 zile
Simptome clinice : febra	În debut (2-3 zile) moderat crescută, apoi subfebrilă sau normală	Crescută semnificativ în timpul accesului, apoi scade brusc
Artralгии	Frecvent apar în perioada preicterică	Nu sunt caracteristice
Voma	Poate fi în cazuri grave (intoxicație pronunțată)	Frecvent în timpul accesului de durere
Dureri în abdomen	Lipsească sau sunt de intensitate minimă	Moderate sau foarte intense, cu iradiere în umărul drept și claviculă
Prurit	Minimal sau moderat nu rareori	Minimal sau moderat nu rareori
Icter	Apare peste 7 - 10 zile de la alterarea stării generale	Apare peste 1-2 zile după accesul de durere
Durere în proiecția veziculei biliare	Lipsește sau este minimă	Moderată sau intensă
Simptomul Grov - Ortner	Lipsește	Frecvent
Simptomul Miussi	Lipsește	Nu rareori
Simptomul Curvuazie	Lipsește	Nu rareori când este icter pronunțat (>5 -7 zile)
Hepatomegalie	Până la 2-3 cm, rareori peste	Până la 2-3 cm și mai mult, dar după acces își revine la normal
Splenomegalie	Frecvent	De obicei nu este

Probele ALAT, ASAT	Crescute semnificativ sau moderat	Crescute minimal sau moderat
Aldolaza organospecifică	Crescută moderat sau semnificativ	Crescută minimal sau moderat
Fosfataza alcalină	Normală sau ușor crescută	Normală sau crescută moderat
Proba cu timol	Moderat sau semnificativ crescută	În limitele normei
Testul cu sublimat	Adesea moderat crescută	Normală sau ușor crescută
Hemoleucograma: limfocite	De regulă crescute	Normale sau micșorate
VSH	Normal	Crescută
Leucocitele	Normale sau reduse	Crescute
Bilirubinemia (fracția directă)	elevată	Crescută
Urobilinuria	+	+/-
Pigmenții biliari în urină	+	+
Activitatea amilazei : în urină	Normală	Uneori crescută
Activitatea amilazei :în sânge	Normală	Uneori crescută

Anexa 4

Cele mai frecvente cauze de FON monosimptomatică

Septicemia, endocardita bacteriană, osteomielita, tuberculoza, Limfogranulematoza, hipernefromul, leucemiile acute
Lupusul eritematos sistemic, colangita, hepatita cronică,
Boala medicamentoasă,
Febra artificială,

Anexa 5

Principalele cauze ale febrei la pacienții de ambulator

Infecțiile virale acute,
Infecții bacteriene acute
Exacerbarea infecțiilor bacteriene cronice
Reacțiile de hipersensibilitate (medicamente, vaccinuri, alimente etc.)
Perturbările metabolice (hiperuricemie)
Debutul clinic sau recidiv neoplasmelor
Debut clinic sau acutizare a vasculitelor sistemice

Dacă, inițial, sunt simptome certe, iar anamneza o confirmă, se efectuează un program de investigații țintite. În cazurile când starea febrilă este neelucidată „plaja diagnostică” trebuie extinsă.

Anexa 6

Spectrul examinărilor paraclinice recomandate
pacienților cu FON / subfebrilitate nedeterminată**Teste absolut necesare**

- Analiza generală a sângelui, VSH,
- Biochimia ficatului (ALAT, ASAT, fosfataza alcalină etc)
- Analiza generală a urinei,
- Radiografia toracelui
- Ecografia organelor abdominale

Teste pentru diagnosticul selectiv

- Hemocultura, înainte de administrarea antibioterapiei
- Microscopia și cultura lichidelor corporale (urină, lichidul cefalorahidian, lichid pleural, ascitic, sputa, fecalele)

Detectarea virusurilor prin

- Microscopie electronică,
- Cultura tisulară

Tehnici imune de detecție a antigenilor

- Tehnici de genetică moleculară (reacția polimerizării în lanț etc.)
- Tehnici imune cu antiseruri polivalente, anticorpi monoclonali sau teste cu răspuns serologic specific, imunofluorescență indirectă sau ELISA.

Diagnosticul tisular – biopsie / aspirație cu izolarea patogenului

- Măduva osoasă sau biopsie hepatică pentru infecții generalizate (tuberculoză, leishmanioză etc.)
- Aspirat din splină (dacă testele enumerate au fost negative, de exemplu în cazul leishmaniozei)
- Biopsie transbronșică (Pneumocystis carini, tuberculoză)

Tehnici bazate pe ADN /ARN (multe gene recodifică factorii virulenți și alte proteine specifice ale microorganismelor, sunt clonate și succesate, concordate)

Tehnici imagistice

- Ultrasonografia și TC (ghidare și aspirație cu acul), dacă se presupune abces hepatic, pulmonar, cerebral sau abdominal sau în caz de alte infiltrații.
- Tomodensitometria, RMN

Investigații specifice afecțiunilor endocrine

- Calciu seric, urinar
- Examenul citohormonal vaginal
- 17 – cetosteroidii
- fosfataza alcalină, fosfataza acidă
- glicemia, magneziemia, fosfatemia
- testul THORN de explorare a reactivității corticosuprarenalelor, ecografia glandei tiroide, nivelul TTG, T4 tiroxinei libere, în sânge T3 triiodtironina liberă

Metode speciale.

- Determinarea anticorpilor antitiroglobulinici și antimicrosomiali,
- Scintigrafia radionuclidă
- Biopsia
- Testul cu tireoglobulină

Anexa 7

Corelația aspectului sedimentului urinar cu caracteristicile fizico – chimice ale urinei în unele stări patologice

Tipul de afecțiune	Caracteristici fizice	Caracteristici chimice	Aspectul sedimentului
Nefrită acută	Cantitate scăzută, Culoare închisă Densitatea - 1020 - 1030	Ureea și clorul scăzut Albumină - 15% Reacție acidă	Abundent – roșu sau brun. Cilindri granuloși, hematici și epiteliali. În convalescență, cilindri grăsoși. Numeroase hematii. Numeroase celule epiteliale renale. Rare leucocite degenerate.
Glomerulonefrită cronică	Cantitate de obicei scăzută. Culoarea variabilă, de obicei pală. Densitatea – 1010 - 1020	Albumină - 3% Reacție acidă	Abundent. Variați cilindri, de obicei grași și de epitelii degenerate. Rare hematii. Numeroase epitelii renale, Cu degenerescență grăsoasă. Rare leucocite și globule de grăsimi.
Nefroză	Cantitate scăzută. Culoare închisă. Densitatea – 1020 - 1015	Uree și clorură normal sau elevate. Mari cantități de albumină. Reacție acidă.	Rari cilindri hialini sau granuloși. Rare hematii. Corpusculi lipoidici.
Nefroscleroză	Cantitate crescută în special noaptea. Culoare pală, lichid clar. Densitatea – 1005 - 1015	Ureea și clorurile scăzute. Urme de albumină crescute în stadii avansate. Reacție acidă.	Sărac. Rari cilindri hialini și granuloși. Hematii absente (doar în exacerbări acute). Rare celule renale. Cristale de oxalat și acid uric.
Pielonefrită	Cantitate crescută. Culoare pală, ușor tulbure. Densitatea normală sau scăzută.	Uree și cloruri în cazuri avansate. Albumina în cantități mari. Reacție acidă.	Cantitate variabilă de puroi. Leucocite degenerate. Frecvenți cilindri leucocitari. Epitelii renale. Ocazional - rare hematii.
Degenerescență amiloidă	Cantitatea normală sau ușor crescută. Culoare pală, clară. Densitatea – 1012 - 1018	Uree și cloruri ușor scăzute. Cantitate variabilă de albumină și globulină.	Sărac. Rari cilindri hialini, fini, granuloși și ciroși.

Bibliografie selectivă

1. **Ababii I., V.Popa.** - *Otolaringologie* (pentru medici de familie), Chișinău, 2002, 234 p
2. **Ababii I.** (sub red.), - *Otolaringologie* (vademecum clinic), Chișinău, "Medicina", 2000, 279p.
3. **Ambros F.** -*Examenul clinic al bolnavului*, Chișinău, 1997, 51p.
4. **Barbara Bates.** - *A guide to physical examination and history taking*, Fifth ed.,1991, 714p.
5. **Botnaru V.** -*Bolile aparatului respirator*, Chișinău, 2001.
6. **Bouvenot G.** and al.- *Patologie medicală* vol I, II, 1998.
7. **Butorov V., Țăbărnă I., Creangă E.** *Miocarditele nonreumatice.*, Chișinău 2003, 45p.
8. **Hope R.A.** and al. - *Oxford Handbook of Clinical Medicine, second edition*, Oxford University press. 1989, 795p.
9. **Chiotan M.** -*Boli infecțioase*. Ed. Național, 2000, 730p.
10. **Draguța N.** -*Sindromul articular* (fiziopatologie, diagnostic, tratament). Chișinău, 2001, 136p.
11. **Dumbrava V.** -*Bolile ficatului . Scheme și tabele* .vol. I. Chișinău, 2003, 329p.
12. **Gheorghiu A, Olăroiu M.** *Investigații funcționale în practica medicinei de familie*. Ed. ALL, 1998, 249p.
13. **Groppa L.și colab.**- *Clasificarea bolilor reumatice.*, Chișinău, 2001. 28p.
14. **Harrison P.**, - *Principiile medicinei interne* ,14th Edition, Ediția a I în L. Română, vol.I, Teora, 2001.
15. **Kumar P. and Clarc M.,** - *Clinical Medicine*, Fourth edition, Saunders, 1999,1326p.
16. **Matcovschi S., E.Țerna.**- *Explorările funcționale ale sistemului respirator*, Chișinău, 2003, 30p.
17. **Gherasim L.,** - *Medicină internă. Bolile aparatului respirator, aparatului locomotor*. vol I,II. Ed.Med. București, 1996 ,679p.
18. **The Merc Manual (17-edition)**, 1999.
19. **Negoită C.** -*Clinica medicală*. vol I, II,1995.
20. **Oxford Textbook of Medicine**, Third Edition vol.3, Edit.by D.J.Weatherall and coll.,1996,vol I,II,III.
21. **Onose G. ,L.Stănescu -Răutzoiu, , Pompilian V.** *Spondilartropatiile*. Vol. I,II, Ed Academiei Române, 2000, 285p.

22. **Vlad L. și colab.** - *Mic compendiu de medicină practică.*, Cluj, 1994, 261p.
23. **Zbrancă E.** - *Endocrinologie. Ghid de diagnostic și tratament în bolile endocrine.* Ed.Polirom, 1999,317p.
24. **Андрющенко Е.** - *Дифференциально -диагностический справочник терапевта.* Киев, 1985, 295р.
25. **Арцимович и др.** "Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции".// *Иммунология*, 1995, 4:10-13.
26. **Белов Б.С., В. А. Насонова, Т. П. Гришаева, Л. С. Страчунский.** "А стрептококковый тонзилит: роль в ревматологии и современные подходы к антибактериальной терапии"// *Научно-практ.ревматология*, 2000, 1: 70-77.
27. **Белов Б. С.** "А – стрептококковая инфекция на рубеже веков"// *Научно-практ. ревматология*, 2002, 1: 29-35.
28. **Виноградов А.В.** - *Дифференциальный диагноз внутренних болезней.* Изд.2., Москва, « Медицина», 1987, 590с.
29. **Виноградова Т. Л., Н. С. Чипигина,** *Подострый инфекционный эндокардит . вопросы диагностики.*// *Тер. Арх.*, 1998, 6 : 35-38.
30. **Горячев Д. В., О. Н. Егорова, Р.М.Балабанова** *Системная красная волчанка и вирусные инфекции*// *Науч.-практ.ревматология*,2000, 3: 45-54.
31. **Дворецкий Л. И.** *Лихорадка неясного генеза- реальна ли расифровка?/* / *Клин. внутр. Бол., Москва.*, 1997.
32. *Диагностика и лечение внутренних болезней. Руководство для врачей в 3 . х томах, под общ. Ред. акад. Ф. И. Комарова, Москва, «Медицина»,1996.*
33. **Дунаевский О. А.** *Дифференциальная диагностика заболеваний печени.* Изд., »Медицина», 1985, 261с.
34. **Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., Воробьев А. А.** *Эндогенные иммуномодуляторы.*, Изд. «Гиппократ», 1992, 254 с.
35. **Комаров Ф. И. Сучков А.В.** *Длительный субфебрилитет.* // *Клин. Мед.*, 1998, 2 : 47-52.
36. **Гогин Е. И и др.** *Эндокардит.*// *Тер. Арх.*, 1996, 6 : 32-35.
37. **Гогин Е. И., В. П.Тюрин.** *Рецидивирующие и повторные эндокардиты . причины и предпосылки (лекция).* // *Тер. Арх.*, 1998, 6 : 32-35.
38. **Гуревич М.А.** *Современный инфекционный эндокардит.*// *Клин. Мед.*, 1997, 2: 58-62.

39. **Москалец О.В. и соавт.** Патогенез синдрома вторичной иммунной недостаточности и подходы к его лечению. // Клин. Мед., 2002, 11:18-23.
40. **Попа В.А.** Хронический тонзилит., Изд., «Штиинца», 1984, 251 стр.
41. **Тейлор А.** Трудный диагноз, 1996,
42. **Шелагуров А.А.** Metode de explorare ын клиника де боль интерне. «Лумина», Кишинэу, 1967, 479 п.
43. **Проблемы диагностики и лечения болезни Стилла взрослых (по данным многолетнего динамичного наблюдения) .** //Клин. Мед., 2002, 4 : 37 - 42.

NOTE
