

Institutul de Ftiziologie din București (cond.: acad. prof. M. Nasta)

ASPECTE BACTERIOLOGICE, CLINICE ȘI EPIDEMIOLOGICE ALE VARIABILITĂȚII MICOBACTERIILOR

M. Nasta

Variabilitatea bacteriilor, adică apariția, în cadrul unei specii microbiene, a unor modificări morfologice și fiziologice, este un fenomen de mult cunoscut și studiat, fiind propriu tuturor speciilor microbiene. De la primele date asupra variației microbiene, semnalate încă din 1893 de *Almqvist* și mai ales, de la cercetările lui *Neisser* și *Massini* variația microbiană a format obiectul unui vast material de cercetări, urmărind studiul sistematic al fenomenului și aprofundarea mecanismului său de producere.

Variația microbiană poate lua diverse înfățișări, astfel pot exista variații morfologice ale indivizilor bacterieni sau ale coloniilor lor. Printre modificările morfologice un loc deosebit îl ocupă apariția de forme filtrabile, a unor specii, precum și aceea de forme „L”, recent studiate la unele specii, și care apar în general în cursul dezvoltării în medii nefavorabile creșterii.

În general, și de cele mai multe ori, asemenea variații morfologice se însoțesc și de modificări fiziologice, și foarte probabil nu sînt decît o consecință a acestora. Variațiile fiziologice interesează procesele metabolice ale celulei bacteriene și devin cu deosebire evidente atunci cînd privesc activitatea enzimatică a acesteia. Tot ca modificări fiziologice trebuiesc considerate și schimbările în structura antigenică și de patogenitate.

Factorii de mediu care determină variația bacteriană sînt: variațiile în proprietățile nutritive ale mediului de cultură, acțiunea proceselor de apărare ale organismului infectat, în special a diversilor anticorpi, diverși factori fizici; ca presiunea ozmotică, radiațiile, ca raze X sau U.V., agenți chimici, în special cei cu acțiune toxică. Un rol foarte important îl reprezintă acțiunea transformatoare sub acțiunea bacteriofagului, provenind de la un alt tip microbian. Un factor foarte frecvent de variație microbiană este și chimioterapia prin diverse bacteriostatice, fenomenul cel mai des întîlnit și mai aprofundat studiat, fiind dobîndirea chimiorezistenței. Cum s-a constatat însă, acesta este numai un aspect al variației sub acțiunea bacteriostatice, însoțindu-se de profunde modificări metabolice, uneori și morfologice, altele de antigenitate și patogenitate.

Trecerea prin forma „L” se însoțește în unele cazuri, și de apariția de noi caractere metabolice, odată cu revenirea la forma primitivă.

Un deosebit interes îl prezintă și variația bacteriană determinată prin inducție, adică transmiterea de caractere ale unei varietăți microbiene la o altă varietate, prin contact cu extractul de acid desoxiribonucleic (ADN) provenind de la cea dintîi.

De la descoperirea în 1882 a bacilului tuberculozei de către R. Koch, au mai fost descrise cîteva bacterii făcînd parte din același gen al micobacteriilor, unele patogene pentru diverse specii animale, altele simple saprofite. E drept că, între timp, s-au semnalat de numeroși cercetători ca *Mecinicov*, *Nocard* și *Roux*, *Strauss* și *Gamaleia*, *Ferran*, *Arloing*, *Weissfeiller*, *Togunova*, *Cumbari* forme deosebite, unele pigmentate, altele lipsite de virulență, care au apărut, fie în urma unor modificări a condițiilor de cultură ale b. Koch, fie în organismul animalelor infectate, fie prin mecanismul de disociere a unor culturi, unele chiar provenite de la un singur element microbian.

În general însă, apariția acestor forme a fost considerată ca un fenomen accidental, și în orice caz, nu i s-a acordat vreo importanță în patogenia tuberculozei, deși asemenea bacili au apărut, nu numai în culturi de laborator, dar și în produse patologice provenind de la omul bolnav. Cea mai mare parte însă, din asemenea

bacili au fost izolați din mediul exterior, foarte rar de la animale sau de la bolnavi, și au fost considerați în consecință, ca făcând parte din grupul, mai de mult cunoscut, al saprofitilor sau paratuberculoșilor.

Problema variabilității micobacteriilor a căpătat un interes de o vie actualitate, datorită unui mănuchi de fenomene observate, privitoare la diversitatea de aspecte a micobacteriilor. Cel mai important dintre acestea este apariția chimiorezistenței la tuberculostatice, ca rezultat al aplicării pe scară largă a chimioterapiei tuberculozei, apoi apariția, cu o frecvență tot mai mare, a unor forme atipice de micobacterii, în produsele patologice și chiar în leziunile unor afecțiuni tuberculoase, și aceasta fie în asociație cu bacilul tuberculos tipic, fie chiar ca singur agent patogen.

Tot în această categorie se situează și constatarea, de dată recentă, a virulenței mai reduse a bacililor tuberculoși izolați de la bolnavii din regiunile sudice ale Indiei, precum și marea frecvență, în alte regiuni, a unor sensibilități la tuberculină, de intensitate mai redusă și uneori chiar efemeră punind problema infecției cu alți germeni decît bacilul tuberculos tipic.

O analiză a condițiilor de apariție a acestor diverse tipuri de micobacterii a arătat că, cel puțin pentru unele din ele, este vorba de variații ale unora din tipurile bine determinate. Pentru altele rămîne deschisă problema dacă e vorba de o variantă sau dacă avem de a face cu existența de tipuri diferite, cu unele caractere comune, dar fără ca să derive unele din altele.

Studiul chimiorezistenței a scos la iveală faptul că însușirile dobîndite odată cu chimiorezistența, nu se limitează numai la această proprietate. Ea se însoțește și de alte modificări metabolice, de pierderea sau dobîndirea unor proprietăți enzimice, și de modificări de patogenitate; altele aceste modificări privesc și morfologia, ca pierderea acidorezistenței și apariția de pigment, la altele, odată cu apariția rezistenței la tuberculostaticul cu care a fost în contact bacilul, apare și rezistența față de alte tuberculostatice cu care acesta nu a venit în atingere. Toate aceste modificări nu mai pot fi puse în raport cu procesul de adaptare la prezența tuberculostaticului, ele reprezentînd caractere noi care nu mai au nici o legătură cu acest proces (*Nasta, Păunescu, Bogdănescu*).

Cercetări experimentale au arătat că mulți dintre factorii cunoscuți ca putînd provoca apariția de variații microbiene, își pot exercita această acțiune și față de micobacterii, ca razele X sau U.V. diversele substanțe toxice, bacteriofagul litic, inducția cu acid desoxiribonucleic după trecerea prin forma „L” sau treceri repetate prin organismul animal.

Astfel facultatea de variabilitate a micobacteriilor este un fapt bine stabilit și unele din diversele forme ale micobacteriilor pot fi, fără ezitare, atribuite acestui proces. Pentru altele însă, apariția lor prin mecanismul variației nu este încă dovedită. E vorba de apariția tot mai frecventă în produse patologice a unor micobacterii care nu pot fi încadrate în nici unul din tipurile pînă acum cunoscute, nici ca bacili patogeni pentru vreuna din speciile animale, nici ca saprofiți sau paratuberculoși.

De cei dintîi se doosebesc pe de o parte prin lipsa lor de patogenitate, cu rare excepții, față de animalele de laborator, prin pigmentația și dezvoltarea lor, uneori mai rapidă și prin rezistența lor față de majoritatea tuberculostaticilor.

O altă caracteristică este și marea lor diversitate, datorită căreia clasificarea sau gruparea lor în diverse tipuri întîmpină mari dificultăți. În linii mari totuși, au putut fi diferențiate cîteva grupe, și anume patru, de către *Bunyon*, după caracterul pigmentației lor: grupa I *fotocromogeni*, care se pigmentează numai la lumină, grupa a II-a, *scotocromogeni* care se pigmentează și la întuneric, grupa a III-a *necromogeni* care nu sînt pigmentați, înșfîrșit grupa a IV-a cu *creștere rapidă* care sînt cei mai apropiați de saprofiți. Gruparea lor după proprietățile antigenice, prin metoda precipitinelor, făcută de *Parlett și Youmans* a dus la diferențierea a 8 grupe care însă nu se suprapun cu cele 4 ale lui *Bunyon*. Afară de aceasta, cum au arătat cercetările Institutului de Ftiziologie din București (*Nasta și V. Bogdă-*

nescu) din unele tulpini izolate de la același bolnav s-au putut disocia mai multe variante, de la 2 pînă la 5, în unele cazuri, începînd cu forme de bacil tipic și pînă la toate celelalte variante de pigmentație și patogenitate.

În timpul din urmă există tot mai multe date privitoare la metabolismul și antigenitatea grupului III care au dus la considerarea lui ca fiind un bacil tuberculos aviar, cu patogenitate însă redusă pentru păsări.

De saprofiți — bacili atipici — micobacteriile atipice se deosebesc în primul rînd prin aceea că, în ciuda patogenității lor reduse sau absente pentru animalele de laborator, ele sînt înzestrate cu o indiscutabilă patogenitate pentru om.

Există statistici ale unor autori care dau zeci de asemenea cazuri provenind din aceeași clinică, în cursul ultimilor doi, trei ani.

Această frecvență variază după diferitele țări, între 2—6% și 20—30% din culturile pozitive pentru bacili acidorezistenți. La noi cercetătorii Institutului de Fiziologie au semnalat prezența unor asemenea bacili în 13% din toate culturile pozitive. Cea mai mare frecvență s-a înregistrat în regiunile din sudul S.U.A., unde mulțimea acestor cazuri s-a impus, nu ca fenomen izolat, ci cu aspect epidemic. În adevăr, tot în aceste regiuni s-a semnalat și o frecvență neobișnuit de mare de reactori pozitivi la tuberculină, într-o proporție care nu corespunde cu răspîndirea, foarte redusă, a tuberculozei în acele regiuni. Ceea ce este mai semnificativ, este că aceste reacțiuni sînt în general mult mai slabe decît acelea cu care răspund indivizii la care ancheta epidemiologică a descoperit existența unui contaminator tuberculos. S-a pus deci întrebarea dacă aceste reacțiuni tuberculinoase nu s-ar datorita unor infecții cu unii din bacili atipici, cu atît mai mult, cu cît acești indivizi reacționează mai intens față de tuberculina provenind de la un asemenea bacil, decît față de tuberculina provenind din bacilul tuberculos tipic.

Caracterul endemic al acestor infecții a mai fost sugerat și de faptul că în regiunile în care frecvența lor e mare, s-au izolat și din mediul înconjurător, din sol și din apă, asemenea bacili. În general era vorba de terenurile din preajma gospodăriilor agricole, numărul cel mai mare al bolnavilor recrutîndu-se de altfel, din populația rurală.

Este greu să ne pronunțăm dacă e vorba de variante ale bacilului tuberculos tipic, sau de variante ale unor micobacterii saprofitice.

E drept că prezența bacililor atipici, uneori în asociație cu bacili tipici, alături de bolnavi la care în trecut s-au găsit asemenea bacili, și analogia cu transformările pe care în organism uman, sau „in vitro”, le suferă bacilul tuberculos sub acțiunea tuberculostaticelor, ar permite presupunerea că și acești bacili atipici ar fi rezultatul unor transformări suferite de bacilul tipic în organismul uman.

În adevăr, mulți dintre factorii care s-au dovedit a fi agenți transformatori ai micobacteriilor se întîlnesc și în organism. În primul rînd ar putea fi vorba de însăși chimioterapia, supoziție cu atît mai întemeiată cu cît prezența formelor atipice deși semnalată, dar foarte rar, încă înainte de generalizarea chimioterapiei, a luat proporții de frecvență incontestabilă și semnificativă, odată cu extinderea acestor metode terapeutice. Unii autori au semnalat apariția în organism de forme „L” ale micobacteriilor, fază care cum am văzut poate duce la apariția de variante, apoi înseși mecanismele de apărare ale organismului pot avea acest rol, deoarece, precum s-a constatat, astfel de forme pot apărea sub acțiunea anticorpilor specifici, în sfîrșit în cadrul asociațiilor microbiene, fenomenul de inducție prin acidul desoxiribonucleic, și acțiunea bacteriofagilor, activi și față de micobacterii, ar putea avea aceeași acțiune transformatoare. Mai pledează pentru procesul de variație microbiană și marea varietate de tipuri care sugerează că e vorba de transformări în curs de desfășurare.

Pe de altă parte izolarea de bacili atipici și din mediul extern deci fără a li se putea atribui originea într-o formă tipică de bacil tuberculos și fără a fi suferit acțiunea vreunui din factorii transformatori ai organismului, impune anumite rezerve față de ipoteza transformării lor, avînd ca origine bacilul tuberculos tipic.

Totuși, nici această rezervă nu are un caracter absolut, căci și în mediul extern se întâlnesc factori determinanți ai variației ca de pildă radiațiile U.V. apoi flora microbiană asociată cu eventuale proprietăți inductoare ca și bacteriofagii activi pentru micobacterii, care tocmai din solul gospodăriilor agricole, al grădiniilor și al curților de păsări, au fost izolați cu mai mare frecvență.

În cazul acesta am putea admite că unii germeni saprofiti au suferit transformări care-i apropie de cei patogeni, fie sub acțiunea directă a acestor diverși factori ai mediului extern, fie, odată pătrunși în organism, prin ingestie sau inhalatie, au suferit prin adaptare trecerea de la saprofitism la parazitism, și apoi chiar spre patogenitate.

Pe cînd saprofitii sînt capabili să-și sintetizeze toți metaboliții necesari nevoilor energetice de creștere și de înmulțire, micobacteriile patogene, nemai avînd această posibilitate, sînt avizate la o viață parazită în care o serie de asemenea metaboliți se găsesc preformați în organismul-gazdă. Această reducere a unora dintre procesele metabolice, le permite să dea o dezvoltare altor metabolisme care le conferă agresivitatea și le asigură rezistența față de mecanismele de apărare ale organismului, caractere proprii patogenității. Totdeodată, s-ar putea ca această reducere a metabolismului lor să fie și cauza sensibilității la acțiunea tuberculostaticeilor.

Saprofitii, grație bogăției mai mari a resurselor lor metabolice, dispun probabil, din capul locului, de asemenea verigi metabolice ce se pot de îndată substitui celor inhibitate de tuberculostatice ceea ce le conferă acea chimiorezistență primitivă care-i caracterizează.

Variația micobacteriilor patogene în sensul dobîndirii unora din caracterele saprofitilor, ca atenuarea patogenității, pigmentația, chimiorezistența, proprii bacililor atipici, ar fi deci rezultatul apariției sub acțiunea diversilor factori transformatori, a unora din proprietățile metabolice ale acestora, cu pierderea altora care le erau proprii și care printr-altele, le confereau patogenitatea.

În sens invers, saprofitii, în mediul extern, în care în anumite condiții găsesc un substrat nutritiv bogat în materii organice, unele de proveniență animală, care-i dispensează de a-și mai sintetiza anumiți metaboliți, ceea ce este mai ales cazul cînd pătrunși în organism se adaptează la viața parazită, pot la un moment dat, în cadrul acestor transformări, să dobindească și un oarecare grad de patogenitate.

Probabilitatea de transformare ar putea, deci avea loc în ambele sensuri, de la patogenitate și parazitism spre saprofitism, sau invers, de la saprofitism spre parazitism și patogenitate.

O ultimă problemă pe care o pune constatarea recentă a acestor tuberculoze datorite bacililor atipici, este și faptul că cea mai mare frecvență a acestor forme de tuberculoză se întâlnește tocmai în țările și regiunile în care endemia tuberculoasă a scăzut la nivelul cel mai scoborît (S.U.A.). Unii autori chiar au interpretat această scădere a morbidității tuberculoase ca rezultat al mării răspîndiri a infecțiilor prin bacili atipici, care ar reprezenta o adevărată vaccinare, conferindu-le o rezistență dovedită și experimental de *Youmans*, față de infecția virulentă.

Cît ne privește, credem că tocmai din cauza scăderii la un nivel atît de scoborît al endemiei tuberculoase, majoritatea populației nu mai beneficiază de acea rezistență specifică pe care o conferă universalitatea infecției cu bacilul tuberculos și astfel ea este mai susceptibilă de a fi infectată și chiar de a se îmbolnăvi sub acțiunea unor germeni de patogenitate redusă și care provin din mediul exterior.

Oricum ar fi, din toate datele expuse reiese că variabilitatea micobacteriilor este un fenomen astăzi bine stabilit de o importanță limitată pentru moment, dar poate de mai mari proporții pentru viitor.

Sosit la redacție: 18 iunie 1962.

Bibliografie

1. M. NASTĂ: *Fiziologia* (1962), 3, 193; 2. M. NASTĂ, V. BOGDANESCU: Probleme de tuberculoză 1, 39; 3. M. NASTĂ, EUG. PAUNESCU, R. GEORGESCU: Probleme de tuberculoză 1, 75; 4. V. BOGDANESCU: *Fiziologia* (1959), 3, 193;