

Clinica de boli infecțioase din Tg.-Mureș (cond.: prof. L. Kelemen)

DATE NOI PRIVIND CLINICA VIROZELOR RESPIRATORII

I. Bolile cauzate de virusuri cu tropism primar față de aparatul respirator

L. Kelemen, Irma K. Csósz, A. Palencsár

Cercetările virusologice intense din ultimii ani, care au adus aproape zilnic noi rezultate, au lărgit sfera cunoștințelor noastre cu un material faptic bogat și în privința virozelor respiratorii. Aplicarea unor noi metode de cercetare, extinderea experiențelor pe animale, introducerea unor tehnici moderne de laborator au dus la descoperirea unui șir de virusuri noi, de tipuri și tulpini de virusuri sau la cunoașterea unor proprietăți noi, ceea ce a atras după sine și o nouă clasificare a acestora. A devenit evidentă relația dintre unele tablouri clinice cu etiologia încă necunoscută și anumiți agenți patogeni, iar virusuri orfane și-au regăsit bolile. Am obținut cunoștințe mai aprofundate și asupra epidemiologiei lor, asupra modului de transmitere, a incidenței sezoniere, repartiției după vîrstă, structurii imunologice a populației etc.

În urma descoperirii de noi și noi virusuri, clinica virozelor respiratorii însă nu s-a simplificat, ci din contră s-a complicat și mai mult. Într-adevăr pare din ce în ce mai imposibilă separarea unor tablouri clinice care ar fi specifice unui anumit virus. Mulți autori au stabilit și au afirmat de multe ori drept explicație că același virus poate să genereze întreaga gamă a manifestărilor infecției respiratorii de la „catarul” ușor pînă la pneumonia cea mai gravă și că același tablou poate fi cauzat de mai multe virusuri. Cauza acestui fapt rezidă în primul rînd în patogenia virozelor respiratorii.

În trecut aceste viroze erau considerate infecții pur locale, limitate la epiteliul aparatului respirator. Această concepție pare să fie modificată mai ales în urma datelor noi obținute în cercetările asupra gripei. Neuraminidaza (60), enzima virusului gripal adsorbit pe celulele ciliare și cilindrice ale căilor respiratorii, distruge receptorii suprafeței celulare constituiți din acid neuraminic (ac. sialic), iar galactosamina imediat subjacentă, legîndu-se cu structura de înveliș a virusului, induce transferul acidului nucleic virotic în interiorul celulei (20).

Astfel în poarta de intrare apare un „afect primar”. De aici procesul local se extinde în continuare pe porțiunile inferioare ale epiteliului, apărînd în același timp direct sau printr-o gravă afectare a vaselor, leziuni hemoragice toxice în organele parenchimatose, în primul rînd în sistemul nervos, în pancreas, în ficat, în splină, în miocard, în pleură etc., cu paralizia concomitentă a apărării mezenchimatoase. Este însă posibil că — cel puțin în cazurile mai grave — infecția locală să fie urmată de viremie și generalizarea infecției. Pentru acest fapt argumentează izolarea virusului din urină, din limfonoduli, splină, ficat și sistemul nervos al decedaților, din embrionii șoarecilor gravizi și din șoarecii nou-născuți (91, 133, 8, 161).

Tot în favoarea acestei presupuneri pledează, după H \ddot{o} ring (79), faptul că în ser se găsesc anticorpi care se formează doar atunci, cînd virusul însuși pătrunde în celulele creatoare de anticorpi ale sistemului reticuloendotelial, pentru care însă numai căile limfatice tributare ganglionilor limfatici regionali nu sînt suficiente. Astfel de anticorpi pot fi puși în evidență aproape la fiecare din aceste boli și astfel se poate presupune că viremia apare și în cazul celorlalte virusuri.

Generalizarea însă, drept manifestare de organ, apare în tabloul clinic doar ca o exacerbare a afectului primar pe fondul sensibilizării generale, putînd să fie agravată prin cantonarea unei infecții bacteriene cu caracter paraalergic, prelungind astfel evoluția. Deci în patogeniza tuturor infecțiilor virotice, chiar și în cazul generalizării infecției locale, afectul primar joacă rolul principal. Și deoa-rece modurile de reacție ale epiteliului respirator, chiar și la noxele cele mai va-riate, sînt limitate, acestea nu sînt specifice nici virusurilor în general, nici unei anumite specii de virus (177). Oricare ar fi agentul patogen, reacțiile sînt totdea-una aceleași. Frecvența acestor reacții este ilustrată de tabelul I, întocmit de *Dascomb* și *Hilleman* (38) pe baza simptomelor observate la 45 cazuri internate cu viroză respiratorie (vezi tabelul nr. 1). (La interpretarea febrei ca simptom în permanență prezent, trebuie luat în considerare faptul că aceasta este de obicei motivul pentru care bolnavii se internează în spital.)

Tabelul nr. 1.

Frecvența simptomelor clinice observate la 45 de cazuri, suferinzi de diferite boli cauzate de viroze respiratorii după *Dascomb* și *Hilleman*

Îmbolnăviri Simptome	nr. /n	Îmbolnăviri Simptome	nr. /n
Febră	100 %	<i>Organe respiratorii</i>	
Indispoziție	90 %	Tusă	92 %
Mialgie	42 %	Spută	30 %
Eritem	42 %	Traheobronșită	70 %
Cefalee	38 %	Dureri toracice	50 %
Friguri	36 %	Laringită	40 %
Inapetență	31 %	Dispnee	22 %
Amețeală	30 %	Pneumonitis	13 %
<i>Oftalmo-Oto-Rino-Laringologie</i>		<i>Aparatul digestiv</i>	
Faringită — dureri în gît	100 %	Dureri abdominale	32 %
Exudat faringian	25 %	Grețuri	20 %
Rinită	72 %	Vărsături	22 %
Conjunctivită	50 %		
Otită	39 %		
Linfadenită	29 %		

Clinica virozelor respiratorii mai este complicată și prin faptul că nu numai separarea tablourilor cauzate de virusuri aparținînd acestei categorii constituie greutăți, ci că și alte boli infecțioase, și anume unele boli ciclice, pot să apară sub masca unei „infecții gripale”. Explicația este dată tot de patogenie. Dacă după perioada de generalizare, care urmează perioadei de incubație, nu mai apare perioada de localizare pe organ, sau se exprimă numai prin simptome atenuate, boala va îmbrăca o formă abortivă și se va manifesta doar printr-o febră însoțită de fenomene generale, adică sub un „aspect gripal”.

Călăuzindu-ne după aceste principii, încercăm în cele ce urmează să rezumăm noile noastre cunoștințe despre tabloul clinic al virozelor respiratorii. Adop-tăm clasificarea cea mai recentă* a virusurilor pe baza comunicării lui *Greene*

* Pentru clasificarea și nomenclatura virusurilor admisă pe plan internațio-nal, comitetul înființat de către Asociația Internațională a Societăților de Micro-biologie în 1965 a făcut noi recomandări, pentru ale căror acceptare, respectiv ela-borare mai detaliată, s-a constituit la cel de al IX-lea Congres Internațional de Microbiologie din iulie 1966, la Moscova, un Comitet pentru Nomenclatura Interna-tională a Virusurilor (I.C.N.V.).

(62) (tabelul nr. II), dar luind în considerare numai genurile cu tropism primar față de aparatul respirator.

Tabelul nr. 2.
Clasificarea virusurilor

- I. Virusuri ADN (conținând acid dezoxiribonucleic)
II. Virusuri ARN (conținând acid ribonucleic)

I Virusuri ADN

1. *Poxvirus* (22 membri)

Virusurile:

- variolo-vaccinal
- ectromeliei
- variolei maimuțelor
- variolei vitelor cornute
- variolei caprelor
- variolei oilor
- variolei porcilor
- variolei păsărilor
- fibromului și mixomului iepurilor
- molluscum contagiosum

2. *Herpesvirus* (10 membri)

Virusurile:

- herpes simplex
- herpes B
- pseudorabiei
- rinotraheitei infecțioase bovine
- laringotraheitei puilor
- varicelos-zosterian
- avortului equin
- citomegaliei

3. *Adenovirus* (46 membri)

- | | |
|--------------------------|-----------|
| a) adenovirusuri umane | 31 tipuri |
| b) adenovirusuri simiene | 12 tipuri |
| c) bovine | 3 tipuri |

4. *Papovavirus* (11 membri)

- a) papilomul „Shope“ al iepurilor
- b) papilomul uman
- c) polioma șoarecilor
- d) virusul vacuolant simian (virusul SV₄₀)

II. Virusuri ARN

1. *Myxovirus* (16 membri)

a) Virusurile:

- gripal A, B, C
- pestei aviare
- gripei porcine
- b) Virusurile:
- urlian
- pseudopestei aviare (New-Castle)
- parainfluenzei 1, 2, 3, 4
- myxovirusul simian
- virusul „distemper“
- ciumei bovine
- respirator sincițial (virusul RS)
- rujeolei

2. *Arbovirus* (150 membri cunoscuți)

Virusurile:

- encefalitelor B și C
- encefalitelor equine de est și vest
- encefalitelor de Venezuela
- encefalitelor de St. Louis
- febrei din valea Murray
- encefalitei de căpușe
- encefalitei scoțiene
- bolii cailor din Africa
- febrei galbene etc.

3. *Reovirus* (3 membri)

tipul 1, 2, 3

4. *Picornavirus* (140 membri)

A) *Picornavirusuri umane*

I. *Enterovirusuri*

- | | |
|-------------------|----------|
| a) poliomielitice | 3 tipuri |
| b) Cocksackie A | 24 „ |
| c) Cocksackie B | 6 „ |
| d) ECHO | 30 „ |

II. *Rhinovirusuri*

peste 50 tipuri

B) *Picornavirusuri animale*

- a) stomatitei aftoase epizootice
- b) encefalomielitelor rozătoarelor (E.M.C., M.M., Mengo, etc.)

I.

Grupa myxovirusurilor

Grupa myxovirusurilor constă din 16 membri și se împarte în 2 subgrupe. Următoarele tipuri sînt patogene pentru om:

1. myxovirus influenzae (virusul gripal A, B, C, agenții patogeni ai gripei);
2. a) myxovirus parotitidis (virusul urlian),
b) myxovirus pullorum (virusul pseudo-pestei aviare sau a bolii New-Castle),
c) myxovirus parainfluenzae (virusurile paragripale 1, 2, 3, 4),
d) virusul respirator sincițial (virusul RS),
e) virusul rujeolei.

Gripa. După cum se știe, în perioadele interepidemice, în cazurile sporadice etichetate drept gripă, agentul patogen de foarte multe ori nu este virusul gripal. Chiar acest fapt arată că gripa nu are un tablou clinic bine conturat. Totuși câteva simptome mai mult sau mai puțin caracteristice fac posibil în gripă diagnosticul clinic, cel puțin cu rang de suspiciune, mai mult decât în bolile cauzate de celelalte virusuri. Aceste trăsături caracteristice sînt: debutul brusc cu frisonete puternice, senzație de boală gravă, cefalee frontală intensă, deseori cu durerea caracteristică a orbitelor, dureri ale membrelor și ale regiunii sacrale, catarul căilor respiratorii însoțit de o secreție redusă viscoasă-aderentă, o tusă chinuitoare, la început improdusivă, o durere retrosternală, simulînd cea provocată de o rană, (traheită ulcerohemoragică), aproape patognomonică. Examenul fizic relevă deseori un enanțem al vîlului palatin, o cianoză tranzitorie a feței, herpes, epistaxis, bradicardie relativă, tendință la colaps, viteză de sedimentare crescută a hematiilor, leucopenie neutrofilă.

În timp de epidemie și pandemie tabloul clinic al gripei este împesărit prin predominanța sau intensitatea unora dintre aceste trăsături, precum și prin asociațiile bacteriene care determină în primul rînd complicații pulmonare.

Cu caracterele observate în timpul pandemiei recente din 1957—1959 s-au ocupat mult autorii autohtoni și străini.

Trăsăturile esențiale au fost rezumate în monografia lui *Voiculescu și Măgureanu* (204) pe baza comunicărilor din literatură și a observațiilor proprii. Cu toate că în timpul pandemiei au dominat formele ușoare, totuși s-au întîlnit și forme grave care s-au manifestat prin laringotraheobronșite obstructive, fenomene gastro-intestinale, nervoase sau cardiovasculare. În general a evoluat mai grav gripa celor cu vîrsta peste 50 de ani și a celor suferinzi de diabet, de cardio-, pulmo- și vasculopatii cronice. Asociațiile morbide au modificat de asemenea evoluția.

Laringotraheobronșita obstructivă a caracterizat în primul rînd gripa sugarilor și a copiilor mici (22, 187, 50), mai rar însă a apărut și la adulți. Mai recent *Niserici* și colab. (142), *Blumental* și *Bukrinskaia* (16) consideră într-o anumită măsură posibil să se separe crupul gripal de cel paragripal sau adenovirotic chiar și pe criterii clinice: crupul gripal apare după debutul bolii, la sfîrșitul primei zile, în ziua a 2-a, dar frecvent numai în a 3-a sau a 4-a, pe cînd crupul paragripal sau adenovirotic este de obicei prima manifestare a bolii. Pe cînd în crupul gripal fenomenele toxice generale sînt foarte accentuate, iar fenomenele catarale doar minime, din contră în crupul paragripal și mai ales în cel adenovirotic domină simptomele catarale. Bine înțeles nici evoluția crupului gripal nu este întotdeauna gravă și crupul cauzat de alt virus poate să îmbrace și el un aspect sever, diagnosticul etiologic sigur fiind posibil numai cu ajutorul laboratorului, așa cum a arătat și *A. Viță* (202).

Fenomenele toxice gastrointestinale (vărsături, diaree, dureri abdominale) au fost frecvente în gripa sugarilor și a copiilor mici. Cu ocazia examenelor radiologice efectuate la bolnavii cu gripă mai gravă, *Grubneac* (64) a găsit un stomac dilatat cu fornixul voluminos și pilor spastic, rebel la toate manevrele de permeabilizare. El consideră posibil ca această megasplanchnie gastrică funcțională datorită acțiunii toxice a gripei, atît asupra sistemului nervos vegetativ parasimpatic, cît și direct asupra musculaturii netede, să constituie substratul tulburărilor gastrointestinale observate în gripă.

Afectarea sistemului nervos a fost observată de *Voiculescu* (204) pe 57 de cazuri în timpul pandemiei din 1957—1959, sub formă de encefalită, mielită, meningită seroasă și pareză facială. Asemenea complicații (encefalite, meningite, poli-radiculonevrite) am observat și noi.

În timpul epidemiei din 1962 *Eva Szentkirályi* și colab. (189) din clinica noastră au relatat o paralizie bulbară la un băiat de 12 ani; la acest pacient paraliziei subite a perechii a XII-a (bolnavul a fost trezit din somn de un acces de asfixie cauzat de căderea înapoi a limbii) i s-a asociat în cîteva ore leziunea perechii a IX—X-a, hemipareză latentă dreaptă, pareză centrală dreaptă a facialului, pareză

a percheii a III-a și a V-a, apoi — după efectuarea traheotomiei — tulburări de conștiință și contracturi tonico-clonice. După o respirație asistată de 12 ore și tratament medicamentos adecvat, tulburările respiratorii au dispărut, iar după 5 zile bolnavul a devenit asimptomatic. Dintre examenele bacteriologice și cele efectuate pentru virusurile polio, Coxsackie, ECHO, adeno și gripal numai reacția Hirst a fost pozitivă, al cărui titru față de virusul gripal B a crescut de la 1/160 la 1/2048.

Complicațiile neurologice precoce, care apar încă în timpul gripei febrile, se datorează însăși acțiunii virusului și au un prognostic mai favorabil (130, 198, 93). Complicațiile tardive care apar la 3—15 zile după debutul bolii (encefalită, mielită, poliradiculonevrită, nevrită) se pot considera reacții neuroalergice, evoluează mai trenant și lasă frecvent sechele în urma lor.

Psihozele gripale pot apare de asemenea atât în perioada febrilă cât și în convalescență (197). Mai recent *Martelli* și *Roggia* (129) au descris în cursul gripei stări depresive, iar *Mastrogiovanni* (130) psihoze acute schizofrenice la bolnavi fără anamneză psihiatrică.

Afectarea toxică a miocardului în cursul gripei a fost de mult constatată prin examene electrocardiografice (72, 171, 118, 51, 196). Aceste observații au fost confirmate și de către examenele balistocardiografice și vectorcardiografice mai recente. Miocardita gripală își găsește expresia în tulburarea cronotropismului, a conductibilității și a repolarizării. La noi în țară *Cunescu* și *Duțu* (37) au relatat un caz de ritm nodal.

În timpul epidemiei din 1962 noi (104) am observat o tulburare de conducere nedescrisă încă în gripă, un ritm reciproc care și de altfel constituie o raritate. În acest caz, din cauza stării refractare parțiale a fasciculului His, datorită toxinei gripale, excitația ajunsă în ventriculi s-a retransmis la atri, iar de acolo din nou la ventriculi.

Hildebrand și colab. (74) relatează o pericardită exudativă primară de origine gripală. Ei au reușit să izoleze virusul din lichidul pericardial și sînt de părere că această observație a lor pledează împotriva patomechanismului autoimun al pericarditei primare și pentru originea sa virotică.

Cercetînd acțiunea gripei asupra vaselor, *Soboleva* și colab. (179) au constatat spasmul arteriolelor și al venulelor care în convalescență este urmat de scăderea accentuată a tonusului. Atît acesta cît și miocardita acută sînt de regulă fenomene tranzitorii, care numai rareori devin fatale. *Hartmann* și *Schmid* (71) susțin că sugarii și copiii mici, suferinzi de gripă, au cordul totdeauna dilatat.

Gripa poate însă reprezenta pericol mortal pentru pneumo- și cardiopatii cronice. În special bolnavul suferind de cord pulmonar cronic se decompensează repede, chiar și sub acțiunea gripei necomplicate, mult mai frecvent și mai rapid decît cel suferind de alte pneumo- sau cardiopatii.

Comparînd evoluția gripei la 35 bolnavi suferinzi de cord pulmonar cronic, cu cea observată concomitent la tot atîția bolnavi, de aceeași vîrstă, cu alte afecțiuni cardio-pulmonare, am constatat că din prima grupă, cu toate că numai 15 bolnavi prezentau complicații pulmonare, s-au decompensat 25, pe cînd din grupa a doua pe lîngă 28 complicații pulmonare s-au decompensat doar 15 (105).

Verigile patogenetice ale decompensării care apar totdeauna brusc, cu o rapiditate aproape dramatică la bolnavii cu cord pulmonar, le concepem în modul următor (vezi graficul nr. 1.):

datorită infecției gripale febra intensifică metabolismul, crește minut-volumul cardiac. Leziunea mucoasei respiratorii duce la producerea unei secreții mucoase, vîscoase, greu expectorabile care obliterează bronhiile. Capilarita toxică cu rol atît de important în patogenia gripei (135) favorizează prin mărirea permeabilității transudația care accentuează obliterarea bronhiilor. Capilarita intensifică în același timp și presiunea de altfel crescută din mica circulație. Infiltrația parenchimalului duce prin crearea de teritorii irigate dar neventilate la șunturi veno-arteriale, diminuîndu-se și mai mult parenchimul activ. Toate aceste procese generează

hipoxia. Pe de o parte tulburarea gravă a respirației, însoțită de hipercapnee și apoi de acidoză, pe de altă parte extenuarea inimii drepte datorită suprasolicității prin factorii amintiți, duc pînă la sfîrșit la insuficiența cardio-pulmonară acută.

O formă deosebit de gravă a bolii, adesea cu deces subit în cîteva ore sau cîteva zile, este pneumonia gripală primară precoce, pentru care — date fiind edemul intens și hemoragia — *Pigarevski* (153) a propus în loc de pneumonie gripală hemoragică, denumirea de edem pulmonar hemoragic toxic în gripă. În 11 cazuri fatale din experiența lor, *Baron* și *Isaacs* (9) nu au putut pune în evidență în plămîni interferon, ceea ce probabil ar putea să explice, prin lipsa acestui factor de rezistență, evoluția mortală rapidă a unor cazuri. Marea majoritate a pneumoniilor însă sînt cauzate de suprainfecției bacteriene. În cea din urmă pandemie atît autorii autohtoni, cît și cei străini au găsit predominanța stafilococului. Prin cercetări sistematice efectuate la bolnavi de gripă, în majoritate cu complicații bronhopulmonare, *Voiculescu* (205) a izolat din căile respiratorii ale acestora în 32,9% din cazuri stafilococ patogen.

În schimb noi (106), efectuînd în 1959 cercetările noastre pe un lot corespunzător de 117 bolnavi, am reușit să izolăm stafilococul aureu hemolitic numai în 3,4%, pe cînd *Haemophilus influenzae* a fost pus în evidență în 25,64% și *Klebsiella pneumoniae* în 17,94% din cazuri. Cercetările noastre le-am repetat în timpul epidemiei din 1962 pe un lot de 143 bolnavi, găsind cu această ocazie *Klebsiella pneumoniae* în 25%, streptococul beta hemolitic în 21%, *Haemophilus influenzae* în 17% și stafilococul aureu hemolitic în 10% din cazuri. În același timp, în 1—3-a zi am izolat din căile respiratorii a 400 de bolnavi cu gripă necomplicată în 43% streptococ hemolitic, în 10% *Haemophilus influenzae*, în 5% pneumococ și în 5% stafilococ aureu hemolitic. Observația noastră atrage din nou atenția asupra variației regionale a bacteriilor responsabile pentru complicații și asupra necesității diagnosticului etiologic al acestora în scopul unei terapii eficiente.

Făcînd însă abstracție de pandemii, virusul gripal este responsabil numai pentru o mică parte a afecțiunilor respiratorii: după *Parrott* și colab. (148) pentru 2% din cazurile fruste, nespitalizate, și 6% din infecțiile mai grave spitalizate. 43% fiind cauzate de celelalte myxovirusuri.

Virusurile paragripale 1, 2, 3 pot fi agenții cauzali ai celor mai variate sindroame de la infecția respiratorie „banală” și pînă la pneumonie, rolul etiologic al tipului 4 nefiînd încă elucidat. Infecțiile paragripale cauzează îmbolnăviri mai frecvente și mai grave la sugari și la copiii mici, majoritatea copiilor de 7 ani și practic toți adulții, posedînd anticorpi față de tipurile endemice 1 și 3 (148). În infecțiile experimentale cu tipul 3, la adulți inflamația se limitează la cavitatea nazofaringeană (100), pe cînd la sugari și copiii mici infecția cu acest tip, mai rar cu tipul 1, se propaga de-a lungul căilor respiratorii inferioare, cauzînd bronșită, bronșiolită și — mai frecvent la copiii peste 2 ani — bronhopneumonie. Laringita sufocantă (crup viral) și laringotraheobronșita obstruantă sînt cauzate de tipul 1 și mai ales de tipul 2. Mai recent însă *Kapikian* și colab. (101) relatează despre o epidemie provocată de tipul 2, în care dintre 31 copii afectați doar unul suferea de crup. În ultima vreme din grupa laringotraheitelor s-a separat epiglotita sau supraglotita acută, caracterizată prin durere, disfație și absența tusei lătrătoare (202). *Arndt* și *Hansen* (6) încearcă pe criterii clinice să diferențieze crupul cauzat de epiglotită, de crupurile de altă origine conform tabelului alăturat (vezi tabelul nr. III).

Boala New-Castle (pseudopesta aviară) apare sporadic sau sub forma unor mici îmbolnăviri în grupă la cei ce se îndeletnicesc cu păsările de casă. Sint cunoscută și infecții de laborator. După o incubație de 1—2 zile apare o conjunctivită foliculară, blefarită și limfadenită preauriculară, cărora li se poate asocia catarul căilor respiratorii superioare. Senzația de boală generală, prostrația, cefalea și temperatura mai ridicată sînt rare. Uneori inflamația se extinde și la căile respiratorii inferioare, determinînd tusă, traheită cu dureri retrosternale, bronșită sau bronhopneumonie. Făcînd abstracție de acestea, fenomenele inflamatorii dispar

în 1—2 săptămâni, dar tumefacția ganglionilor limfatici poate persista mai mult timp. Dacă în prezența simptomelor înșirate ne-am gândi mai des la această zoonoză, atunci probabil și acest diagnostic s-ar pune mai frecvent.

Virusul sînciial respirator (virusul RS) cauzează la sugari și copiii mici boala gravă a căilor respiratorii inferioare cu iminența decesului, iar la copiii mai mari și la adulți infecția ușoară a căilor respiratorii superioare.

În cazul bronșiolitei primăvăratică a sugarilor, Lewis (123) a izolat în 75%, alții (172) în 45% din cazuri virusul sînciial respirator. Cu toate că examenele serologice efectuate cu reacția de fixare a complementului (36, 57, 67, 137) au demonstrat la sugari pînă la 3—4 luni prezența de anticorpi maternali, Fandre și colab. (49) descriu la 59 nou-născuți o bronșiolită apărută epidemic. Prezența acestei boli la noi în țară a fost demonstrată prin cercetările lui Măgureanu și colab. (124). Boala, care după o incubatie de 5—9 zile începe insidios sau alteori brusc, cu rinită, răgușeală, cu o tuse seacă — la sugari pertussiformă — este caracterizată printr-o dispnee expiratorie marcată, cianoză, iar clinic prin hipersonoritate percutorică, murmur vezicular diminuat, raluri crepitante. În ciuda tabloului grav, febra e moderată și de scurtă durată, iar modificările radiologice sînt minime, deoarece virusurile RS provoacă mai ales necroza celulelor epiteliale ale bronhiilor (7). În cazuri mai ușoare, boala evoluează sub forma unei bronșite spastice, cu toate că, după părerea lui Vivell (203), această definiție e greșită căci stenoizarea lumenului căilor respiratorii inferioare e cauzată nu de spasmul musculaturii bronșice ci de edemul inflamator. Deseori se asociază și o pneumonie și atelectazii din cauza secreției care stagnează în alveole, respectiv din cauza obstrucției totale a bronhiolilor. Durata bolii este de 8—15 zile (172), iar vindecarea completă a cazurilor mai grave necesită chiar 20—30 de zile (146). Cauzează numai rareori laringită obstruantă.

La copiii mai mari evoluează sub forma unei bronșite simple. Cîteodată i se asociază a laringită cu tuse lătrătoare.

În infecțiile experimentale pe voluntari adulți, 50% se îmbolnăvesc de rinită (113). Infecția naturală duce la rinită, rinofaringită, bronșită. Evoluția ușoară se datorește probabil faptului că boala ar fi în esență o reinfecție a celor cu imunitate parțială dobîndită în urma infecțiilor repetate (11, 26). Această concepție n-a putut fi confirmată de cercetările efectuate pe recruți de către Johnson și colab. (96), dar nici n-au infirmat-o. În tot cazul, prezența anticorpilor neutralizanți nu împiedică nici inflamația căilor respiratorii inferioare la sugari și la copiii mici. Beem (11) a putut pune în evidență în 2/3 din cazurile de bronșiolită anticorpi încă în faza acută.

Grupa adenovirusurilor

Dintre cei 46 membri ai grupeii adenovirusurilor 31 tipuri sînt patogene pentru om (182).

Jordan (98) e de părere că de la descoperirea virusului gripal B. în 1940, în domeniul cercetărilor virusurilor respiratorii cel mai însemnat pas a fost descoperirea adenovirusurilor. La noi în țară primele tulpini de adenovirus au fost izolate de către Aderca și Ianconescu (2) în 1958.

Datorită anticorpilor materni diaplacentari pînă pe la vîrsta de 6 luni sugarii sînt imuni (165, 102, 140, 44, 155). După aceasta, frecvența infecțiilor cu adenovirusuri crește rapid paralel cu vîrsta, astfel că 70—75% a populației adulte prezintă anticorpi (126), iar în colectivități (armată) acest procent poate să atingă și 90% (131). La noi în țară Derevici (42) a găsit la școlari între 7—18 ani în 34%, iar la recruți în 80,2% anticorpi fixatori de complement.

O parte dintre infecții rămîn clinic latente (15). Astfel Hilleman (75) a constatat că cca. 50% dintre recruții infectați cu tipul 4 n-au prezentat o boală manifestă. Infecția latentă poate să apară mai ales în țesutul limfatic al faringelui și al amigdalelor (165, 88, 12), dar 2 observații ale lui Hannoun și colab. (70) indică și posibilitatea infecției latente a ganglionilor limfatici mezenterici. Într-unul din aceste

Criterii diferențial-diagnostice ale laringitelor obstructuante

	Epiglotită hiper-acută flegmonoasă	Laringită subglo-tică	Laringită difterică	Corpi străini	Înțepături de insecte
Inspirium	Stridor care se intensifică rapid, eventual însoțit de cornaj	Stridor care se intensifică rapid	Stridor care se intensifică lent	După localizare în caz de stridor instalare promptă	După localizare în caz de stridor intensificare treptată
Expirium	Sforăitură faringiană	La procese descendente stridor de intensitate minimă	În caz de traheita stridor	În caz de stridor instalare promptă	După localizare liber
Febra	Crește rapid	Crește	Crește încet	—	Apare mai târziu
Ex. pulmonar	∅	Minimală până la pneumonie	∅	∅	∅
Tusa	∅	Lătrătoare	Minimă și se intensifică mai târziu	Apare imediat	Apare imediat
Vocea	Clară până la răgușeală	Clară până la aspră	Răgușeală până la afonie	Clară	Clară

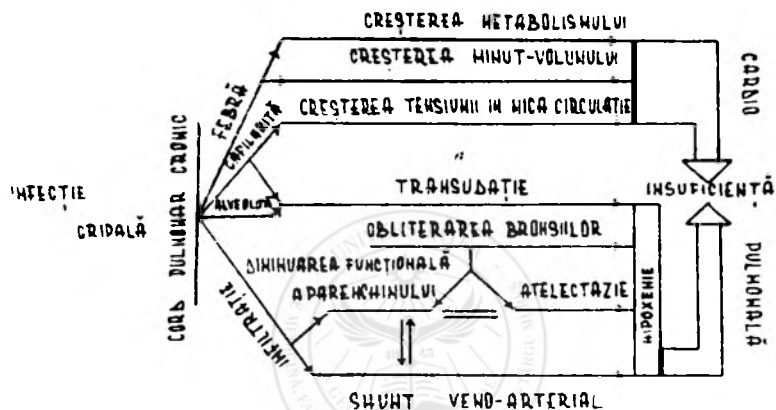


Fig. nr. 1.

cazuri, după un traumatism ombilical, iar în celălalt după o splenectomei a apărut o limfadenită mezenterică de origine adenovirotică confirmată prin laparotomie, respectiv relaparotomie. Acest fapt dovedește în același timp posibilitatea manifestării subite a infecției latente sub acțiunea unor factori declanșatori.

În cadrul adenovirozelor se deosebesc de obicei următoarele forme clinice (206, 4, 15, 204, 141, 46):

boli respiratorii acute, cauzate fiind mai ales de tipul 4 și 7 (134, 195, 145), mai rar de tipul 3, 14 (13, 4) și 21 (92, 151, 199). Recent s-a arătat și rolul patogen al tipurilor 1, 2, 5, 190 și 7a (29, 24, 132). Bolile apar epidemic în lunile de iarnă. Tabloul gripal, apărut după o incubatie de 5—6 zile, caracterizat de obicei printr-o febră moderată, cefalee, inapetență, rinită, faringită, laringită, tuse și o durată de 4—7 zile, după părerea lui *Schultz* și colab. (173) se deosebește semnificativ de gripă prin febra insidioasă dar mai durabilă, prin durerea de gât, disfagia, răgușeala și injectarea faringelui. Deseori se poate găsi o hiperplazie limfoidă a faringelui posterior, iar în unele cazuri limfadenopatie cervicală, conjunctivită și durere toracică. *Debray* (39) afirmă că la sugari este afectată totdeauna și cavitatea timpanică. Laringita poate să ducă la dispnee (27, 142, 16) care în cazuri grave poate să se intensifice pînă la crup. La noi în țară dintre cele 12 laringite adenovirotice observate de *Marinescu* (127), 5 au apărut sub formă de crup. După *Bliumental* și *Buirinskaia* (16) crupul adenovirotic se deosebește de cel paragripal prin faptul că primul este doar unul din simptomele bolii generale, fiind însoțit de o febră neregulată, trenantă, de simptome catarale cu o secreție abundentă, răgușeală, tuse lătrătoare și de obicei o stenoză mai moderată.

Pneumonia adenovirotică, care în epidemie se întâlnește la 10—15% din cazuri (170), se aseamănă deosebit de mult cu pneumonia atipică primară, dar serul bolnavilor nu conține nici aglutinine reci, nici antistreptococice M.G. La adulți, în majoritatea cazurilor se descoperă doar la examen radiologic (73, 132, 170, 204), mai mult, cazurile lui *Wegmann*, *Kauffmann* și *Wiesmann* (209) au evoluat afebril, doar cu rinită, raluri bronșice și tuse. În cazul sugarilor și copiilor mici însă poate să evolueze mai grav, chiar și mortal (45, 29, 150, 24).

Faringita și amigdalita. După *Sauthoff* (170) la copii, mai ales la cei mici, cea mai frecventă manifestare a infecției adenovirotice este faringita, agentul patogen fiind tipul 1, 2, 3, 5 (80, 59, 45, 166, 13). Cu toate că tipul 7 cauzează cel mai frecvent angină foliculară (146), la noi în țară *Măgureanu* și colab. (125) l-au izolat împreună cu tipul 3 din focare de faringită febrilă. Produce de obicei o febră minimă sau moderată, fără semne generale. Mai rar simptomelor locale, constind din eritemul mucoasei faringiene, hiperplazie limfoidă a peretelui faringian anterior și enanțem micromaculos, eventual câteva microvezicule la nivelul vălului palatin, li se asociază disfagie, cefalee, greață și vărsături. Cîteodată se poate observa o rinită, conjunctivită și limfadenită cervicală. Boala cu evoluție ușoară durează 4—6 zile. Recent *Cramblett* și colab. (32) sînt de părere că chiar și 12% dintre faringitele grave sînt cauzate de infecțiile prin adenovirusuri.

Conjunctivita foliculară apare sporadic în special la adulți. Este cauzată mai frecvent de tipul 3, dar din cazuri similare s-au izolat și tipurile 1, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 16 și 17 (10, 80, 81, 167, 109, 138, 15). Boala pur locală, constind dintr-o conjunctivită la început unilaterală, care se extinde de obicei și de partea opusă, din tumefacția foliculilor conjunctivali și a ganglionilor limfatici preauriculari, nu este însoțită de febră și semne generale, sau acestea sînt minime. Bolnavul are o senzație accentuată de arsură oculară și lăcrimează. Cîteodată se mai poate observa și o hemoragie subconjunctivală, edem periorbital, o mică opacitate a corneii. Se vindecă de obicei într-o săptămîină.

Febra faringo-conjunctivală este cauzată mai ales de tipul 3 (149, 81, 12) dar și tipul 7 și 14 pot să cauzeze epidemii (10); din cazuri sporadice s-au izolat și tipurile 1, 2, 5 și 6 (81, 206, 10, 89). Tabloul clinic al bolii, care după o incubatie de 5—7 zile începe brusc, de obicei cu febră mare, intrunește cele două forme anterioare, dar fenomenele generale, prostrația, cefaleea și durerea de gât,

varind de la senzația de gratajă pină la disfagie, sint mai accentuate. Faringita este mai intensă, enanțemul vezicular mai dens, apărind câteodată hemoragii pețesiale. Foliculii inflamați ai peretelui anterior faringian sint acoperiți de un exsudat redus, murdar-cenușiu, iar amigdalele deseori de un depozit, tumefacția ganglionilor cervicali fiind mai mult sau mai puțin dureroasă. Conjunctivita, de obicei unilaterală, este însoțită de o secreție seroasă sau purulentă. Câteodată și cornea este ușor atinsă. Frecvent se asociază și o rinită și din cînd în cînd o otită la copii și tineri. Vara poate să provoace epidemii de ștrand, cînd pe primul plan stă conjunctivita, iusea fiind rară. În anotimpurile reci domină în special faringita, participarea căilor respiratorii inferioare fiind frecventă și tusea mai intensă. Boala durează în general 4—6 zile, dar sint frecvente recidivele care apar doar după 2—3 săptămîni (170).

Keratoconjunctivita epidemică. Din cercetările fundamentale ale lui *Jawetz* și colab. (90) știm că agentul patogen este în primul rînd tipul 8. Cu ocazia examenelor serologice efectuate în timpul epidemiei relativ extinse din Republica Populară Ungară din 1961—62, *Agoston* (3) a găsit înainte de epidemie în 4,8%, iar după epidemie în 58,2% din seruri anticorpi omologi față de tipul 8. Este frecventă la muncitorii expuși la traumatismele corneii. Transmiterea indirectă este posibilă prin șervețe, instrumente oftalmologice etc. Boala evoluează în două faze: în prima, după o incubație de 5—7 zile apare o conjunctivită acută cu tumefacția conjunctivei, cu o secreție mucoasă redusă, hipertrofie foliculară, cu tumefacția și durerea la presiune a ganglionilor limfatici preauriculari. În ziua a 7—10-a urmează faza a doua cu keratită. Leziunile corneene sint subepiteliiale și prin aceasta se deosebesc, după *Thygeson* (192), de leziunile corneene din febra faringo-conjunctivală, care sint mai ales epiteliiale, apărînd aproximativ deodată cu modificările conjunctivei. *Pajor* și colab. (147) au observat pe lângă opacitățile corneene intensificarea desenului ramificațiilor nervoase ale corneii. În celulele epiteliale ale materialului de raclaj al conjunctivei, prelevat în faza acută, *Imre* și colab. (84) au pus în evidență cu colorație Giemsa incluzii celulare plasmatice caracteristice care la examinări imuno-fluoresceinice s-au dovedit a avea un caracter antigenic specific. Tot în cursul epidemiei din R. P. Ungară, *Augustin* (7) a pus în evidență prin examene radiologice într-o importantă parte a cazurilor infiltrații pulmonare. *Duca* și colab. (46) au constatat fenomene respiratorii cu ocazia epidemiei de keratoconjunctivită, cuprinzînd 150 cazuri. Boala durează 2—4 săptămîni.

Conjunctivita pseudomembranoasă. Sindromul descris în Japonia a fost observat mai ales la copii. Se caracterizează prin febră, fenomene respiratorii și o conjunctivită pseudomembranoasă, amintind pe cea difterică. La noi în țară *Duca* și colab. (46) și *Secu* și colab. (74) au relatat despre apariția unor epidemii. În U.R.S.S. *Cerņișev* și colab. (25) au descris o epidemie de conjunctivită pseudomembranoasă cauzată de tipul 3.

Alte tablouri. Pe zi ce trece crește numărul acelor comunicări care vorbesc despre alte tablouri cauzate de infecții adenovirotice. Într-o parte din acestea sint prezente și fenomene respiratorii, într-altele ele trec pe planul al doilea sau lipsesc cu desăvîrșire. *Sterner* și colab. (185), *Forsell* și colab. (54), *Duncan* și *Hutchinson* (48), *Koltay* (112), *Boda* și colab. (18) au descris cazuri sau epidemii mai mici însoțite de simptome gastrointestinale, vărsături, dureri abdominale, diaree. *Bonard* și colab. (21), *Voiculescu* (204) au observat cazuri simulînd apendicită acută. Începînd din 1955, de la relatarea lui *Kjellen* (110), se înmulțesc comunicările despre limfadenita mezenterică, respectiv invaginația intestinală (159, 162, 168, 12, 58, 70).

Mai mulți autori au relatat despre apariția de exanteme în cursul infecțiilor adenovirotice. Astfel *Gutekunst* și *Heggie* (65), cit și *Voiculescu* și colab. (204), au descris cazuri însoțite de exanteme rubcoliforme, *Armengaud* și colab. (5) de exanteme morbiliforme, *Seringe* și colab. (175) de exanteme scarlatiniforme, iar în cazul lui *Jansson* și *Wagner* (87), boala cauzată de tipul 1 și 2 a avut un tablou clinic și o evoluție întru totul asemănătoare exanțemului subit. Acești autori consideră că

nu-i exclus ca agentul patogen al exantemului subit să facă parte din grupa adenovirusurilor. Din 10 cazuri de exantem subit *Nagayama* și colab. (139) au pus în evidență din materiile fecale în 9 cazuri tipul 3 de adenovirus.

Gniadzowska și colab. (61) relatează despre miocardită, *Swann* (188) despre tireoidită, *Sokier* și colab. (181) despre leziunea rinichilor, *Warrenbourg* și colab. (207) despre stomatită.

Crește numărul comunicărilor despre afectarea sistemului nervos: despre encefalită (119, 115, 132, 200, 66, 143), encefalomielită (132), meningită (178, 103, 185, 132, 94, 18, 169), pareze fugace (204).

În sfârșit s-a demonstrat activitatea oncogenică a tipurilor 12 și 18 la hamsteri nou-născuți (193, 82). Este interesantă în legătură cu aceasta, observația lui *Cramblett* și colab. (32) și anume, în ciuda frecvenței destul de mari a infecției adenovirotice cu tipul 12 (la 26—28% dintre copii autorii au pus în evidență anticorpi), nu s-au prea înregistrat manifestări clinice până în prezent.

Grupa virusurilor Picorna

Picornavirusurile umane se împart în două grupe.

1. enterovirusurile,
2. rhinovirusurile.

Deoarece afinitatea primară și tropismul principal față de căile respiratorii le au cele din urmă, în cele ce urmează ne vom ocupa doar de ele.

Rhinovirusurile

Se cunosc peste 50 de serotipuri ale rhinovirusurilor. Cu toate că guturaiul, pe care îl cauzează, este boala cea mai frecventă și răspândită, totuși cunoștințele noastre despre aceasta sînt probabil cele mai pline de contradicții dintre toate virusurile respiratorii.

Patogenia bolii este încă în multe privințe neclară. Nu s-a stabilit definitiv rolul frigului, al schimbărilor meteorologice subite, al substanțelor iritante (praf, fum, nicotină), al alergici, al acțiunii șocogene cu eliberare de histamină, al lăbilității regulatelor termice (56). Este verosimil că infecții cronice latente pot să se activeze sub acțiunea acestor factori mitanți (107). Cei suferinzi de infecții latente pot să și elimine virusul (68). Interferonul, pus în evidență în țesuturi de *Hitscock* și *Tyrrell* (76), are un rol protector față de infecție (47). Este interesant că imbolnăvirea apare numai în urma inoculării nazale și mai rar conjunctivale ale virusului, inocularea faringiană rămînînd mută (23).

Majoritatea autorilor sînt de părere că copiii mici sînt deosebit de receptivi, pentru ca receptivitatea sa scadă paralel cu vîrsta. În schimb *Bloom* și colab. (17) n-au găsit diferență între receptivitatea copiilor mai mici și mai mari, iar *Horsmann* (78) susține că guturaiul copiilor sub vîrsta de 5 ani nu este cauzat de rhinovirusuri, ci de alți agenți: de virusuri paragripale, adenovirusuri etc. Merita atenție și acea observație a lui *Bloom* și colab. (17) că rhinovirusurile nu cauzează la copiii mici o boală mai gravă decît la cei mai mari.

Tabloul clinic este unanim cunoscut. La diferențierea de gripă ne poate ajuta faptul că aceasta începe brusc, iar guturaiul mai mult treptat; în gripă domină în special fenomenele generale, în guturai mai mult fenomenele inflamatorii catarale. Pentru gripă plădează uscăciunea raclatoare a nasului și a faringelui, epistaxisul, bradicardia, curba termică frecvent bifazică, iar pentru guturai strănuul intens, secreția nazală abundentă, la început seroasă, mai tîrziu — datorită infecției secundare — purulentă, afebrilitatea sau febra monofazică. În gripă se găsește leucopenie cu limfocite și monocitoză, în guturai tabloul sanguin e normal. Absolut decisivă este însă numai izolarea virusului.

Cramblett (33) afirmă că rhinovirusurile produc guturai numai la adulți, la copiii mici și sugari atacă de preferință căile respiratorii inferioare. *Hamparian* și colab. (68) într-adevăr au găsit frecvent la copii crupul laringian, bronșită, bron-

sialită și bronhopneumonie. De asemenea *Jochims* (95) enunță printre agenții cauzali ai anginei la copii și rhinovirusurile.

Grupa *Mycoplasma*

Dintre cele 17 tipuri serologice ale grupeii *mycoplasma* (PPL0) *Lerucke* (122) a separat 5 de origine umană. Dintre acestea *M. pneumoniae* sau agentul *Eaton* produce pneumonia primară atipică cu aglutinine reci, motiv pentru care este tratat în acest capitol, cu toate că nu face parte din grupa virusurilor.

Boala apare vara târziu, mai ales în colectivități închise (internate, tabere, cazărmi) sub forma unor mici epidemii cu extindere lentă în special printre tineri, fiind responsabilă pentru 10—20% din pneumoniile interstițiale ale acestora. În 12,5% din infecțiile căilor respiratorii inferioare la copii, *S. Bruckner* (22) a reușit să demonstreze ca germen patogen agentul *Eaton*.

După o incubație de 7—14 zile apare mai mult insidios, rareori brusc, cu fenomene generale și cu tărul căilor respiratorii, tuse seacă, temperatură moderată remitentă, toate acestea dominând tabloul și în cursul evoluției ulterioare, fiind prezentă și o cefalee, câteodată importantă. Bradicardia este frecventă (108). După câteva zile, la examenul fizic se percep puține raluri crepitante fine fără modificarea murmurului vezicular. În opoziție cu sărăcia semnelor fizice, examenul radiologic pune în evidență o opacitate de „sticlă mată” de obicei unilaterală, localizată în lobul inferior aproape de hil, corespunzătoare pneumoniei interstițiale. În cazuri mai grave infiltratul poate să fie mai intens, difuz și bilateral. Durata bolii este în medie de 10 zile, dar fără antibioterapie poate să persiste și săptămâni de zile, iar modificările radiologice se pot menține și după scăderea febrei. Aglutininele reci se pot pune în evidență numai în 45% din cazuri (pe lângă o evoluție mai gravă), aceasta referindu-se și mai mult la aglutininele streptococice M.G. (114).

Mult mai frecvent însă agentul *Eaton* cauzează o boală febrilă ușoară (28).

Noile noastre cunoștințe — după cum reiese din cele expuse — au îmbogățit considerabil clinica viruselor respiratorii. S-au relevat noi relații etiologice, s-au separat noi forme clinice, iar dintre cele vechi unele au fost mai bine conturate. Cu toate acestea dintre tablourile clinice variate diagnosticul clinic în nici un caz nu poate să fie sigur identificat cu cel etiologic. Acesta chiar și în zilele noastre poate fi obținut doar prin examene de laborator, cu atât mai mult cu cât boli asemănătoare ale aparatului respirator pot fi cauzate și de virusuri cu tropism primar față de alte organe și ale căror manifestări respiratorii vor fi expuse într-o comunicare separată.

Sosit la redacție: 14 iulie 1966.