

**HARRISON**

**BOLI INFECTIOASE**

## **EDITORI**

### **DAN L. LONGO**

Professor of Medicine, Harvard Medical School;  
Senior Physician, Brigham and Women's Hospital;  
Deputy Editor, New England Journal of Medicine,  
Boston, Massachusetts

### **DENNIS L. KASPER**

William Ellery Channing Professor of Medicine and  
Professor of Microbiology and Immunobiology,  
Division of Immunology, Department of Microbiology  
and Immunobiology, Harvard Medical School,  
Boston, Massachusetts

### **J. LARRY JAMESON**

Robert G. Dunlop Professor of Medicine;  
Dean, University of Pennsylvania School of Medicine;  
Executive Vice-President of the University of Pennsylvania for the  
Health System, Philadelphia, Pennsylvania

### **ANTHONY S. FAUCI**

Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director,  
National Institute of Allergy and Infectious Diseases,  
National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

### **STEPHEN L. HAUSER**

Robert A. Fishman Distinguished Professor and Chairman,  
Department of Neurology,  
University of California, San Francisco,  
San Francisco, California

### **JOSEPH LOSCALZO**

Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine,  
Harvard Medical School;  
Chairman, Department of Medicine;  
Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital,  
Boston, Massachusetts

# HARRISON

## BOLI INFECTIOASE

Ediția a II-a

DENNIS L. KASPER

ANTHONY S. FAUCI

Traducere din limba engleză de

Mariana Minea

Irina Baicu

Ruxandra Sava

Dalila-Ana Domuncu

Olimpia Catrinel Ciucă

Ciprian Deac



**Redactare:** dr. Maria Dragotă, dr. Bianca Vasilescu, farm. Vlad Tudosie

**Tehnoredactare:** Liviu Stoica

**Corectură:** Anca Sârbu, Liliana Urian, Bogdan Neagoe, Adelina Costea, Miruna Romanciuc

**Design copertă:** Oana Bădică

**HARRISON'S INFECTIOUS DISEASES, SECOND EDITION**

**Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci**

Copyright © 2013 by McGraw-Hill Education. All rights reserved

All rights reserved.

**HARRISON BOLI INFECȚIOASE**

**Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci**

Copyright © 2020 Editura **ALL**

Toate drepturile rezervate.

---

**Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României**

**KASPER, DENNIS L.**

**Harrison : boli infecțioase** / Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci ;

trad. din lb. engleză de Mariana Minea, Irina Baicu, Ruxandra Sava, .... -

București : Editura ALL, 2020

Index

ISBN 978-606-587-431-2

I. Fauci, Anthony S.

II. Minea, Mariana (trad.)

III. Baicu, Irina (trad.)

IV. Sava, Ruxandra (trad.)

616

---

Grupul Editorial **ALL**:

Bd. Constructorilor nr. 20A, et. 3,

sector 6, cod 060512 – București

Tel.: 021 402 26 00

Fax: 021 402 26 10

**www.all.ro**

---

Editura **ALL** face parte din **Grupul Editorial ALL**.

**f/editura.all**

**allcafe.ro**

# CUPRINS

**Colaboratori** . . . . . xi

**Prefață** . . . . . xix

## SECȚIUNEA I

### INTRODUCERE ÎN BOLILE INFECȚIOASE

1. Introducere în bolile infecțioase:  
interacțiunile gazdă – agent patogen . . . . . 2  
*Lawrence C. Madoff, Dennis L. Kasper*
2. Mecanismele moleculare ale patogenezei  
microbiene . . . . . 9  
*Gerald B. Pier*
3. Microbiomul uman . . . . . 22  
*Jeffrey I. Gordon, Rob Knight*
4. Principiile imunizării și utilizarea vaccinurilor . . 32  
*Anne Schuchat, Lisa A. Jackson*
5. Recomandări medicale pentru călătoriile  
internaționale . . . . . 47  
*Jay S. Keystone, Phyllis E. Kozarsky*
6. Diagnosticul de laborator al bolilor infecțioase . . 58  
*Alexander J. McAdam, Andrew B. Onderdonk*
7. Bioterorismul microbial . . . . . 71  
*H. Clifford Lane, Anthony S. Fauci*

## SECȚIUNEA A II-A

### FEBRA ȘI ABORDAREA PACIENTULUI FEBRIL

8. Febra și hipertermia . . . . . 86  
*Charles A. Dinarello, Reuven Porat*
9. Febra și erupțiile . . . . . 91  
*Elaine T. Kaye, Kenneth M. Kaye*
10. Febra de origine necunoscută . . . . . 107  
*Jeffrey A. Gelfand, Michael V. Callahan*
11. Atlas de erupții cutanate asociate cu febră . . . . 115  
*Kenneth M. Kaye, Elaine T. Kaye*
12. Infecțiile pacienților cu boli neoplazice . . . . . 129  
*Robert Finberg*
13. Infecțiile beneficiarilor de transplant . . . . . 143  
*Robert Finberg, Joyce Fingerroth*

**14.** Infecțiile asociate îngrijirilor de sănătate . . . . . 159  
*Robert A. Weinstein*

**15.** Abordarea pacientului cu boală acută  
infecțioasă febrilă . . . . . 169  
*Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper*

**16.** Sepsisul sever și șocul septic . . . . . 179  
*Robert S. Munford*

## SECȚIUNEA A III-A

### INFECȚIILE SISTEMELOR DE ORGANE

**17.** Faringita, sinuzita, otita și alte infecții  
ale tractului respirator superior . . . . . 192  
*Michael A. Rubin, Larry C. Ford, Ralph Gonzales*

**18.** Pneumonia . . . . . 207  
*Lionel A. Mandell, Richard Wunderink*

**19.** Bronșiectazia și abcesul pulmonar . . . . . 221  
*Rebecca M. Baron, John G. Bartlett*

**20.** Endocardita infecțioasă . . . . . 227  
*Adolf W. Karchmer*

**21.** Afecțiunile pericardului . . . . . 241  
*Eugene Braunwald*

**22.** Infecții ale pielii, ale mușchilor  
și ale țesuturilor moi . . . . . 251  
*Dennis L. Stevens*

**23.** Osteomielita . . . . . 259  
*Alan D. Tice*

**24.** Artrita infecțioasă . . . . . 266  
*Lawrence C. Madoff*

**25.** Infecții și abcese intraabdominale . . . . . 274  
*Miriam J. Baron, Dennis L. Kasper*

**26.** Boli diareice infecțioase acute și toxiinfecții  
alimentare . . . . . 282  
*Regina C. LaRocque, Edward T. Ryan,  
Stephen B. Calderwood*

**27.** Apendicita acută și peritonita . . . . . 290  
*William Silen*

**28.** Infecțiile tractului urinar, pielonefrita  
și prostatita . . . . . 295  
*Kalpna Gupta, Barbara W. Trautner*

|   |     |   |     |
|---|-----|---|-----|
| <b>29.</b> Cistita interstițială/sindromul vezicii dureroase . . . . .                              | 305 | <b>45.</b> Botulismul . . . . .   | 471 |
| <i>John W. Warren</i>   |     | <i>Jeremy Sobel, Susan Maslanka</i>   |     |
| <b>30.</b> Bolile cu transmitere sexuală: prezentare generală și abordare clinică. . . . .          | 309 | <b>46.</b> Cangrena gazoasă și alte infecții cu clostridii . . . . .                                  | 475 |
| <i>Jeanne M. Marrazzo, King K. Holmes</i>   |     | <i>Amy E. Bryant, Dennis L. Stevens</i>   |     |
| <b>31.</b> Meningita, encefalita, abcesele cerebrale și empiemul . . . . .                          | 330 | <b>47.</b> Infecția cu <i>Clostridium difficile</i> și colita pseudomembranoasă . . . . .             | 483 |
| <i>Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler</i>  |     | <i>Dale N. Gerding, Stuart Johnson</i>  |     |
| <b>32.</b> Meningita cronică și recurentă . . . . .   | 362 | <b>48.</b> Infecțiile meningococice . . . . .   | 488 |
| <i>Walter J. Koroshetz, Morton N. Swartz</i>  |     | <i>Andrew J. Pollard</i>  |     |
| <b>33.</b> Sindromul oboselii cronice . . . . .   | 369 | <b>49.</b> Infecțiile gonococice . . . . .  | 499 |
| <i>Gijs Bleijenberg, Jos W.M. van der Meer</i>  |     | <i>Sanjay Ram, Peter A. Rice</i>  |     |
| <b>34.</b> Complicațiile infecțioase ale arsurilor . . . . .  | 373 | <b>50.</b> Infecțiile cu <i>Haemophilus</i> și <i>Moraxella</i> . . . . .                             | 508 |
| <i>Lawrence C. Madoff, Florencia Pereyra</i>  |     | <i>Timothy F. Murphy</i>  |     |
| <b>35.</b> Complicațiile infecțioase ale mușcăturilor . . . . .                                     | 377 | <b>51.</b> Infecțiile produse de bacteriile din grupul Hacek și alte bacterii gram-negative . . . . . | 515 |
| <i>Lawrence C. Madoff, Florencia Pereyra</i>  |     | <i>Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper</i>  |     |
| <b>SECȚIUNEA A IV-A</b>   |     |   |     |
| <b>INFECȚIILE BACTERIENE</b>  |     |   |     |
| <b>36.</b> Tratamentul și profilaxia infecțiilor bacteriene . . . . .                               | 384 | <b>52.</b> Infecțiile cu <i>Legionella</i> . . . . .  | 519 |
| <i>Gordon L. Archer, Ronald E. Polk</i>   |     | <i>Miguel Sabria, Victor L. Yu</i>  |     |
| <b>37.</b> Infecțiile pneumococice. . . . .   | 405 | <b>53.</b> Pertussis și alte infecții cu <i>Bordetella</i> . . . . .                                  | 525 |
| <i>David Goldblatt, Katherine L. O'Brien</i>  |     | <i>Scott A. Halperin</i>  |     |
| <b>38.</b> Infecțiile stafilococice . . . . .   | 416 | <b>54.</b> Bolile produse de bacilii gram-negativi enterici . . . . .                                 | 531 |
| <i>Franklin D. Lowy</i>   |     | <i>Thomas A. Russo, James R. Johnson</i>  |     |
| <b>39.</b> Infecțiile streptococice . . . . .   | 429 | <b>55.</b> Infecțiile cu <i>Acinetobacter</i> . . . . .   | 546 |
| <i>Michael R. Wessels</i>   |     | <i>David L. Paterson, Anton Y. Peleg</i>  |     |
| <b>40.</b> Infecțiile enterococice . . . . .  | 441 | <b>56.</b> Infecțiile cu <i>Helicobacter pylori</i> . . . . .   | 549 |
| <i>Cesar A. Arias, Barbara E. Murray</i>  |     | <i>John C. Atherton, Martin J. Blaser</i>   |     |
| <b>41.</b> Reumatismul articular acut . . . . .   | 449 | <b>57.</b> Infecțiile produse de <i>Pseudomonas</i> spp. și alte bacterii înrudite. . . . .           | 555 |
| <i>Jonathan R. Carapetis</i>  |     | <i>Reuben Ramphal</i>   |     |
| <b>42.</b> Difteria și alte infecții produse de corinebacterii și de alte specii înrudite . . . . . | 456 | <b>58.</b> Salmoneleza . . . . .  | 565 |
| <i>William R. Bishai, John R. Murphy</i>  |     | <i>David A. Pegues, Samuel I. Miller</i>  |     |
| <b>43.</b> Infecțiile cu <i>Listeria monocytogenes</i> . . . . .                                    | 463 | <b>59.</b> Shigeloza . . . . .  | 574 |
| <i>Elizabeth L. Hohmann, Daniel A. Portnoy</i>  |     | <i>Philippe Sansonetti, Jean Bergounioux</i>  |     |
| <b>44.</b> Tetanosul . . . . .  | 467 | <b>60.</b> Infecțiile cauzate de <i>Campylobacter</i> și bacterii înrudite . . . . .                  | 579 |
| <i>C. Louise Thwaites, Lam Minh Yen</i>   |     | <i>Martin J. Blaser</i>   |     |
|   |     | <b>61.</b> Holera și alte infecții produse de genul <i>Vibrio</i> . . . . .                           | 583 |
|   |     | <i>Matthew K. Waldor, Edward T. Ryan</i>  |     |
|   |     | <b>62.</b> Bruceloza . . . . .  | 591 |
|   |     | <i>Michael J. Corbel, Nicholas J. Beeching</i>  |     |

|   |      |  |  |
|---|------|--|--|
| <b>63.</b> Tularemia . . . . .  | 597  |  |  |
| <i>Richard F. Jacobs, Gordon E. Schutze</i>   |      |  |  |
| <b>64.</b> Pesta și alte infecții cu <i>Yersinia</i> . . . . .                                    | 602  |  |  |
| <i>Michael B. Prentice</i>  |      |  |  |
| <b>65.</b> Infecțiile cu <i>Bartonella</i> , inclusiv boala<br>zgârieturii de pisică . . . . .    | 613  |  |  |
| <i>Michael Giladi, Moshe Ephros</i>   |      |  |  |
| <b>66.</b> Donovanoză . . . . .   | 621  |  |  |
| <i>Nigel O'Farrell</i>  |      |  |  |
| <b>67.</b> Nocardioză . . . . .   | 623  |  |  |
| <i>Gregory A. Filice</i>  |      |  |  |
| <b>68.</b> Actinomicoză . . . . .   | 628  |  |  |
| <i>Thomas A. Russo</i>  |      |  |  |
| <b>69.</b> Infecții cu microorganisme anaerobe mixte . . . . .                                    | 633  |  |  |
| <i>Dennis L. Kasper, Ronit Cohen-Poradosu</i>   |      |  |  |
| <b>70.</b> Tuberculoză . . . . .  | 644  |  |  |
| <i>Mario C. Ravighione, Richard J. O'Brien</i>  |      |  |  |
| <b>71.</b> Lepra . . . . .  | 668  |  |  |
| <i>Robert H. Gelber</i>   |      |  |  |
| <b>72.</b> Infecții cauzate de micobacterii<br>netuberculoase . . . . .                           | 678  |  |  |
| <i>Steven M. Holland</i>  |      |  |  |
| <b>73.</b> Agenți antimicobacterieni . . . . .  | 683  |  |  |
| <i>Max R. O'Donnell, Jussi J. Saukkonen</i>   |      |  |  |
| <b>74.</b> Sifilisul . . . . .  | 694  |  |  |
| <i>Sheila A. Lukehart</i>   |      |  |  |
| <b>75.</b> Treponematozele endemice . . . . .   | 705  |  |  |
| <i>Sheila A. Lukehart</i>   |      |  |  |
| <b>76.</b> Leptospiroză . . . . .   | 709  |  |  |
| <i>Joseph M. Vinetz</i>   |      |  |  |
| <b>77.</b> Febra recurentă . . . . .  | 716  |  |  |
| <i>Mark S. Dworkin</i>  |      |  |  |
| <b>78.</b> Borelioza Lyme . . . . .   | 720  |  |  |
| <i>Allen C. Steere</i>  |      |  |  |
| <b>79.</b> Bolile rickettsiene . . . . .  | 727  |  |  |
| <i>David H. Walker, J. Stephen Dumler,<br/>Thomas Marrie</i>                                      |      |  |  |
| <b>80.</b> Infecțiile cu <i>Mycoplasma</i> . . . . .  | 740  |  |  |
| <i>R. Doug Hardy</i>  |      |  |  |
| <b>81.</b> Infecțiile cu <i>Chlamydia</i> . . . . .   | 744  |  |  |
| <i>Charlotte A. Gaydos, Thomas C. Quinn</i>   |      |  |  |
|   |      | <b>SECȚIUNEA A V-A<br/>INFECȚIILE VIRALE</b> |  |
| <b>82.</b> Virusologie medicală . . . . .   | 758  |  |  |
| <i>Fred Wang, Elliott Kieff</i>   |      |  |  |
| <b>83.</b> Chimioterapia antivirală, cu excepția<br>medicamentelor antiretrovirale . . . . .      | 770  |  |  |
| <i>Lindsey R. Baden, Raphael Dolin</i>  |      |  |  |
| <b>84.</b> Infecțiile cu virusurile herpes simplex . . . . .                                      | 784  |  |  |
| <i>Lawrence Corey</i>   |      |  |  |
| <b>85.</b> Infecțiile cu virusul varicelo-zosterian . . . . .                                     | 796  |  |  |
| <i>Richard J. Whitley</i>   |      |  |  |
| <b>86.</b> Infecțiile cu virusul Epstein-Barr, inclusiv<br>mononucleoza infecțioasă . . . . .     | 801  |  |  |
| <i>Jeffrey I. Cohen</i>   |      |  |  |
| <b>87.</b> Citomegalovirusul și herpesvirusurile umane<br>tipurile 6, 7 și 8 . . . . .            | 807  |  |  |
| <i>Martin S. Hirsch</i>   |      |  |  |
| <b>88.</b> Molluscum Contagiosum, variola maimuțelor<br>și alte infecții cu poxvirusuri . . . . . | 813  |  |  |
| <i>Fred Wang</i>  |      |  |  |
| <b>89.</b> Infecțiile cu parvovirusuri . . . . .  | 815  |  |  |
| <i>Kevin E. Brown</i>   |      |  |  |
| <b>90.</b> Infecțiile cu papilomavirusurile umane . . . . .                                       | 819  |  |  |
| <i>Richard C. Reichman</i>  |      |  |  |
| <b>91.</b> Infecțiile respiratorii virale comune . . . . .  | 823  |  |  |
| <i>Raphael Dolin</i>  |      |  |  |
| <b>92.</b> Gripa . . . . .  | 833  |  |  |
| <i>Raphael Dolin</i>  |      |  |  |
| <b>93.</b> Boala produsă de virusul imunodeficienței<br>umane: SIDA și bolile asociate . . . . .  | 842  |  |  |
| <i>Anthony S. Fauci, H. Clifford Lane</i>   |      |  |  |
| <b>94.</b> Gastroenteritele virale . . . . .  | 942  |  |  |
| <i>Umesh D. Parashar, Roger I. Glass</i>  |      |  |  |
| <b>95.</b> Hepatitele virale acute . . . . .  | 949  |  |  |
| <i>Jules L. Dienstag</i>  |      |  |  |
| <b>96.</b> Hepatita cronică . . . . .   | 974  |  |  |
| <i>Jules L. Dienstag</i>  |      |  |  |
| <b>97.</b> Enterovirusurile și reovirusurile . . . . .  | 1001 |  |  |
| <i>Jeffrey I. Cohen</i>   |      |  |  |
| <b>98.</b> Rujeola . . . . .  | 1009 |  |  |
| <i>William J. Moss</i>  |      |  |  |

- 99.** Rubeola . . . . . 1015  
*Laura A. Zimmerman, Susan E. Reef*
- 100.** Oreionul (Parotidita epidemică) . . . . . 1019  
*Steven Rubin, Kathryn M. Carbone*
- 101.** Rabia și alte infecții cu rhabdovirusuri. . . . . 1023  
*Alan C. Jackson*
- 102.** Infecțiile cauzate de virusuri transmise  
prin artropode și rozătoare . . . . . 1030  
*Clarence J. Peters*
- 103.** Virusurile Ebola și Marburg . . . . . 1051  
*Clarence J. Peters*

#### SECȚIUNEA A VI-A BOLILE PRIONICE

- 104.** Bolile prionice . . . . . 1058  
*Stanley B. Prusiner, Bruce L. Miller*

#### SECȚIUNEA A VII-A INFECȚIILE FUNGICE

- 105.** Diagnosticul și tratamentul infecțiilor  
fungice . . . . . 1068  
*John E. Edwards, Jr.*
- 106.** Histoplasmoza. . . . . 1072  
*Chadi A. Hage, L. Joseph Wheat*
- 107.** Coccidioïdomicoza . . . . . 1075  
*Neil M. Ampel*
- 108.** Blastomicoza. . . . . 1079  
*Stanley W. Chapman, Donna C. Sullivan*
- 109.** Criptococoza . . . . . 1082  
*Arturo Casadevall*
- 110.** Candidoza . . . . . 1085  
*John E. Edwards, Jr.*
- 111.** Aspergiloza . . . . . 1090  
*David W. Denning*
- 112.** Mucormicoza . . . . . 1096  
*Brad Spellberg, Ashraf S. Ibrahim*
- 113.** Micozele superficiale și micozele sistemice  
mai rare . . . . . 1101  
*Carol A. Kauffman*
- 114.** Infecțiile cu *Pneumocystis* . . . . . 1108  
*A. George Smulian, Peter D. Walzer*

#### SECȚIUNEA A VIII-A INFESTAȚIILE CU PROTOZOARE ȘI HELMINȚI

- 115.** Diagnosticul de laborator al infestațiilor  
parazitare. . . . . 1114  
*Sharon L. Reed, Charles E. Davis*
- 116.** Agenții utilizați în tratamentul infestațiilor  
parazitare . . . . . 1123  
*Thomas A. Moore*
- 117.** Farmacologia agenților utilizați în tratamentul  
infestațiilor parazitare. . . . . 1133  
*Thomas A. Moore*
- 118.** Amibiaza și infestația cu amibe libere . . . . . 1144  
*Samuel L. Stanley, Jr.*
- 119.** Malaria . . . . . 1151  
*Nicholas J. White, Joel G. Breman*
- 120.** Babesioza . . . . . 1174  
*Edouard Vannier, Jeffrey A. Gelfand*
- 121.** Atlas de frotiuri sangvine din malarie  
și babesioză . . . . . 1177  
*Nicholas J. White, Joel G. Breman*
- 122.** Leishmanioza . . . . . 1181  
*Shyam Sundar*
- 123.** Boala Chagas și tripanozomiaza . . . . . 1191  
*Louis V. Kirchhoff, Anis Rassi, Jr.*
- 124.** Infestațiile cu *Toxoplasma* . . . . . 1197  
*Kami Kim, Lloyd H. Kasper*
- 125.** Infestațiile intestinale cu protozoare  
și tricomonaza . . . . . 1207  
*Peter F. Weller*
- 126.** Trichineloză și infestațiile cu alte nematode  
tisulare . . . . . 1214  
*Peter F. Weller*
- 127.** Infestațiile cu nematode intestinale . . . . . 1219  
*Peter F. Weller, Thomas B. Nutman*
- 128.** Infestațiile cu filarii și cu nematode înrudite. . 1226  
*Thomas B. Nutman, Peter F. Weller*
- 129.** Schistozomiaza și alte infestații  
cu trematode . . . . . 1235  
*Adel A. F. Mahmoud*
- 130.** Infestațiile cu cestode. . . . . 1244  
*A. Clinton White, Jr., Peter F. Weller*



## SECȚIUNEA A IX-A

**OTRĂVIRI CU VENINURI, INFESTAȚII,  
MUȘCĂTURI ȘI ÎNȚEPĂTURI**

- 131.** Afecțiunile cauzate de mușcăturile  
de reptile veninoase și de expunerea  
la vietăți marine . . . . . 1254  
*Paul S. Auerbach, Robert L. Norris*
- 132.** Infestațiile cu ectoparaziți și mușcăturile  
și înțepăturile de artropode . . . . . 1266  
*Richard J. Pollack*
- Anexă**  
Analize de laborator de importanță clinică . . . . . 1277  
*Alexander Kratz, Michael A. Pesce,  
Robert C. Basner, Andrew J. Einstein*
- Recapitulare și autoevaluare** . . . . . 1303  
*Charles M. Wiener, Cynthia D. Brown,  
Anna R. Hemmes*
- Index** . . . . . 1351



# COLABORATORI

Numerele din paranteze se referă la capitolul scris de fiecare colaborator.

**Neil M. Ampel**

Professor of Medicine, University of Arizona, Tucson, Arizona [107]

**Gordon L. Archer**

Professor of Medicine and Microbiology/Immunology; Senior Associate Dean for Research and Research Training, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, Virginia [36]

**Cesar A. Arias**

Assistant Professor, University of Texas Medical School, Houston, Texas; Director, Molecular Genetics and Antimicrobial Resistance Unit, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia [40]

**John C. Atherton**

Nottingham Digestive Diseases Centre Biomedical Research Unit (NDDC BRU), University of Nottingham and Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham, United Kingdom [56]

**Paul S. Auerbach**

Redlich Family Professor, Department of Surgery, Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California [131]

**Lindsey R. Baden**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [83]

**Tamar F. Barlam**

Associate Professor of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [15, 51]

**Miriam J. Baron**

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [25]

**Rebecca M. Baron**

Assistant Professor, Harvard Medical School; Associate Physician, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [19]

**John G. Bartlett**

Professor of Medicine and Chief, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland [19]

**Robert C. Basner**

Professor of Clinical Medicine, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [Anexe]

**Nicholas J. Beeching**

Senior Lecturer (Clinical) in Infectious Diseases, Liverpool School of Tropical Medicine; Clinical Lead, Tropical and Infectious Disease Unit, Royal Liverpool University Hospital; Honorary Consultant, Health Protection Agency; Honorary Civilian Consultant in Infectious Diseases, Army Medical Directorate, Liverpool, United Kingdom [62]

**Jean Bergounioux**

Pediatric Intensive Care Unit, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France [59]

**William R. Bishai**

Professor and Co-Director, Center for Tuberculosis Research, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [42]

**Martin J. Blaser**

Frederick H. King Professor of Internal Medicine; Chair, Department of Medicine; Professor of Microbiology, New York University School of Medicine, New York, New York [56, 60]

**Gijs Bleijenberg**

Professor; Head, Expert Centre for Chronic Fatigue, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Netherlands [33]

**Eugene Braunwald**

Distinguished Hersey Professor of Medicine, Harvard Medical School; Founding Chairman, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [21]

**Joel G. Breman**

Scientist Emeritus, Fogarty International Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [119, 121]

**Cynthia D. Brown**

Assistant Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia [Review and Self-Assessment]

**Kevin E. Brown**

Consultant Medical Virologist, Virus Reference Department, Health Protection Agency, London, United Kingdom [89]

**Amy E. Bryant**

Research Scientist, Veterans Affairs Medical Center, Boise, Idaho; Affiliate Assistant Professor, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington [46]

**Stephen B. Calderwood**

Morton Swartz MD Academy Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [26]

**Michael V. Callahan**

Clinical Associate Physician, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; Program Manager, Biodefense, Defense Advanced Research Project Agency (DARPA), United States Department of Defense, Washington, DC [10]

**Jonathan R. Carapetis**

Director, Menzies School of Health Research, Charles Darwin University, Darwin, Australia [41]

**Kathryn M. Carbone**

Deputy Scientific Director, Division of Intramural Research, National Institute of Dental and Craniofacial Research, Bethesda, Maryland [100]

**Arturo Casadevall**

Chair, Department of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York [109]

**Stanley W. Chapman**

Professor of Medicine, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi [108]

**Jeffrey I. Cohen**

Chief, Medical Virology Section, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [86, 97]

**Ronit Cohen-Poradosu**

Senior Physician, Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hadassah Hebrew Medical Center, Jerusalem, Israel [69]

**Michael J. Corbel**

Head, Division of Bacteriology, National Institute for Biological Standards and Control, Hertfordshire, United Kingdom [62]

**Lawrence Corey**

Professor of Medicine and Laboratory Medicine and Head, Virology Division, Department of Laboratory Medicine, University of Washington; Head, Program in Infectious Diseases, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington [84]

**Charles E. Davis**

Professor of Pathology and Medicine, Emeritus, University of California, San Diego School of Medicine; Director Emeritus, Microbiology, University of California, San Diego Medical Center, San Diego, California [115]

**David W. Denning**

Professor of Medicine and Medical Mycology; Director, National Aspergillus Centre, The University of Manchester and Wythenshawe Hospital, Manchester, United Kingdom [111]

**Jules L. Dienstag**

Carl W. Walter Professor of Medicine and Dean for Medical Education, Harvard Medical School; Physician, Gastrointestinal Unit, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [95, 96]

**Charles A. Dinarello**

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado [8]

**Raphael Dolin**

Maxwell Finland Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [83, 91, 92]

**J. Stephen Dumler**

Professor, Division of Medical Microbiology, Department of Pathology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [79]

**Mark S. Dworkin**

Associate Professor, Division of Epidemiology and Biostatistics, University of Illinois at Chicago School of Public Health, Chicago, Illinois [77]

**John E. Edwards, Jr.**

Chief, Division of Infectious Diseases, Harbor-University of California, Los Angeles (UCLA) Medical Center, Torrance, California; Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California [105, 110]

**Andrew J. Einstein**

Assistant Professor of Clinical Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Department of Medicine, Division of Cardiology, Department of Radiology, Columbia University Medical Center and New York-Presbyterian Hospital, New York, New York [Anexe]

**Moshe Ephros**

Senior Lecturer, Faculty of Medicine, Technion—Israel Institute of Technology; Pediatric Infectious Disease Unit, Carmel Medical Center; Haifa, Israel [65]

**Anthony S. Fauci**

Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [7, 93]

**Gregory A. Filice**

Professor of Medicine, University of Minnesota; Chief, Infectious Disease Section, Veterans Affairs Medical Center, Minneapolis, Minnesota [67]

**Robert Finberg**

Chair, Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [12, 13]

**Joyce Fingerhuth**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [13]

**Larry C. Ford**

Associate Researcher, Divisions of Clinical Epidemiology and Infectious Diseases, University of Utah, Salt Lake City, Utah [17]

**Charlotte A. Gaydos**

Professor of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [81]

**Robert H. Gelber**

Clinical Professor of Medicine and Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [71]

**Jeffrey A. Gelfand**

Clinical Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [10, 120]

**Dale N. Gerding**

Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine; Associate Chief of Staff for Research and Development, Edward Hines, Jr. VA Hospital, Hines, Illinois [47]

**Michael Giladi**

Associate Professor of Medicine, Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel [65]

**Roger I. Glass**

Director, Fogarty International Center, Bethesda, Maryland [94]

**David Goldblatt**

Professor of Vaccinology and Immunology; Consultant in Paediatric Immunology; Director of Clinical Research and Development; Director, NIHR Biomedical Research Centre, Institute of Child Health; University College London; Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, London, United Kingdom [37]

**Ralph Gonzales**

Professor of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California [17]

**Jeffrey I. Gordon**

Dr. Robert J. Glaser Distinguished University Professor; Director, Center for Genome Sciences, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri [3]

**Kalpana Gupta**

Associate Professor, Department of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief, Section of Infectious Diseases, VA Boston Healthcare System, Boston, Massachusetts [28]

**Chadi A. Hage**

Assistant Professor of Medicine, Pulmonary–Critical Care and Infectious Diseases, Roudebush VA Medical Center; Indiana University, Indianapolis, Indiana [106]

**Scott A. Halperin**

Professor of Pediatrics and Microbiology and Immunology; CIHR/Wyeth Chair in Clinical Vaccine Research; Head, Pediatric Infectious Diseases; Director, Canadian Center for Vaccinology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada [53]

**R. Doug Hardy**

Associate Professor of Internal Medicine and Pediatrics, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas [80]

**Anna R. Hemnes**

Assistant Professor, Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [Recapitulare și autoevaluare]

**Martin S. Hirsch**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [87]

**Elizabeth L. Hohmann**

Associate Professor of Medicine and Infectious Diseases, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [43]

**Steven M. Holland**

Chief, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [72]

**King K. Holmes**

Chair, Global Health; Professor of Medicine and Global Health; Adjunct Professor, Epidemiology; Director, Center for AIDS and STD; University of Washington School of Medicine; Head, Infectious Diseases Section, Harborview Medical Center, Seattle, Washington [30]

**Ashraf S. Ibrahim**

Associate Professor of Medicine, Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles (UCLA); Division of Infectious Diseases, Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor–UCLA Medical Center, Torrance, California [112]

**Alan C. Jackson**

Professor of Medicine (Neurology) and Medical Microbiology, University of Manitoba; Section Head of Neurology, Winnipeg Regional Health Authority, Winnipeg, Manitoba, Canada [101]

**Lisa A. Jackson**

Senior Investigator, Group Health Research Institute; Research Professor, Department of Epidemiology; Adjunct Professor, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington [4]

**Richard F. Jacobs**

Robert H. Fiser, Jr., MD Endowed Chair in Pediatrics; Professor and Chairman, Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences; President, Arkansas Children's Hospital Research Institute, Little Rock, Arkansas [63]

**James R. Johnson**

Professor of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota [54]

**Stuart Johnson**

Associate Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine; Staff Physician, Edward Hines, Jr. VA Hospital, Hines, Illinois [47]

**Adolf W. Karchmer**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [20]

**Dennis L. Kasper**

William Ellery Channing Professor of Medicine and Professor of Microbiology and Molecular Genetics, Harvard Medical School; Director, Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [1, 15, 25, 51, 69]

**Lloyd H. Kasper**

Professor of Medicine (Neurology) and Microbiology and Immunology, Dartmouth Medical School, Lebanon, New Hampshire [124]

**Carol A. Kauffman**

Professor of Internal Medicine, University of Michigan Medical School; Chief, Infectious Diseases Section, Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, Michigan [113]

**Elaine T. Kaye**

Assistant Clinical Professor of Dermatology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [9, 11]

**Kenneth M. Kaye**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [9, 11]

**Jay S. Keystone**

Professor of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada [5]

**Elliott Kieff**

Harriet Ryan Albee Professor, Harvard Medical School; Chief, Infectious Diseases Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [82]

**Kami Kim**

Professor of Medicine (Infectious Diseases) and of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York [124]

**Louis V. Kirchhoff**

Professor of Internal Medicine (Infectious Diseases) and Epidemiology, Department of Internal Medicine, The University of Iowa, Iowa City, Iowa [123]

**Rob Knight**

Assistant Professor, Department of Chemistry and Biochemistry, University of Colorado, Boulder, Colorado [3]

**Walter J. Koroshetz**

National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [32]

**Phyllis E. Kozarsky**

Professor of Medicine and Infectious Diseases, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia [5]

**Alexander Kratz**

Associate Professor of Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director, Core Laboratory, Columbia University Medical Center, New York, New York [Anexe]

**H. Clifford Lane**

Clinical Director; Director, Division of Clinical Research; Deputy Director, Clinical Research and Special Projects; Chief, Clinical and Molecular Retrovirology Section, Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [7, 93]

**Regina C. LaRocque**

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Assistant Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [26]

**Franklin D. Lowy**

Professor of Medicine and Pathology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [38]

**Sheila A. Lukehart**

Professor, Departments of Medicine and Global Health, University of Washington, Seattle, Washington [74, 75]

**Lawrence C. Madoff**

Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts; Director, Division of Epidemiology and Immunization, Massachusetts Department of Public Health, Jamaica Plain, Massachusetts [1, 24, 34, 35]

**Adel A. F. Mahmoud**

Professor, Department of Molecular Biology and the Woodrow Wilson School of Public and International Affairs, Princeton University, Princeton, New Jersey [129]

**Lionel A. Mandell**

Professor of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada [18]

**Jeanne M. Marrazzo**

Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Harborview Medical Center, Seattle, Washington [30]

**Thomas Marrie**

Dean, Faculty of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada [79]

**Susan Maslanka**

Enteric Diseases Laboratory Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [45]

**Alexander J. McAdam**

Assistant Professor of Pathology, Harvard Medical School, Children's Hospital, Boston, Massachusetts [6]

**Bruce L. Miller**

AW and Mary Margaret Clausen Distinguished Professor of Neurology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California [104]

**Samuel I. Miller**

Professor of Genome Sciences, Medicine, and Microbiology, University of Washington, Seattle, Washington [58]

**Thomas A. Moore**

Chairman, Department of Infectious Diseases, Ochsner Health System, New Orleans, Louisiana [116, 117]

**William J. Moss**

Associate Professor, Departments of Epidemiology, International Health, and Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland [98]

**Robert S. Munford**

Bethesda, Maryland [16]

**John R. Murphy**

Professor of Medicine and Microbiology, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [42]

**Timothy F. Murphy**

UB Distinguished Professor of Medicine and Microbiology, University of Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York [50]

**Barbara E. Murray**

J. Ralph Meadows Professor and Director, Division of Infectious Diseases, University of Texas Medical School, Houston, Texas [40]

**Robert L. Norris**

Professor, Department of Surgery, Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California [131]

**Thomas B. Nutman**

Head, Helminth Immunology Section; Head, Clinical Parasitology Unit, Laboratory of Parasitic Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [127, 128]

**Katherine L. O'Brien**

Associate Professor, Center for American Indian Health; Departments of International Health and Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland [37]

**Richard J. O'Brien**

Head, Product Evaluation and Demonstration, Foundation for Innovative and New Diagnostics (FIND), Geneva, Switzerland [70]

**Max R. O'Donnell**

Assistant Professor of Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York [73]

**Nigel O'Farrell**

Ealing Hospital, London, United Kingdom [66]

**Andrew B. Onderdonk**

Professor of Pathology, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [6]

**Umesh D. Parashar**

Lead, Viral Gastroenteritis Epidemiology Team, Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [94]

**David L. Paterson**

Professor of Medicine, University of Queensland Centre for Clinical Research; Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia [55]

**David A. Pegues**

Hospital Epidemiologist, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, Los Angeles, California [58]

**Anton Y. Peleg**

Infectious Diseases Physician, Senior Lecturer, and NHMRC Biomedical Fellow, Department of Infectious Diseases and Microbiology, The Alfred Hospital and Monash University, Melbourne, Victoria, Australia [55]

**Florencia Pereyra**

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Infectious Disease Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [34, 35]

**Michael A. Pesce**

Professor Emeritus of Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Columbia University Medical Center, New York, New York [Anexe]

**Clarence J. Peters**

John Sealy Distinguished University Chair in Tropical and Emerging Virology; Professor, Department of Microbiology and Immunology; Department of Pathology; Director for Biodefense, Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [102, 103]

**Gerald B. Pier**

Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Harvard Medical School; Microbiologist, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [2]

**Ronald E. Polk**

Professor of Pharmacy and Medicine; Chairman, Department of Pharmacy, School of Pharmacy, Virginia Commonwealth University/Medical College of Virginia Campus, Richmond, Virginia [36]

**Richard J. Pollack**

Research Associate Professor, Department of Biology, Boston University; Research Associate, Department of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts [132]

**Andrew J. Pollard**

Professor of Pediatric Infection and Immunity; Director of the Oxford Vaccine Group, Department of Pediatrics, University of Oxford, Oxford, United Kingdom [48]

**Reuven Porat**

Internal Medicine Department, Tel-Aviv Sourasky Medical Centre; Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel [8]

**Daniel A. Portnoy**

Professor of Biochemistry and Molecular Biology, Department of Molecular and Cell Biology, The School of Public Health, University of California, Berkeley, California [43]

**Michael B. Prentice**

Professor of Medical Microbiology, Department of Microbiology, University College Cork, Cork, Ireland [64]

**Stanley B. Prusiner**

Director, Institute for Neurodegenerative Diseases; Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco, California [104]

**Thomas C. Quinn**

Professor of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland; Senior Investigator, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [81]

**Sanjay Ram**

Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [49]

**Reuben Ramphal**

Professor of Medicine, Molecular Genetics and Microbiology, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida [57]

**Anis Rassi, Jr.**

Scientific Director, Anis Rassi Hospital, Goiânia, Brazil [123]

**Mario C. Raviglione**

Director, Stop TB Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland [70]

**Sharon L. Reed**

Professor of Pathology and Medicine; Director, Microbiology and Virology Laboratories, University of California, San Diego Medical Center, San Diego, California [115]

**Susan E. Reef**

Medical Epidemiologist, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [99]

**Richard C. Reichman**

Professor of Medicine and of Microbiology and Immunology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York [90]

**Peter A. Rice**

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [49]

**Michael A. Rubin**

Assistant Professor of Medicine, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah [17]

**Karen L. Roos**

John and Nancy Nelson Professor of Neurology and Professor of Neurological Surgery, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana [31]

**Steven Rubin**

Acting Principal Investigator, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Bethesda, Maryland [100]

**Thomas A. Russo**

Professor of Medicine and Microbiology and Immunology; Chief, Division of Infectious Diseases, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York [54, 68]

**Edward T. Ryan**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health; Director, Tropical and Geographic Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [26, 61]

**Miguel Sabria**

Professor of Medicine, Autonomous University of Barcelona; Chief, Infectious Diseases Section, Germans Trias I Pujol Hospital, Barcelona, Spain [52]

**Philippe Sansonetti**

Professor, Collège de France; Institut Pasteur, Paris, France [59]

**Jussi J. Saukkonen**

Associate Professor of Medicine, Section of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [73]

**Anne Schuchat**

Director, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [4]

**Gordon E. Schutze**

Professor of Pediatrics, Section of Retrovirology; Vice President, Baylor International Pediatric AIDS Initiative at Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Houston, Texas [63]

**William Silen**

Johnson and Johnson Professor Emeritus of Surgery, Harvard Medical School, Auburndale, Massachusetts [27]

**A. George Smulian**

Associate Professor of Medicine, University of Cincinnati College of Medicine; Chief, Infectious Disease Section, Cincinnati VA Medical Center, Cincinnati, Ohio [114]

**Jeremy Sobel**

Medical Officer, Office of Global Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [45]

**Brad Spellberg**

Associate Professor of Medicine, Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles (UCLA); Divisions of General Internal Medicine and Infectious Diseases, Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California [112]

**Samuel L. Stanley, Jr.**

President, Stony Brook University, Stony Brook, New York [118]

**Allen C. Steere**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [78]

**Dennis L. Stevens**

Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington; Chief, Infectious Disease Section, Veterans Affairs Medical Center, Boise, Idaho [22, 46]

**Donna C. Sullivan**

Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Mississippi Medical School, Jackson, Mississippi [108]

**Shyam Sundar**

Professor of Medicine, Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi, India [122]

**Morton N. Swartz**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Jackson Firm Medical Service and Infectious Disease Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [32]

**C. Louise Thwaites**

Musculoskeletal Physician, Horsham, West Sussex; Oxford University Clinical Research Unit, Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam [44]

**Alan D. Tice**

Infections Limited Hawaii; John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii, Honolulu, Hawaii [23]

**Barbara W. Trautner**

Assistant Professor, Section of Infectious Diseases, Baylor College of Medicine; The Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston VA Health Services Research and Development Center of Excellence, Houston, Texas [28]

**Kenneth L. Tyler**

Reuler-Lewin Family Professor and Chair, Department of Neurology; Professor of Medicine and Microbiology, University of Colorado School of Medicine, Denver, Colorado; Chief of Neurology, University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado [31]

**Jos W. M. van der Meer**

Professor of Medicine; Head, Department of General Internal Medicine, Radboud University, Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Netherlands [33]

**Edouard Vannier**

Assistant Professor, Division of Geographic Medicine and Infectious Diseases, Tufts University School of Medicine; Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts [120]

**Joseph M. Vinetz**

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of California, San Diego, California [76]

**Matthew K. Waldor**

Edward H. Kass Professor of Medicine, Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital; Harvard Medical School and Howard Hughes Medical Institute, Boston, Massachusetts [61]

**David H. Walker**

The Carnage and Martha Walls Distinguished University Chair in Tropical Diseases; Professor and Chairman, Department of Pathology; Executive Director, Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [79]

**Peter D. Walzer**

Professor of Medicine, University of Cincinnati College of Medicine; Associate Chief of Staff for Research, Cincinnati VA Medical Center, Cincinnati, Ohio [114]

**Fred Wang**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [82, 88]

**John W. Warren**

Professor of Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland [29]

**Robert A. Weinstein**

The C Anderson Hedberg MD Professor of Internal Medicine, Rush Medical College; Interim Chairman, Department of Medicine, John Stroger Hospital, Chicago, Illinois [14]

**Peter F. Weller**

Chief, Infectious Disease Division; Chief, Allergy and Inflammation Division, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [125-128, 130]



**Michael R. Wessels**

John F. Enders Professor of Pediatrics; Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Children's Hospital, Boston, Massachusetts [39]

**L. Joseph Wheat**

MiraVista Diagnostics and MiraBella Technologies, Indianapolis, Indiana [106]

**A. Clinton White, Jr.**

Director, Infectious Disease Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [130]

**Nicholas J. White**

Professor of Tropical Medicine, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand [119, 121]

**Richard J. Whitley**

Distinguished Professor of Pediatrics, Loeb Eminent Scholar Chair in Pediatrics; Professor of Pediatrics, Microbiology, Medicine, and Neurosurgery, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama [85]

**Charles M. Wiener**

Dean/CEO Perdana University Graduate School of Medicine, Selangor, Malaysia; Professor of Medicine and Physiology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [Recapitulare și autoevaluare]

**Richard Wunderink**

Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [18]

**Lam Minh Yen**

Director, Tetanus Intensive Care Unit, Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam [44]

**Victor L. Yu**

Professor of Medicine, Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania [52]

**Laura A. Zimmerman**

Epidemiologist, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [99]



## PREFAȚĂ

În ciuda uriașelor progrese făcute în diagnosticarea, tratamentul și prevenirea bolilor în secolul XX, medicii care îngrijesc pacienți cu boli infecțioase în zilele noastre trebuie să facă față unor noi provocări extraordinare, inclusiv un nesfârșit flux de noi informații, evoluția rapidă a microorganismelor responsabile de aceste boli și constrângerile formidabile legate de timp și de costuri. În niciun alt domeniu al medicinei diagnosticul diferențial nu este atât de vast și adesea reducerea posibilităților diagnostice până la identificarea unei infecții precise cauzate de un microorganism specific, cu susceptibilități antimicrobiene bine stabilite, reprezintă o chestiune de maximă urgență.

Pentru a informa asupra deciziilor cruciale legate de managementul bolilor, personalul medical apelează de obicei la o varietate de surse, inclusiv publicații tipărite și servicii online. Obiectivul pe care l-am urmărit publicând lucrarea *Harrison-Boli infecțioase* ca un volum de sine stătător este de a oferi studenților și medicilor o singură resursă convenabilă, care să transmită rapid informații precise, accesibile și de ultimă oră, capabile să satisfacă necesitățile clinice imediate și care să prezinte această informație în contextul mai larg al factorilor epidemiologici, fiziopatologici și genetici de bază. Autorii capitolelor sunt experți în domeniu, ale căror puncte de vedere reprezintă rodul a decenii întregi de practică medicală și o cunoaștere comprehensivă a literaturii de specialitate. Recomandările specifice ale acestor autorități cu privire la opțiunile de diagnostic și regimurile terapeutice – inclusiv medicamentele de elecție, dozele, durata tratamentului și alternativele – iau în calcul nu doar tendințele și preocupările de moment, ci și forțele și factorii manifestați pe termen mai lung, care au modelat circumstanțe prezente și vor continua să influențeze și evoluțiile ulterioare. Printre aceste forțe se numără prevalența, distribuția, caracteristicile și alternativele de management schimbătoare în diferite regiuni ale lumii; ca atare, aceste subiecte sunt abordate din perspectivă internațională.

Remarcându-se între cele 132 de capitole din acest volum, cel dedicat SIDA și infecțiilor cu HIV, scris de Anthony S. Fauci și H. Clifford Lane (capitolul 93), este aproape unanim considerat drept un clasic în domeniu. Focalizarea sa pragmatică din punct de vedere clinic, împreună cu abordarea sa comprehensivă și analitică față

de patogeneza infecției cu HIV au dus la folosirea sa ca unică sursă de referință completă privind HIV/SIDA în facultățile de medicină. De asemenea, o perspectivă deosebit de comprehensivă prezintă și capitolele clasice despre tuberculoză (capitolul 70, semnat de Mario C. Raviglione și Richard J. O'Brien) și malarie (capitolul 119, semnat de Nicholas J. White și Joel G. Breman). Un nou capitol de Jeffrey I. Gordon și Rob Knight, „Microbiomul uman” (capitolul 3), sintetizează și oferă o perspectivă specializată asupra recentelor descoperiri revoluționare, elucidând complicatele și esențialele relații între organismul uman și miliardele sale de microbi și gene microbiene asociate. Un capitol de mare importanță practică, semnat de Robert A. Weinsten (capitolul 14), abordează infecțiile asociate cu asistența medicală, un subiect cu o semnificație enormă în privința îngrijirii pacienților, în general, și a rezistenței antimicrobiene, în special. Un capitol superb, semnat de David Goldblatt și Katherine L. O'Brien (capitolul 37), evidențiază transformările produse în domeniul epidemiologiei infecțiilor pneumococice ca urmare a introducerii și folosirii vaccinului antipneumococic conjugat, cu rate generale ale bolii invazive reduse cu peste 75% la copii și sugari din SUA și rate ale infecțiilor cu serotip-vaccin reduse cu peste 90%, per ansamblul întregii populații. Analizate anterior într-un singur capitol cu streptococii, infecțiile enterococice au devenit suficient de comune pentru a merita o acoperire separată și mai detaliată, care este asigurată într-un excelent capitol semnat de Cesar A. Arias și Barbara E. Murray (capitolul 40).

Lucrarea *Harrison-Boli infecțioase* este disponibilă atât în format tipărit, cât și ca eBook, care se poate obține prin McGraw-Hill sau prin intermediul Apple iBookstore. Cu un format full-color, acest volum prezintă ilustrații abundente, care oferă informații-cheie într-un format accesibil, ușor de înțeles. Două capitole cuprind atlasuri de imagini, care pot fi de neprețuit în evaluările clinice: capitolul 11 prezintă imagini ale erupțiilor asociate febrei, iar capitolul 121 prezintă frotiuri de sânge din diferite stadii ale paraziților cauzatori de malarie și babesioză. Întrebări și răspunsuri de autoevaluare apar într-o anexă de la sfârșitul cărții.

Editorii mulțumesc autorilor pentru efortul lor deosebit în distilarea experienței lor și a relevantei literaturi însușite. Sperăm că veți folosi această lucrare ca pe o sursă autoritară de informații actuale privind bolile infecțioase.

Dr. Dennis L. Kaser  
Dr. Anthony S. Fauci

## AVERTISMENT

Medicina este un domeniu aflat în permanentă schimbare. Pe măsură ce noi lucrări de cercetare și experiențe medicale practice ne măresc cunoașterea sunt necesare modificări ale tratamentelor medicamentoase. Autorii și editorii acestei cărți au verificat toate sursele considerate a fi de încredere, în efortul de a oferi informații complete și în general în conformitate cu standardele acceptate în momentul publicării. Cu toate acestea, având în vedere posibilitatea existenței erorii umane sau a modificării conceptelor științelor medicale, nici autorul, nici editorul și nicio altă parte implicată în pregătirea sau publicarea acestei lucrări nu pot garanta în totalitate că toate informațiile oferite sunt precise sau complete și își declină orice responsabilitate pentru orice eroare ori omisiune sau pentru rezultatele obținute din folosirea informațiilor conținute de această lucrare. Cititorii sunt încurajați să confirme informațiile conținute în această lucrare. De exemplu, sunt sfătuiți să verifice înainte de utilizare informațiile incluse în cutia fiecărui medicament pentru a fi siguri că datele conținute de lucrarea de față sunt exacte și că nu au fost realizate modificări în doza recomandată sau în contraindicațiile administrării. Aceste recomandări sunt în special importante în privința medicamentelor noi sau folosite mai puțin.

Întrebările și răspunsurile din capitolul „Recapitulare și autoevaluare“ au fost preluate din Wiener C.M., Brown C.D., Hemnes A.R. (editori). *Harrison's Self-Assessment and Board Review*, 18<sup>th</sup> ed. New York, McGraw-Hill, 2012, ISBN 978-0-07-177195-5.



Imaginile globale necesită o atenție sporită pentru a marca diferențele clinice și epidemiologice în practica medicală din întreaga lume.



Imaginile genetice identifică o problemă medicală cu o relație genetică explicită.

# SECȚIUNEA I

## INTRODUCERE ÎN BOLILE INFECȚIOASE

## CAPITOLUL 1

# INTRODUCERE ÎN BOLILE INFECȚIOASE: INTERACȚIUNILE GAZDĂ – AGENT PATOGEN

Lawrence C. Madoff ■ Dennis L. Kasper

În ciuda deceniilor de progrese dramatice privind tratarea și prevenirea lor, bolile infecțioase rămân o cauză majoră de deces și de incapacitate și sunt responsabile pentru înrăutățirea condițiilor de viață ale multor milioane de oameni din întreaga lume. Frecvent, infecțiile reprezintă o provocare pentru abilitatea de diagnosticare a medicului și trebuie să fie luate în considerare în cadrul diagnosticului diferențial al sindroamelor care afectează fiecare sistem de organe.

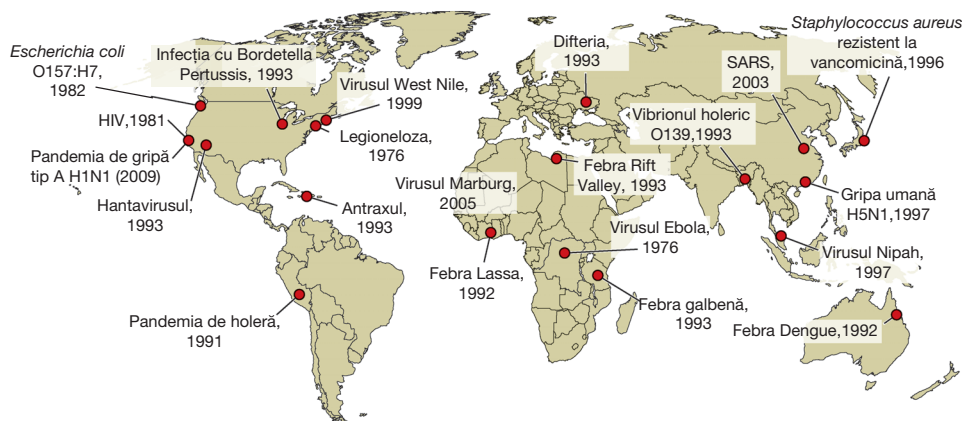
### MODIFICAREA EPIDEMIOLOGIEI BOLILOR INFECȚIOASE

Odată cu apariția agenților antimicrobieni, unii lideri medicali au fost convinși că bolile infecțioase vor fi eliminate în curând și vor deveni doar de interes istoric. Într-adevăr, sutele de agenți chimioterapeutici care au fost dezvoltati începând cu al Doilea Război Mondial, dintre care cei mai mulți sunt eficace și siguri, includ medicamente eficiente nu numai împotriva bacteriilor, ci și împotriva virusurilor, a fungilor și a paraziților. Cu toate acestea, la momentul actual realizăm că, așa cum noi am dezvoltat agenții antimicrobieni, microbii au dezvoltat abilitatea de a se sustrage din fața celor mai bune arme ale noastre și contraatacă cu noi strategii de supraviețuire. În rândul tuturor claselor de agenți patogeni ai mamiferelor, rezistența la antibiotice se instalează într-un ritm alarmant. Pneumococii rezistenți la penicilină și enterococii rezistenți la vancomicină au devenit un lucru obișnuit. Au apărut chiar și tulpini de *Staphylococcus aureus* rezistente la vancomicină. Astfel de agenți patogeni reprezintă probleme clinice reale în gestionarea infecțiilor care cu doar câțiva ani în urmă erau ușor de tratat. Boli despre care se credea că au fost aproape eradicate din țările dezvoltate ale lumii, precum tuberculoza, holera și febra reumatică, au revenit cu agresivitate intensificată. Cei mai recentți agenți infecțioși descoperiți par să fi venit în contact cu oamenii ca urmare a schimbărilor din mediul înconjurător și prin deplasarea populațiilor umane și animale. Un exemplu legat de predispoziția unor agenți patogeni de a evada din nișa lor obișnuită îl reprezintă epidemia alarmantă de encefalită din anul 1999, din New York, cauzată de virusul West Nile, care anterior nu a fost

izolat niciodată în cele două Americi. Sindromul respirator acut sever (SARS – *severe acute respiratory syndrome*) a fost identificat pentru prima dată în anul 2003. Această entitate clinică a fost cauzată de un coronavirus neobișnuit, ce este posibil să fi provenit de la un animal-gazdă, pentru a deveni un agent patogen uman semnificativ. De-a lungul a peste 10 ani, atenția lumii s-a concentrat asupra gripei aviare H5N1, care s-a răspândit rapid în cadrul fermelor de păsări de curte din Asia, provocând decese în rândul persoanelor expuse, și a ajuns în Europa și în Africa, sporind temerile legate de o nouă pandemie de gripă. Cu toate acestea, când în anul 2009 a izbucnit pandemia, aceasta a apărut în mod neașteptat în America de Nord, dintr-o tulpină H1N1, provenind aparent de la porcine.

Numai în ultimele decenii au fost descoperiți numeroși agenți infecțioși (fig. 1-1). Virusul Ebola, metapneumovirusurile umane, *Anaplasma phagocytophila* (agentul anaplasmozei granulocitare umane) și retrovirusurile, cum ar fi HIV, ne plasează într-o poziție de inferioritate, în pofida înțelegerii noastre aprofundate privind patogeniza la nivelul molecular cel mai de bază. Bolile infecțioase au înregistrat o revenire chiar și în țările dezvoltate. Între anii 1980 și 1996, în Statele Unite, mortalitatea produsă de bolile infecțioase a crescut cu 64%, la niveluri care nu au mai fost întâlnite din anul 1940.

Este recunoscut rolul agenților infecțioși în etiologia bolilor considerate cândva a fi de natură neinfecțioasă. De exemplu, în prezent, este unanim acceptat faptul că *Helicobacter pylori* este agentul cauzal al ulcerului peptic și, probabil, al tumorilor maligne gastrice. Virusul uman Papilloma ar putea fi cea mai importantă cauză a cancerului invaziv de col uterin. Virusul herpetic uman de tip 8 este considerat cauza celor mai multe cazuri de sarcom Kaposi. Virusul Epstein-Barr este cauza anumitor limfoame și poate avea un rol în geneza bolii Hodgkin. Există cu siguranță posibilitatea ca alte boli de cauză necunoscută, precum artrita reumatoidă, sarcoidoza sau boala inflamatoare intestinală, să aibă etiologii infecțioase. Există chiar și dovezi conform cărora ateroscleroza poate avea o componentă infecțioasă. Pe de altă parte, sunt date care sugerează că expunerea scăzută în copilărie la agenți patogeni poate contribui la înregistrarea unei creșteri a ratelor bolilor alergice.



**FIGURA 1-1**

**Harta lumii cu exemple de localizări geografice în care au fost remarcate boli infecțioase care au emers sau care au reapărut.** (Adaptată după *Addressing Emerging Infectious*

*Disease Threats: A Prevention Strategy for the United States*, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 1994.)

Progresele medicale privind lupta împotriva bolilor infecțioase au fost încetinite de modificările populațiilor de pacienți. Gazdele imunocompromise reprezintă, în momentul de față, o proporție semnificativă din populația grav infectată. Medicii induc imunosupresie pacienților lor pentru a preveni respingerea transplantului și pentru a trata bolile neoplazice și inflamatoare. Unele infecții, în special cele cauzate de HIV, imunocompromit în sine gazda. Niveluri mai mici de imunosupresie sunt asociate cu alte infecții, cum ar fi gripa și sifilisul. Agenții infecțioși care coexistă pașnic cu gazdele imunocompetente sunt devastatori în cazul celor care nu au un sistem imunitar nealterat. SIDA a generat evidențierea microorganismelor odată obscure, cum ar fi *Pneumocystis*, *Cryptosporidium parvum* și *Mycobacterium avium*.

## FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ INFECȚIILE

Inițial, pentru apariția oricărui proces infecțios, are loc o confruntare între agentul patogen și gazdă. Factori precum geografia, mediul și comportamentul influențează astfel probabilitatea infectării. Deși contactul inițial dintre o gazdă susceptibilă și un organism virulent determină frecvent instalarea bolii, unele microorganisme pot fi adăpostite ani de zile la nivelul gazdei înainte ca boala să devină evidentă clinic. Pentru o vizualizare completă, în contextul populației căreia îi aparțin, pacienții trebuie să fie luați în considerare în mod individual. De cele mai multe ori bolile infecțioase nu apar în mod izolat; mai degrabă se răspândesc prin intermediul unui grup expus la o sursă punctuală (de exemplu, o sursă de apă contaminată) sau de la un individ la altul (de exemplu, prin intermediul picăturilor respiratorii). Astfel, medicul trebuie să țină cont de infecțiile predominante din cadrul comunității privite în ansamblul ei. Trebuie obținut un istoric detaliat, care să includă informații legate de călătoriile, factori comportamentali, expuneri la animale sau medii potențial contaminate, precum și de condițiile de viață și de muncă. De exemplu, probabilitatea infecției cu *Plasmodium falciparum* poate fi afectată în mod semnificativ de altitudine,

climă, teren, sezon și chiar de ora din zi. Tulpinile de *P. falciparum* rezistente la antibiotice sunt localizate în regiuni geografice specifice și o modificare aparent minoră a itinerariului călătoriei poate influența în mod dramatic probabilitatea de a contracta malaria rezistentă la clorochină. În cazul în care sunt trecute cu vederea astfel de detalii importante referitoare la istoric, tratamentul inadecvat poate duce la decesul pacientului. De asemenea, posibilitatea de a dobândi o boală cu transmitere sexuală poate fi semnificativ influențată de o schimbare relativ minoră a practicilor sexuale, cum ar fi metoda de contracepție utilizată. Cunoașterea relației dintre factorii specifici de risc și boală permite medicului să influențeze sănătatea unui pacient, chiar înainte de evoluția infecției, prin modificarea acestor factori și, atunci când este disponibil, prin administrarea unui vaccin, prin imunizare. Clima poate afecta nișa ecologică a unui agent patogen sau a vectorului său și schimbările climaterice pot duce la alterarea endemicității bolilor infecțioase în diferite regiuni. De exemplu, în Italia centrală a apărut recent un focar de Chikungunya, cauzat de alfavirusul transmis de țânțari; focarul anterior fusese limitat la tropice, iar unii au atribuit această expansiune încălzirii globale.

Mulți factori specifici gazdei influențează probabilitatea de a dobândi o boală infecțioasă. Vârsta, istoricul imunizărilor, bolile anterioare, nivelul nutriției, starea de graviditate, bolile coexistente și, probabil, starea emoțională, toate au un anumit impact asupra riscului de infectare după expunerea la un potențial patogen. Importanța mecanismelor individuale de apărare ale gazdei, specifice sau nespecifice, devine evidentă în absența lor, iar înțelegerea acestor mecanisme imune este îmbunătățită prin studii asupra sindroamelor clinice care se dezvoltă la pacienții cu imunodeficiență (tabelul 1-1). De exemplu, rata ridicată de atac al bolii meningococice în rândul persoanelor cu deficiențe ale componentelor proteice specifice ale complementului, ale așa-numitului complex de atac al membranei – *membrane attack complex*, MAC (vezi ulterior în acest capitol despre „Imunitatea adaptativă”) – comparativ cu populația generală, subliniază importanța prezenței unui sistem intact al complementului în prevenirea infecției meningococice. În

TABELUL 1-1

## INFECȚII ASOCIATE CU DEFECTE SELECTATE ALE IMUNITĂȚII

| DEFECTE ALE GAZDEI  | AFEȚIUNI SAU TERAPII ASOCIATE DEFECTELOR   | AGENȚI ETIOLOGICI OBIȘNUIȚI AI INFECȚIEI   |
|---|--|--|
| <b>Imunitate nespecifică</b>                                |  |  |
| Modificări ale tusei  | Fractură costală, disfuncție neuromusculară  | Bacteriile care provoacă pneumonie, flora orală aerobă și anaerobă   |
| Pierderea acidității gastrice                               | Aclorhidrie, blocadă histaminică   | Specii de <i>Salmonella</i> , agenți patogeni enterici   |
| Pierderea integrității cutanate                             | Traumatism penetrant, piciorul de atlet  | Specii de <i>Staphylococcus</i> , specii de <i>Streptococcus</i>   |
|   | Arsuri   | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  |
|   | Cateter IV   | Specii de <i>Staphylococcus</i> , specii de <i>Streptococcus</i> , bacili Gram-negativi, stafilococi coagulazo-negativi  |
| Dispozitiv implantabil                                      | Valve cardiace   | Specii de <i>Streptococcus</i> , stafilococi coagulazo-negativi, <i>Staphylococcus aureus</i>  |
|   | Articulații artificiale  | Specii de <i>Staphylococcus</i> , specii de <i>Streptococcus</i> , bacili Gram-negativi  |
| Afectarea florei bacteriene normale                         | Utilizarea de antibiotice  | <i>Clostridium difficile</i> , specii de <i>Candida</i>  |
| Clearance afectat   |  |  |
| Drenaj slab   | Infecții ale tractului urinar  | <i>Escherichia coli</i>  |
| Secreții anormale   | Fibroză chistică   | Infecție pulmonară cronică cu <i>P. aeruginosa</i>   |
| <b>Răspuns inflamator</b>                                   |  |  |
| Neutropenie   | Malignități hematologice, chimioterapie citotoxică, anemie aplastică, infecție cu HIV                  | Bacili enterici Gram-negativi, specii de <i>Pseudomonas</i> , specii de <i>Staphylococcus</i> , specii de <i>Candida</i>   |
| Chemotactism  | Sindromul Chediak-Higashi, sindromul Job, malnutriția protein-calorică                                 | <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , bacili Gram-negativi  |
|   | Defecte de adeziune leucocitară tip 1 și 2   | Bacteriile care cauzează infecții ale pielii și sistemice, gingivită   |
| Fagocitoză (celulară)                                       | Lupus eritematos sistemic (LES), leucemie mieloidă cronică, anemie megaloblastică                      | <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>  |
| Splenectomie  | —  | <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , alți streptococi, specii de <i>Capnocytophaga</i> , <i>Babesia microti</i> , specii de <i>Salmonella</i>                           |
| Defect antimicrobian (microbicid)                           | Boala cronică granulomatoasă   | Bacterii și fungi catalazo-pozitivi: stafilococi, <i>E. coli</i> , specii de <i>Klebsiella</i> , <i>P. aeruginosa</i> , specii de <i>Aspergillus</i> , specii de <i>Nocardia</i> |
|   | Sindromul Chediak-Higashi  | <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i>  |
|   | Defect de receptor gamma interferon, deficiență de interleukină 12, defect de receptor interleukină 12 | Specii de <i>Mycobacterium</i> , specii de <i>Salmonella</i>   |
| <b>Imunitate congenitală</b>                                |  |  |
| Sistemul complement   |  |  |
| C3  | Boală hepatică congenitală, LES, sindrom nefrotic  | <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , specii de <i>Pseudomonas</i> , specii de <i>Proteus</i>  |
| C5  | Congenital   | Specii de <i>Neisseria</i> , bacili Gram-negativi  |
| C6, C7, C8  | Congenital, SLE  | <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i>  |
| Cale alternativă  | Siclemie   | <i>S. pneumoniae</i> , specii de <i>Salmonella</i>   |
| Receptorul transmembranar toll-like 4                       | Congenital   | Bacili Gram-negativi   |
| Kinaza 4 asociată receptorului pentru interleukina 1 (IRAK) | Congenital   | <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , alte bacterii  |
| Lectina care leagă mannan (MBL)                             | Congenital   | <i>N. meningitidis</i> , alte bacterii   |

(continuare)



TABELUL 1-1

## INFECȚII ASOCIATE CU DEFECTE SELECTATE ALE IMUNITĂȚII (CONTINUARE)

| DEFECTE ALE GAZDEI                        | AFEȚIUNI SAU TERAPII ASOCIATE DEFECTELOR  | AGENȚI ETIOLOGICI OBIȘNUIȚI AI INFECȚIEI   |
|---|---|--|
| <b>Imunitate adaptativă</b>               |   |  |
| Deficit/disfuncție a limfocitelor T       | Aplazie timică, hipoplazie timică, boala Hodgkin, sarcoidoză, lepră lepromatoasă  | <i>Listeria monocytogenes</i> , specii de <i>Mycobacterium</i> , specii de <i>Candida</i> , specii de <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , virusul <i>Herpes simplex</i> , virusul varicelo-zosterian |
|   | SIDA  | <i>Pneumocystis</i> , citomegalovirus, virusul <i>Herpes simplex</i> , <i>Mycobacterium avium</i> intracelular, <i>C. neoformans</i> , specii de <i>Candida</i>  |
| Deficit/disfuncție a celulelor B          | Candidoză cutaneo-mucoasă   | Specii de <i>Candida</i>   |
|   | Deficit de purin nucleozid fosforilază  | Fungi, virusuri  |
|   | Agamaglobulinemie X-linkată Bruton  | <i>S. pneumoniae</i> , alți streptococi  |
|   | Agamaglobulinemie, leucemie cronică limfocitară, mielom multiplu, disglobulinemie | <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Pneumocystis</i> , enterovirusuri                                       |
|   | Deficit selectiv de IgM   | <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i>   |
| Deficit/disfuncție mixtă de celule B și T | Deficit selectiv de IgA   | <i>G. lamblia</i> , virusul hepatitei, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>   |
|   | Hipogamaglobulinemie comună variabilă   | <i>Pneumocystis</i> , citomegalovirus, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , diverse alte bacterii   |
|   | Ataxie-telangiectazie   | <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , virusul ruzeolei, <i>G. lamblia</i>   |
|   | Imunodeficiență combinată severă  | <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Pneumocystis</i> , virusul varicelo-zosterian, virusul ruzeolei, citomegalovirus   |
|   | Sindromul Wiskott-Aldrich   | Agenți infecțioși asociați cu anomalii ale celulelor T și B  |
| Sindromul X-linkat de hyper Ig-M          | <i>Pneumocystis</i> , citomegalovirus, <i>Cryptosporidium parvum</i>              |  |

orice caz, baza genetică a susceptibilității la boli infecțioase este mai complexă decât aceste exemple de defecte care ar putea fi sugerate de la nivelul oricărei gene individuale. Predispoziția umană la bolile infecțioase implică un spectru care variază de la trăsăturile monogenice la cele poligenice și care fac obiectul unui studiu în curs de desfășurare.

Îngrijirea medicală în sine crește riscul pacientului de a dobândi o infecție în mai multe moduri: (1) prin contact cu agenții patogeni în timpul spitalizării, (2) prin zonele de discontinuitate ale pielii (formate ca urmare a utilizării dispozitivelor intravenoase sau prin incizii chirurgicale) ori prin intermediul suprafețelor mucoaselor (cu tuburi endotraheale sau prin cateterizarea vezicii urinare), (3) prin introducerea unor corpuri străine, (4) prin alterarea florei naturale cu antibiotice și (5) prin tratamentul cu medicamente imunosupresoare.

Infecția implică interacțiuni complicate microbi-gazdă și afectează în mod inevitabil ambele componente. În cele mai multe cazuri, pentru dezvoltarea infecțiilor este necesar un proces patogen cu mai multe etape. Având în vedere că o gazdă competentă are o serie complexă de baricade pentru a preveni infecția, factorul patogen de succes trebuie să utilizeze strategii specifice pentru fiecare dintre acești pași. Strategiile specifice utilizate de bacterii, virusuri și paraziți (Cap. 2) au unele similitudini conceptuale remarcabile, dar detaliile strategice sunt unice, nu numai pentru fiecare clasă

de microorganisme, dar, de asemenea, și pentru speciile individuale dintr-o clasă.

## RĂSPUNSUL IMUN

### IMUNITATEA CONGENITALĂ

Pe măsură ce au coevoluat cu microbi, organismele superioare au dezvoltat mecanisme pentru a recunoaște microorganismele și pentru a genera răspunsuri față de acestea. Multe dintre aceste mecanisme, denumite împreună „imunitate înăscută“, din punct de vedere evolutiv sunt arhaice și au fost conservate de la insecte la om. În general, mecanismele imune congenitale exploatează modelele moleculare întâlnite în mod specific în microorganismele patogene. Aceste „semnături patogene“ sunt recunoscute de moleculele-gazdă, care interferează în mod direct cu agentul patogen sau inițiază un răspuns ce acționează în acest mod. Imunitatea înăscută servește la protejerea gazdei, fără o expunere prealabilă la un agent infecțios, respectiv înainte ca imunitatea specifică sau adaptativă să aibă vreo posibilitate de a se dezvolta. De asemenea, imunitatea congenitală funcționează ca un sistem de avertizare, care activează componentele imunității adaptative în etapa precoce a infecției. Sistemul imunitar înăscut nu conferă gazdei o imunitate de lungă durată, ci mai degrabă oferă apărarea imediată

împotriva infecției. Imunitatea înăscută este mediată celular, prin diferite proteine care se găsesc în gazdă (de exemplu, sistemul complement) și prin citokine.

Receptorii toll-like (TLR) sunt instructivi pentru ilustrarea modului în care sunt detectate microorganismele și sunt transmise semnalele către sistemul imunitar. Există cel puțin 11 TLR, fiecare fiind specific pentru detectarea diferitelor clase biologice de molecule. TLR se găsesc pe suprafața și în interiorul endozomului mai multor tipuri de celule-gazdă. De exemplu, chiar și cantități infime de lipopolizaharidă (LPS – *lipopolysaccharide*), o moleculă plasată în mod unic în bacteriile Gram-negative, sunt detectate de proteinele de legare LPS, CD14 și TLR4 (vezi fig. 2-3). Interacțiunea dintre LPS cu aceste componente ale sistemului imunitar înăscut determină macrofagele, prin intermediul factorului nuclear activator transcripțional kB (NF- kB), să producă citokine, care generează inflamație, și enzime, care intensifică clearance-ul microbilor. Aceste răspunsuri inițiale servesc nu numai pentru a limita infecția, dar, de asemenea, pentru a iniția răspunsuri imune specifice sau adaptive.

De asemenea, alte sisteme de receptori au fost definite ca fiind importante în reglarea inflamației. Receptorii NOD-like (*nucleotide-binding oligomerisation domain-like receptors* – NLR) (de exemplu, domeniul de legare al nucleotidelor și secvențele repetitive bogate în leukine conțin familii de receptori sau NLR) sunt proteine citoplasmice care, de asemenea, recunosc modelele moleculare și activează inflamația prin caspaze, care, prin modificarea citokinelor proinflamatoare, cum ar fi interleukina (IL) –1, conduc la activarea semnalizării NF-kB, pentru a induce moleculele inflamatoare. Mediatorii activați ai inflamației din interiorul citoplasmei formează complexe multiproteice numite inflamazomi, care promovează procesul inflamator.

## IMUNITATEA ADAPTATIVĂ

Odată ajunse în contact cu sistemul imunitar al gazdei, microorganismele se confruntă cu răspunsurile imune ale gazdei, de tip celular și umoral, strâns integrate. Imunitatea celulară, care cuprinde limfocite T, macrofagele și celulele natural killer, în primul rând, recunoaște și combate agenții patogeni care proliferază intracelular. Mecanismele imune celulare sunt importante în imunitatea față de toate categoriile de agenți infecțioși, incluzând cele mai multe virusuri și numeroase bacterii (de exemplu, *Mycoplasma*, *Chlamydomphila*, *Listeria*, *Salmonella* și *Mycobacterium*), paraziți (cum ar fi *Trypanosoma*, *Toxoplasma* și *Leishmania*) și fungi (precum *Histoplasma*, *Cryptococcus* și *Coccidioides*). De obicei, limfocitele T sunt activate de celulele dendritice, macrofage și limfocite B, care prezintă antigene străine, în contextul propriului antigen al complexului major de histocompatibilitate al gazdei față de receptorul transmembranar al celulei T. Ulterior, celulele T activate pot acționa în mai multe moduri pentru a lupta împotriva infecțiilor. Celulele T citotoxice CD8+ pot ataca direct și lizează celulele-gazdă, care exprimă antigene străine. Celulele T helper CD4+ stimulează proliferarea celulelor B și producerea de imunoglobuline. Celulele prezentatoare de antigen și celulele T comunică între ele printr-o varietate de semnale, care acționează coordonat, pentru a informa sistemul imunitar în vederea obținerii unui răspuns specific. Celulele T elaborează citokine (de exemplu, interferon), care inhibă în mod

direct creșterea agenților patogeni sau stimuleazăuciderea acestora de către macrofagele gazdă și celulele citotoxice. De asemenea, citokinele măresc imunitatea gazdei prin stimularea răspunsului inflamator (febră, producția de componente serice de fază acută și proliferarea leucocitelor). Stimularea citokinei nu determină întotdeauna un răspuns favorabil gazdei; șocul septic (Cap. 16) și sindromul de șoc toxic (Cap. 38 și 39) se numără printre afecțiunile care sunt mediate de aceste substanțe inflamatoare.

De asemenea, sistemul imunitar a dezvoltat celule care sunt specializate în a controla sau a determina scăderea răspunsurilor imune. De exemplu, celulele Treg, un subgrup de celule T CD4+, previn răspunsurile autoimune din partea altor celule T și sunt considerate importante în reglare, prin reducerea răspunsurilor imune la antigenele străine. Se pare că există atât celule Treg care apar în mod natural, cât și forme dobândite. Unul dintre mecanismele utilizate de celulele Treg în vederea scăderii răspunsului inflamator este producerea de citokine antiinflamatorii IL-10.

Sistemul reticuloendotelial, care înlătură microorganismele circulante, cuprinde celulele fagocitare derivate din monocite (celulele Kupffer) și celulele Ito din ficat, macrofagele alveolare din plămâni, macrofagele și celulele dendritice din splină, celulele mezangiale din rinichi, microgliile din creier și macrofagele și celulele dendritice din ganglionii limfatici. Cu toate că aceste macrofage tisulare și leucocite polimorfonucleare (PMN) sunt capabile săucidă fără ajutor microorganismele, ele funcționează mult mai eficient atunci când agenții patogeni sunt mai întâi *opsonizați* (din limba greacă – „pregătit pentru a fi mâncat“) de componentele sistemului complement, cum ar fi C3b, și/sau de anticorpi.

Patogenii extracelulari, incluzând majoritatea bacteriilor încapsulate (cele înconjurate de un strat polizaharidic complex), sunt atacați de sistemul imunitar umoral, care include anticorpul, cascada complementului și celulele fagocitare. Anticorpul sunt glicoproteine complexe (denumite și imunoglobuline), sunt produși de limfocitele B mature, circulate în fluidele corpului, și sunt secretați pe suprafețele mucoaselor. Anticorpul recunosc în mod specific și se leagă de antigenele străine. Una dintre cele mai impresionante caracteristici ale sistemului imunitar o reprezintă capacitatea de a genera o diversitate incredibilă de anticorpi capabili să recunoască practic fiecare antigen străin cu care încă nu a reacționat. În plus față de specificitatea subtilă, comparativ cu antigenii, imunoglobulinele provin din diferite clase structurale și funcționale: IgG sunt predominante în circulație și persistă mai mulți ani de la expunere; IgM este cel mai prompt anticorp specific care apare ca răspuns la infecție; IgA secretoare este importantă în imunitatea de la nivelul suprafeței mucoaselor, în timp ce IgA monomerică apare în ser; și IgE este importantă în bolile alergice și parazitare. Anticorpul pot împiedica în mod direct funcția unui microorganism care invadează, pot neutraliza toxinele și enzimele secretate sau pot facilita îndepărtarea antigenului (a organismului agresor) cu ajutorul celulelor fagocitare. Imunoglobulinele participă la imunitatea mediată celular, prin promovarea funcțiilor de citotoxicitate dependentă de anticorpi ale anumitor limfocite T. De asemenea, anticorpul promovează depunerea componentelor complementului pe suprafața invadatorului.

*Sistemul complement* este alcătuit dintr-un grup de proteine serice care funcționează ca o cascadă colaborativă, autoreglată, de enzime care aderă la – și în unele cazuri poate

perturba – suprafața organismelor agresoare. Unele dintre aceste proteine aderente de suprafață (de exemplu, C3b) pot acționa în acest caz ca opsonine, pentru distrugerea microbilor de către fagocite. Componentele „terminale”, care intervin mai târziu (C7, C8 și C9), pot distruge în mod direct unele bacterii invadatoare (în special multe dintre *Neisseriae*), prin formarea unui complex de atac asupra membranei și prin perturbarea integrității membranei bacteriene, provocând astfel bacterioliză. Alte componente ale complementului, cum ar fi C5a, acționează precum chemoatracți pentru PMN (vezi mai jos). Activarea complementului și sedimentarea lui se realizează prin una sau prin ambele căi: calea *clasică* este activată, în primul rând, de complexe imune (respectiv anticorpii se fixează de antigen) și calea *alternativă* este activată de componentele microbiene, în mod frecvent în absența anticorpilor. PMN au receptori atât pentru anticorpi, cât și pentru C3b, și anticorpii și complementul funcționează împreună, pentru a ajuta la clearance-ul agenților infecțioși.

PMN, celulele sanguine albe cu durată scurtă de viață, care înglobează șiucid microbii invadatori, sunt mai întâi atrase spre zonele inflamatoare de chemoatracți, cum ar fi C5a, care este un produs al activării complementului la locul infecției. PMN se plasează la locul infecției prin aderența la moleculele de adeziune celulară, exprimate de celulele endoteliale. Celulele endoteliale exprimă acești receptori, denumiți *selectine* (CD-62, ELAM-1), ca răspuns la citokinele inflamatoare, cum ar fi factorul de necroză tumorală  $\alpha$  și IL-1. Legarea acestor molecule de selectină de receptorii specifici situați pe PMN determină aderența PMN la endoteliu. Ulterior are loc reglarea în sens pozitiv, mediată de citokine, și expresia moleculei de adeziune intercelulară 1 (ICAM-1) de pe celulele endoteliale, iar acest ultim receptor se leagă de integrinele  $\beta_2$  de pe PMN, facilitând astfel diapedeza în compartimentul extravascular. Odată ce PMN ajung în compartimentul extravascular, molecule diverse (de exemplu, acizii arahidonici) amplifică și mai mult procesul inflamator.

#### ABORDAREA PACIENTULUI

#### Boli infecțioase

La prezentare, manifestările clinice ale bolilor infecțioase sunt nenumărate, variind de la procese fulminante, care pun viața în pericol, la afecțiuni de scurtă durată și autolimitate, până la maladii cronice nedureroase. Un istoric minuțios este esențial și trebuie să includă detalii privind bolile cronice de bază, medicația administrată, ocupația și date legate de călătorii. Factorii de risc asociați expunerii la anumite tipuri de agenți patogeni pot furniza indicii importante pentru diagnostic. Un istoric cu privire la practicile sexuale poate dezvălui riscuri asociate expunerii la HIV și alți agenți patogeni cu transmitere sexuală. Un istoric legat de contactul cu animale poate sugera numeroase diagnostice, incluzând rabia, febra Q, bartoneloza, infecția cu *Escherichia coli* O157 sau criptococoza. Transfuziile de sânge au fost legate de boli care variază de la hepatitele virale la malarie sau la bolile prionice. Un istoric care evidențiază expunerea la vectorii insecte (asociazat cu informații referitoare la sezon și locul geografic al expunerii) poate orienta spre luarea în considerare a unor

boli precum febra pătată a Munților Stâncoși, alte boli cauzate de infecțiile cu *Rickettsia*, tularemia, boala Lyme, babesioza, malarie, tripanosomiatoză și numeroase infecții arbovirale. Ingestia de lichide sau de alimente contaminate poate determina infecții enterice cu *Salmonella*, *Listeria*, *Campylobacter*, amibe, criptosporidii sau helmintii. Din moment ce bolile infecțioase pot implica mai multe organe, o examinare atentă a sistemelor poate oferi indicii importante cu privire la procesul patologic.

Examenul fizic trebuie să fie efectuat integral și trebuie acordată atenție detaliilor aparent minore, cum ar fi un murmur cardiac fin, care ar putea indica endocardită bacteriană, sau o leziune a retinei, care sugerează o candidoză diseminată sau o infecție cu citomegalovirus. Eruptiile sunt indicii extrem de importante în diagnosticarea infecțioasă și pot fi singurul semn care să semnalizeze o anumită etiologie (Cap. 9 și 11). Anumite erupții cutanate sunt într-atât de specifice încât sunt patognomonice – de exemplu, exantemele bolilor copilăriei (rujeola, rubeola, varicela), leziunile țintă ale eritemului migrator (boala Lyme), ectima cangrenoasă (*Pseudomonas aeruginosa*) și escarele (ricketsioze). Alte erupții cutanate, deși mai puțin specifice, pot fi indicatori de diagnostic extrem de importanți. Recunoașterea promptă, la pacienții imunodeprimați, a erupțiilor scarlatiniforme precoce și a erupțiilor peteșiale tardive, caracteristice infecției meningococice, sau a leziunilor embolice discrete ale infecțiilor fungice diseminate poate grăbi instituirea terapiei în măsură să salveze vieți. Febra (Cap. 8, 9 și 10) este o manifestare comună a infecției și poate fi aparent singurul indicium. Uneori modelul febrei sau constatările asociate temporar pot ajuta la cizelarea diagnosticului diferențial. De exemplu, febra care apare la fiecare 48-72 de ore este sugestivă pentru malarie (Cap. 119). În cazul ridicării temperaturii corpului în febră (prin resetarea valorii hipotalamice de referință mediată de citokine) trebuie să se facă distincție între creșterea temperaturii din alte cauze, cum ar fi toxicitatea medicamentoasă (Cap. 10), și șocul caloric (Cap. 8).

#### INVESTIGAȚIILE DE LABORATOR

Studiile de laborator trebuie să fie atent luate în considerare și îndreptate spre stabilirea unui diagnostic etiologic în cel mai scurt timp posibil, la cel mai mic cost cu puțință și cu cel mai mic disconfort pentru pacient. Din moment ce suprafețele mucoase și pielea sunt colonizate cu numeroase microorganisme inofensive sau benefice, culturile trebuie să fie realizate într-o manieră care să reducă la minimum riscul de contaminare cu această floră normală, cu maximizarea concomitentă a randamentului agenților patogeni. O probă de spută este cu mult mai corect recoltată în urma instructajului atent efectuat de clinician decât atunci când este colectată într-un recipient lăsat pur și simplu la capul patului, cu instrucțiuni sumare. Colorarea Gram a exemplarelor trebuie interpretată cu atenție și trebuie evaluată calitatea probei. Concluziile oferite de colorația Gram ar trebui să corespundă rezultatelor culturii; o discrepanță poate sugera posibilități de diagnostic cum ar fi infecții cauzate de bacterii cu dezvoltare rapidă sau anaerobe.

Laboratorul de microbiologie trebuie să fie un aliat în efortul de diagnosticare. Personalul de laborator abil va sugera cultura optimă și condițiile de transport sau testele alternative, pentru a facilita diagnosticul. În cazul în care a fost informat cu privire la potențialii agenți patogeni specifici, personalul de laborator alertat va acorda timp suficient acestor organisme pentru a deveni evidente în cultură, chiar și atunci când sunt prezente în număr mic sau au o creștere lentă. Tehnicianul parazitolog informat privind considerațiile de diagnostic specifice relevante pentru un anumit caz ar putea detecta prezența sporadică într-o probă de scaun a ouălor, altminteri evazive, sau a chisturilor. În cazurile în care diagnosticul pare dificil, serul din timpul fazei timpurii, acute a bolii trebuie păstrat, astfel încât să poată fi detectată ulterior o creștere diagnostică a titrului de anticorpi față de un anumit agent patogen. Antigenele bacteriene și fungice pot fi detectate, uneori, în fluidele corpului, chiar și atunci când culturile sunt negative sau sunt sterilizate prin terapia cu antibiotice. Tehnicile de multiplicare a acizilor nucleici permit amplificarea secvențelor specifice de ADN și ARN, astfel încât cantități infime de agenți patogeni pot fi recunoscute în speciamele gazdă.

## TRATAMENT Boli infecțioase

Terapia optimă a bolilor infecțioase necesită cunoștințe vaste de medicină și un raționament clinic atent. Infecțiile care pun viața în pericol, precum meningita bacteriană sau sepsisul, encefalita virală sau malaria falciparum, trebuie tratate imediat, de multe ori înainte ca un microorganism cauzal specific să fie identificat. Agenții antimicrobieni trebuie selectați empiric și trebuie să fie activi împotriva unei game de potențiali agenți infecțioși, în concordanță cu scenariul clinic. În contrast, într-un proces autolimitat sau până la stabilirea unui diagnostic specific, judecata clinică corectă dictează uneori restricție în administrarea de medicamente antimicrobiene. Diconul *primum non nocere* trebuie să fie respectat și trebuie să ne amintim că toți agenții antimicrobieni implică un risc (și un cost). Poate să apară toxicitatea directă – de exemplu, ototoxicitatea cauzată de aminoglicozide, lipodistrofia generată de medicamentele antiretrovirale și hepatotoxicitatea cauzată de agenții antituberculoși, cum ar fi izoniazida și rifampicina. Reacțiile alergice sunt frecvente și pot fi grave. Din moment ce uneori, ca urmare a eradicării florei normale, apar suprainfecția și colonizarea de către un microorganism rezistent, un principiu invariabil un principiu invariabil este direcționarea, pe cât posibil, a terapiei bolilor infecțioase spre un spectru îngust de agenți infecțioși. Tratamentul specific pentru agentul patogen ar trebui să conducă la perturbarea cât mai puțin posibil a microflorei gazdei. Într-adevăr, viitorii agenți terapeutici vor putea acționa nu prin uciderea unui microb, ci prin interferarea cu unul sau mai mulți dintre factorii de virulență.

Cu câteva excepții, pentru vindecare, abcesele necesită drenaj chirurgical sau percutanat. Corpurile străine,

incluzând dispozitivele medicale, trebuie să fie în general îndepărtate, cu scopul de a elimina o infecție a dispozitivului sau a țesutului adiacent. Alte infecții, precum fasciita necrozantă, peritonita cauzată de un organ perforat, cangrena gazoasă și osteomieliita cronică, necesită intervenția chirurgicală ca modalitate principală de tratament; în aceste condiții, antibioticele joacă doar un rol adjuvant.

Rolul imunomodulatorilor în managementul bolilor infecțioase a primit o atenție sporită. Glucocorticoizii s-au dovedit beneficii în tratamentul adjuvant al meningitei bacteriene și în terapia pneumoniei cu *Pneumocystis* la pacienții cu SIDA. Utilizarea acestor agenți în alte procese infecțioase rămâne mai puțin clară, iar în unele cazuri este defavorabilă – în malarie cerebrală, de exemplu. Proteina C activată (drotrecoginul alfa activat) este primul agent imunomodulator disponibil pe scară largă pentru tratamentul sepsisului sever. Utilitatea sa demonstrează interdependența cascadelor de coagulare – imunitate sistemică. Alți agenți care modulează răspunsul imun sunt inhibitorii prostaglandinelor, limfokinele specifice și inhibitorii factorului de necroză tumorală. Terapia anticorpilor specifici joacă un rol în tratamentul în prevenirea multor boli. Imunoglobulinele specifice au fost mult timp cunoscute cu rol în prevenirea dezvoltării rabiei simptomatice și a tetanosului. Au fost dezvoltate anticorpi monoclonali care vizează agenți patogeni specifici (de exemplu, pentru tratamentul infecției cu virusul sincițial respirator). Există o nevoie urgentă de studii clinice bine concepute pentru a evalua fiecare nouă modalitate intervențională.

## PERSPECTIVE

Simplitatea genetică a multor agenți infecțioși le permite să fie supuși unei evoluții rapide și să dezvolte avantaje selective, care au ca rezultat variația constantă a manifestărilor clinice ale infecției. Mai mult decât atât, schimbările mediului înconjurător și ale gazdei pot predispuce populații noi la anumite infecții. Evoluția dramatică a virusului West Nile, concentrat inițial, în anul 1999, în orașul New York, și ulterior în locații răspândite pe întreg continentul nord-american, până în vara anului 2002, a cauzat alarmă pe scară largă, ilustrând teama pe care aceste noi epidemii o induc psihicului uman. Răspândirea intenționată a sporilor letali de *Bacillus anthracis*, prin Serviciul Poștal al Statelor Unite, i-a trezit pe mulți dintr-o stare de complacere privind armele biologice.

„Frica de necunoscut este rareori mai bine afișată decât prin reacția unei populații la apariția unei epidemii, în special atunci când epidemia lovește fără o cauză aparentă.” Edward H. Kass a făcut această declarație în anul 1977, cu referire la legioneloză, boală nou descoperită, dar ar putea fi aplicată în egală măsură SARS, gripei H1N1 sau oricărei alte boli noi și misterioase. Potențialul agenților infecțioși de a se manifesta în noi și neașteptate moduri solicită ca medicii și oficialii din domeniul sănătății publice să fie informați, vigilenți și receptivi în abordarea bolilor inexplicabile. Apariția unor germeni patogeni rezistenți la substanțele antimicrobiene (de exemplu, enterococii, care

sunt rezistenți la toți agenții antimicrobieni cunoscuți și care pot provoca infecții în esență netratabile), precum și numărul mic de noi clase de medicamente antimicrobiene i-au determinat pe unii să concluzioneze că intrăm în „era postantibiotice”. Alții consideră că bolile infecțioase nu mai sunt o amenințare la adresa sănătății mondiale la fel de gravă ca odinioară. Progresul pe care l-au înregistrat știința, medicina și societatea în ansamblul ei privind combaterea acestor maladii este impresionant și este ironic faptul că, deși suntem în pragul unei înțelegeri a biologiei fundamentale a microbului, bolile infecțioase ridică probleme reînnoite. Suntem amenințați de apariția unor noi boli, cum ar fi SARS, hepatita C și infecția cu virusul Ebola, și de reapariția unor inamici vechi, cum ar fi tuberculoza, holera, ciurma și infecția cu *Streptococcus pyogenes*. Cercetătorii dedicați studiului bolilor infecțioase au fost, probabil, mai surprinși decât oricine altcineva de aceste evoluții. Cei

care au cunoștințe legate de agenții patogeni sunt conștienți de adaptabilitatea și de diversitatea lor incredibilă. Pe cât de ingenioasă și de succes, până în prezent, din punctul de vedere al abordărilor terapeutice, capacitatea noastră de a dezvolta metode de combatere a agenților infecțioși nu a corespuns numărului vast de strategii utilizate de marea de microbi care ne înconjoară. Numărul lor absolut și ritmul în care pot evolua sunt descurajatoare. Mai mult decât atât, schimbările de mediu, călătoriile rapide la nivel mondial, mișcările populației și medicina în sine – prin utilizarea de antibiotice și de agenți imunosupresori –, toate cresc impactul bolilor infecțioase. Cu toate că se vor crea noi vaccinuri și antibiotice, se vor îmbunătăți comunicarea la nivel mondial și noile modalități de tratare și prevenire a infecției, microbii patogeni vor continua să dezvolte noi strategii proprii, prezentându-ni-se cu provocări dinamice, fără sfârșit.

## CAPITOLUL 2

# MECANISMELE MOLECULARE ALE PATOGENEZEI MICROBIENE



Gerald B. Pier

Pe parcursul ultimelor patru decenii, studiile moleculare ale patogenezei microorganismelor au condus la o explozie de informații cu privire la diferitele particule microbiene și legate de gazdă care contribuie la procesele infecțioase și de apariție a bolilor. Aceste procese pot fi clasificate în mai multe etape: conflictul microbial cu gazda și pătrunderea în interiorul acesteia; dezvoltarea microbială după invazie; evitarea apărării înăscute a gazdei; invazia tisulară și tropismul; leziunile tisulare; și transmiterea către o nouă gazdă. Virulența este măsura capacității unui microorganism de a provoca o boală și este o funcție a factorilor patogeni elaborați de microbi. Acești factori promovează colonizarea (simpla prezență a microbilor potențial patogeni în sau pe o gazdă), infecția (atașarea și creșterea agenților patogeni și evitarea apărării gazdei) și boala (de multe ori, dar nu întotdeauna, ca rezultat al activității toxinelor secretate sau al metaboliților toxici). În plus, răspunsul inflamator al gazdei la infecție contribuie, în mare măsură, la evoluția bolii și la semnele și simptomele sale clinice concomitente.

### CĂILE DE PĂTRUNDERE ȘI DE ADERARE MICROBIANĂ

#### Locuri de pătrundere

Un agent patogen microbial potențial poate pătrunde prin orice porțiune a unui organism gazdă. În general, tipul de boală produs de un anumit microb este adesea o consecință directă a traseului său de intrare în organism. Cele mai comune site-uri de intrare sunt mucoasele (tracturile respirator, digestiv și urogenital) și pielea. Ingerarea, inhalarea și contactul sexual sunt căi tipice de pătrundere microbială. Alte locuri de intrare includ zonele de leziune ale pielii (tăieturi, mușcături, arsuri, traumatisme), concomitent cu injectarea, pe căi naturale (respectiv prin intermediul vectorilor) sau artificiale (adică leziuni produse de ace). Câțiva agenți patogeni, cum ar fi speciile de *Schistosoma*, pot penetra pielea intactă. Conjunctiva poate fi un loc de intrare pentru agenții patogeni ai ochiului care, ocazional, pornind din acel punct, se răspândesc sistemic.

Pătrunderea microbiană se bazează, de obicei, pe prezența unor factori specifici necesari pentru persistența și dezvoltarea într-un țesut. Răspândirea fecal-orală, prin tractul digestiv, necesită un profil biologic compatibil cu supraviețuirea în mediile variate ale tractului gastrointestinal (incluzând pH-ul scăzut al stomacului și conținutul biliar ridicat al intestinului), precum și în alimentele sau în apa contaminată din exteriorul gazdei. Microorganismele care ajung să pătrundă prin tractul respirator subzistă în micile picături umede produse în timpul strănutului și al tusei. Patogenii care intră pe căi venerice adesea supraviețuiesc cel mai bine în mediul umed și cald al mucoasei urogenitale și au o gamă restrânsă de gazde (de exemplu, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* și HIV).

Biologia microbilor care intră prin piele este foarte variată. Unele dintre aceste microorganisme pot supraviețui într-o gamă largă de medii, cum ar fi glandele salivare sau tractul digestiv al vectorilor artropode, gurile animalelor mai mari, solul și apa. O biologie complexă permite protozoarelor parazite, precum *Plasmodium*, *Leishmania* și speciile de *Trypanosoma*, să sufere modificări morfogenice, care permit transmiterea organismului la gazde mamifere, în timpul hrănirii cu sânge a insectelor. Plasmodiile sunt injectate ca sporozoiți infecțioși, din glandele salivare, în timpul hrănirii țăntarului. Paraziții *Leishmania* sunt regurgitați ca promastigote din tractul digestiv al muștelor de nisip și injectați într-o gazdă susceptibilă. *Trypanosoma* sunt mai întâi ingerați de la gazdele infectate de gândacii *Reduviidae*; ulterior, agenții patogeni se multiplică în tractul gastrointestinal al insectelor și sunt eliberați prin fecale, pe pielea gazdei, în timpul hrănirii ulterioare. Cei mai mulți microbi care sunt depuși direct pe pielea intactă ajung să moară, deoarece supraviețuirea pe piele sau în foliculii de păr necesită rezistența la acizi grași, la un pH scăzut și față de alți factori antimicrobieni situați pe piele. Odată ce este deteriorată (și, în special, în cazul în care devine necrotică), pielea poate fi un portal important de intrare și de creștere pentru agenții patogeni și de elaborare a produselor lor toxice. Infecțiile arsurilor și tetanosul sunt exemple evidente. După producerea mușcăturilor de animale, agenții patogeni prezenți în saliva acestora au acces la țesuturile victimei, prin pielea deteriorată. Rabia este paradigma pentru acest proces patogen; virusul rabiei se dezvoltă în celulele musculare striate de la locul de inoculare.

### Aderența microbiană

Odată prezenți pe sau în interiorul unei gazde, cei mai mulți microbi trebuie să se ancoreze de un țesut sau de un factor tisular; posibilele excepții sunt microorganismele care intră direct în fluxul sanguin și se multiplică acolo. Liganzii specifici sau adezinele pentru receptorii gazdă constituie un segment major de studiu din domeniul patogenezei microbiene. Adezinele cuprind o gamă largă de structuri de suprafață care nu numai că ancorează microbii de un țesut, ci, acolo unde este cazul, și facilitează penetrarea celulară și, de asemenea, provoacă răspunsurile gazdei, critice pentru procesul patogen (tabelul 2-1). Cei mai mulți microbi produc multiple adezine specifice pentru receptorii multipli ai gazdei. Adesea aceste adezine sunt redundante, prezintă o variabilitate serologică și acționează aditiv sau sinergic cu alți factori microbieni, pentru a promova fixarea microbiană de țesuturile gazdă. În plus, unii microbi adsorb proteinele gazdă pe suprafața lor și utilizează receptorul proteic natural al gazdei pentru legarea microbiană și penetrarea celulelor țintă.

### Adezinele virale

Toți agenții patogeni virali trebuie să se lege de celulele gazdă, să pătrundă în interiorul lor și să se reproducă în cadrul acestora. Proteinele virale de acoperire servesc ca liganzi pentru penetrarea celulară și poate fi nevoie de mai mult de o interacțiune ligand-receptor; de exemplu, HIV utilizează învelișul său glicoproteic (gp) 120 pentru a intra în celulele gazdă, prin legarea atât de CD4, cât și de unul dintre cei doi receptori pentru chemokine (desemnate CCR5 și CXCR4). În mod similar, glicoproteina H a virusului rujeolei se leagă atât de CD46, cât și de proteinele moesin cu rol în organizarea membranei de pe celulele gazdă. Proteinele gB și gC situate pe virusul herpes simplex se leagă de heparan sulfat, cu toate că această adeziune nu este esențială pentru intrare, ci mai degrabă servește concentrării virionilor aproape de suprafața celulei; această etapă este urmată de atașarea de celulele mamiferelor, mediată de proteina virală gD, cu formarea ulterioară a unui homotrimer de proteine virale gB sau a unui heterodimer de proteine virale gH și gL, care permite fuzionarea învelișului viral cu membrana celulei gazdă. Pentru a pătrunde, virusul herpes simplex poate utiliza un număr de receptori eucariotici de suprafață celulară, incluzând mediatorul de intrare al virusului herpetic (legat de receptorul factorului de necroză tumorală), membrii superfamiliei imunoglobulinelor, proteinele nectin-1 și nectin-2 și heparan sulfatul modificat.

### Adezinele bacteriene

Printre adezinele microbiene studiate mai în detaliu sunt pili și flagelii bacterieni (fig. 2-1). Pili sau *fimbriile* sunt folosite frecvent de bacteriile Gram-negative pentru atașarea de celulele și țesuturile gazdă; studiile recente au identificat factori similari produși de organismele Gram-pozitive, cum ar fi streptococi de grup B. Pe imaginile obținute cu ajutorul microscopului electronic, aceste proiecții asemănătoare firelor de păr (până la câteva sute per celulă) pot fi limitate la un capăt al microorganismului (pili polari) sau distribuite mai uniform pe întreaga suprafață. O celulă individuală poate avea pili cu funcții variate. Majoritatea pililor sunt alcătuiți dintr-o subunitate proteică pilară majoră (greutate moleculară 17.000-30.000) care, pentru a forma pili, polimerizează. Multe tulpini de *Escherichia coli* izolate din tractul urinar infectat exprimă pili de legare de manoză de tip 1, care se leagă de glicoproteinele membranare integrale, numite *uropalakine*, și care acoperă celulele din epiteliul vezicii urinare, sunt inhibitate de D-manoză. Alte tulpini produc Pap (pielonefrită asociată) sau adezină pilială P, care mediază legarea reziduurilor de digalactoză (gal-gal) de pe globozidele caracteristice grupelor sanguine umane P. Ambele tipuri de pili au proteine localizate la vârful unităților pilare principale, care sunt esențiale pentru specificitatea de legare a întregii unități pilare. Cu toate că imunizarea cu tipul de proteină care leagă manoză (FimH) pililor de tip 1 previne infecțiile vezicale experimentale cu *E. coli* la șoareci și maimuțe, un studiu uman cu acest vaccin nu a avut succes. Celulele de *E. coli*, care cauzează boala diareică, exprimă receptori pilus-like față de enterocitele intestinului subțire, împreună cu alți receptori denumiți *factori de colonizare*.

Tipul IV de pili, un tip comun de pili întâlniți la speciile de *Neisseria*, la speciile de *Moraxella*, *Vibrio cholerae*, *Legionella pneumophila*, *Salmonella enterica* serotip Typhi, *E. coli* enteropatogenic și *Pseudomonas aeruginosa*, mediază aderența