

ACTUALITĂȚI ETIOPATOGENICE ÎN ENTEROCOLITELE ACUTE LA COPIL

Prof. Dr. D. Moraru¹, Prof. Dr. Evelina Moraru²

¹Clinica III Pediatrie Iași – Gastroenterologie, ²Clinica II Pediatrie Iași

REZUMAT

Referatul trece în revistă datele recente privind etiologia și patogenia enterocolitelor acute la copil. Sunt prezentate cauzele diareei acute, în special cauzele diareei infecțioase și factorii legați de gazdă și cei legați de germen, în special căile de comunicare a germeilor cu celula gazdă. Apoi sunt prezentate mecanismele generale în diareea acută (diareea toxigenică, invazivă, osmotică și inflamatorie) ca și mecanismele specifice în diareea bacteriană, virală și parazită.

Cuvinte cheie: Enterocolite acute; etiopatogenie; copil

ABSTRACT

Recent data on etiology and pathogeny in acute enterocolitis in children

The paper reviews the recent data on etiology and pathogeny of acute enterocolitis in children. There are presented the causes of acute diarrhea, especially those of infections diarrhea and factors depending on host and those bond to germ, mainly the way of germs action on host-cell. Then the general mechanisms of acute diarrhea are presented (toxicogenic, invasive, osmotic and inflammatory), and also the specific mechanisms in bacterial, viral and parasitic diarrhea.

Key words: Acute enterolitis; recent data on etiology and pathogeny; children

Diareea acută se definește ca o creștere de volum a scaunelor – peste valoarea normală de aproximativ 10 ml/kg/zi, consecința unei diminuări a absorbției nete a apei și electroliților din lumenul intestinal la care se adaugă creșterea frecvenței mișcărilor intestinale între 4-5 până la 20 ori pe zi.

Creșterea de volum a scaunelor apare când volumul de apă care ajunge în colon depășește capacitățile de reabsorbție ale acestuia.

I. ETIOLOGIE

Debutul brutal al diareei poate fi determinat de cauze multiple. Cauzele cunoscute de diaree acută în ordinea frecvenței sunt:

- Infecțioase
 - infecții enterice (incluzând intoxicația alimentară)
 - infecții extra-intestinale
- Induse de medicamente
 - diaree asociată antibioticelor
 - diaree indusă de alte medicamente
- Alergii alimentare
 - alergia la proteinele laptelui de vacă (IPLV)
 - alergia la proteinele din soia
 - alergia alimentară multiplă
- Tulburări ale proceselor de digestie și absorbție
 - deficiența în sucrază – isomaltază
 - hipolactazia cu debut tardiv „tip adult“
- Deficiența în vitamine și deficiența în zinc
- Ingestia de metale grele – Cu, Fier

1. Diareile infecțioase

Infecțiile intestinale sunt de departe cele mai frecvente cauze de diaree. Foarte mulți agenți patogeni pot fi responsabili de diaree infecțioasă.

Principalii agenți cunoscuți care determină diaree acută infecțioasă la copii sunt (20):

Frecvența aproximativă în țări dezvoltate %

A. Virusuri

- Rotavirus25-40
- Calicivirus..... 1-20
- Astrovirus 4-9
- Adenovirus tip enteric 2-4
- Virus Norwalk-like ?

B. Bacterii

- *C. jejuni*..... 6-8
- *Salmonella* 3-7
- *Esch. Coli* 3-5
 - Enterotoxigenic
 - Enteropatogenic
 - Enteroagregant
 - Enteroinvaziv
 - Enterohemoragic
 - Aderent difuz
- *Shigella* 1-3
- *Y. enterocolitica* 0-3
- *Clostridium difficile* 1-2
- *Vibrio parahemoliticus* 0-2
- *Vibrio cholerae* – 01 –
- *Vibrio cholerae* non 01 ?
- *Aeromonas hydrophila* 0-2

C. Paraziți

- *Cryptosporidium* 1-3
- *Giardia lamblia* 1-3

Un studiu european pe durată de 1 an identifică 61,6% agenți patogeni – variabili după teritoriu, bacteriile fiind cele mai frecvente în primele luni de viață și la vârsta școlară, iar rotavirusul este o cauză frecventă cu un vârf între 4-24 luni (17) (tabelul 1).

2. Diaree indusă de medicamente

Multe medicamente, în special antibioticele, pot induce diaree acută, ca efect secundar. Diareea la antibiotice poate fi sau nu legată de *Cl. difficile*. La copii, majoritatea episoadelor de diaree secundară la antibiotice nu este legată de *Cl. difficile*.

3. Diareea prin alergie alimentară

Incidența acestora a crescut în ultimele decade. Aproximativ 3% dintre sugari sunt afectați de alergie alimentară și îndeosebi intoleranță la proteinele laptelui de vacă (IPLV). IPLV trebuie luată în considerație în diagnosticul diferențial al diareii acute, când diareea nu se rezolvă în 10-14 zile.

Deși tulburările de digestie și absorbție sunt mai frecvent considerate cauze de diaree cronică sau sindroame de malabsorbție, acestea pot fi confundate cu diareea acută. Diareea acută poate fi expresia simptomelor precoce ale sindromului cronic de malabsorbție. Celelalte cauze sunt mult mai rare.

II. FACTORII IMPLICAȚI ÎN MECANISMELE DIAREEI ACUTE

Apariția unei diaree depinde de:

- Factori legați de organismul gazdă-țintă
- Factori legați de agentul patogen

Mecanismele diareei studiază interacțiunea dintre germeni (sau toxinele lor) și mucoasa intestinală (4).

1. Factorii legați de organismul gazdă

Bariera de mucoasă

Lumenul intestinal este mărginit de o *barieră de mucoasă* care se opune pătrunderii antigenelor, microorganismelor și toxinelor.

Tabelul 1

Germenii mai frecvent întâlniți în diareea acută înainte și după vârsta de 5 ani

Germenii mai frecvenți înainte de 5 ani	Germenii mai puțin frecvenți
Rotavirus (4-24 luni)	Virus Norwalk
Shigella (6 luni - 10 ani)	Shigelle (înainte de 6 luni)
Campylobacter	Clostridium difficile
E. coli enterotoxigen	
E. coli enterohemoragic	
E. coli enteropatogen	
Aeromonas (< 3 ani)	
Giardia	

Epiteliul intestinal are o structură polarizată care îi permite să funcționeze ca o barieră care separă două medii, precum și de a transporta molecule sau lichide dintr-un compartiment în altul. Continuitatea barierei este asigurată de contactul strâns între celule care sunt de asemenea locuri de trecere reprezentate de complexe joncționale sau joncțiunile strânse (denumite *zona ocludens* – ZO). Această zonă este situată la partea apicală a două enterocite și cuprinde de jos în sus: joncțiunea strânsă propriu-zisă, o secțiune intermediară care conține un filament de actină-miozină și apoi desmozomul.

Aceste regiuni sunt locuri de trecere perfect controlate: etanșeitățile mucoasei este întărită printr-un strat de mucus (*glicocalix*) care acoperă enterocitele; cu toate acestea, bariera prezintă puncte slabe unde stratul mucos este întrerupt, reprezentate de structurile limfoide: plăcile Payer și nodulii solitari. Aceste zone conțin celule M (17), care reprezintă o poartă de intrare.

Apariția diareei presupune existența unei alterări funcționale a mucoasei care provoacă o modificare a fluxului hidro-electrolitic și/sau o alterare fizică care ajunge la distrucția epitelului intestinal (2).

Bariera de mucoasă se compune din următoarele elemente:

- Elemente ne-imunologice:
 - Aciditatea gastrică
 - Enzime gastrice (pepsina)
 - Enzime pancreatice
 - Activitate peristaltică intestinală
 - Mucus
 - Citokine
- Elemente imunologice
 - Limfocite T intraepiteliale (CD8)
 - Limfocite T – *lamina propria* (CD 4)
 - Limfocite B
 - Formațiuni limfoide ale intestinului (GALT)
 - IgA secretorii
 - IgE

1.1. Bariera de mucoasă ne-imunologică

• *Aciditatea gastrică*. Este un obstacol important în colonizarea intestinului subțire cu germeni Gram pozitivi. În lumenul intestinal acțiunea pH gastric este completată de acțiunea caustică care realizează un veritabil „șoc chimic“.

• *Enzimele proteolitice pancreatice*. Acestea degradează constituenții de suprafață ai germenilor și toxinelor, diminuând posibilitățile de fixare și penetrare în membrana enterocitară (21).

• *Peristaltismul intestinal*. Agentul infectant la nivelul mucoasei induce o accelerare a peristaltismului care diminuează timpul de contact cu mucoasa. Normal, intestinul subțire, în afara prânzurilor este ani-

mat de o activitate motorie ciclică denumită *complex motor migrant*, iar în caz de proces infecțios intestinul prin acțiunea toxinelor bacteriene apare o activitate motorie rapidă de contracții circulare care parcurg rapid întreg tubul digestiv denumite *complexul de migrație a potențialului de acțiune (CMPA)*, care se opune multiplicării germenilor prin evacuarea rapidă a conținutului lumenului intestinal.

Toxinele intervin prin intermediul unei substanțe fosfolipidice – eliberată de celulele inflamatorii – PAF (*Platelet Activating Factor*) care acționează asupra mușchiului intestinal fie direct, fie prin intermediul prostaglandinelor și radicalilor liberi (18). Acizii biliari deconjuțați de către toxinele bacteriene stimulează activitatea motorie, iar acizii grași neabsorbabili sunt degradați de bacterii în acid ricinoleic care va determina apariția complexelor motorii rapide.

- *Mucusul intestinal*. Mucusul este prima linie de apărare a mucoasei intestinale. Stratul de mucus de pe suprafața microvilozitară contribuie la apărarea mucoasei contra adeziunii și penetrării toxinelor, bacteriilor și antigenelor. Grosimea și compoziția stratului de mucus poate fi influențată de agentul infecțios și sistemul imunitar.

Stratul de mucus are următoarele funcții:

- bariera fizico-chimică contra difuziunii microorganismelor
- bariera anionică împotriva penetrării germenilor prin bogăția sa în radicali sialați și sulfați electronegativi
- bariera antibacteriană (slabă) prin lizozim (figura 1)

Principalele proprietăți ale mucusului sunt:

- adeziune la suprafața epitelială datorită legăturilor stabilite între mucoglicoproteine și lipidele membranei celulare;
- vâscozitate variabilă datorită capacităților sale gelifiante dependente de concentrația în mucine;

- hidrofobicitate care permite de a crește stabilitatea și rezistența la agresori;
- permeabilitate selectivă care depinde de încărcarea, talia și capacitatea de a se deplasa a moleculelor și microorganismelor;
- rezistență la proteoliză care protejează mucoasa digestivă de enzimele intraluminale;
- putere antiinfecțioasă datorită IgA și florei saprofite asociate (14).

• *Adeziunea germenului la enterocit*

Puterea patogenică a germenilor se exprimă după fixarea lor pe enterocit. Fixarea permite supraviețuirea germenilor și eliberarea toxinelor la contactul cu enterocitul (1). Odată fixate pe enterocit, unele bacterii se multiplică activ și se înconjoară de țesut fibros, marcând colonizarea suprafeței mucoasei cu germeni (*E. coli*).

1.2. Bariera de mucoasă imunologică

Mucoasa intestinală este locul principal de expunere al sistemului imunitar la antigenele din mediu și locul principal de penetrare al agenților infecțioși în organism (12). Mecanismele imunitare de apărare sunt celulare și umorale.

Intestinul conține cea mai puternică concentrare de celule imunologic competente din organism, regrupate în foliculi limfoizi, bogați în limfocite B, iar atmosfera perifoliculară în limfocite T. Foliculii sunt acoperiți de un epiteliu specializat care conține 5-10% din celulele enterocitare denumite celule M. Celulele M joacă un rol major în transmiterea informației antigenice la structurile imunitare subiacente, fiind capabile de a transporta macromolecule sau microorganisme până la țesutul limfoid subiacent fără degradare.

Celulele M reprezintă o poartă de intrare, care se comportă ca niște pori, folosite de unii germeni patogeni pentru a străpunge bariera epitelială legată astfel de capacitatea lor de invazie (17).

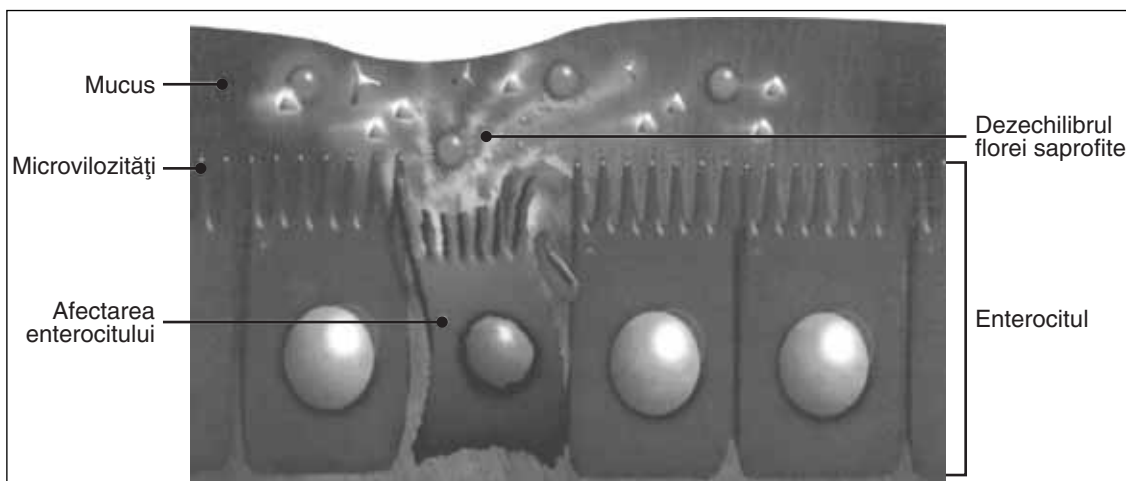


Figura 1
Rolul mucusului și al florei saprofite

În submucoasă antigenul poate fi fagocitat direct de o celulă limfoidă sau absorbit de macrofage sau de celulele dendritice.

Celula M, enterocitul, macrofagul și celulele dendritice își combină acțiunea lor în prezentarea antigenului la celulele imunologic competente.

Diferențierea limfocitelor B ajunge la formarea de plasmocite orientate către producția de IgG, IgM și îndeosebi IgA.

IgAs inhibă absorbția microorganismelor, antigenelor și toxinelor formând complexe imune care rămân în lumenul intestinal sau care sunt sechestrate în mucus și astfel IgAs împiedică absorbția lor. Se poate concluziona că bariera intestinală este un ansamblu complex de elemente specifice și nespecifice contra agenților infecțioși. Acest ansamblu de elemente se ordonează în jurul enterocitului, care ocupă o poziție centrală, cu scopul de a salva integritatea sa.

2. Factori legați de germene

Microorganismul pentru a fi un agent patogen enteric trebuie să fie bun colonizator, să competiționeze cu nutrimentele și să fie capabil să comunice cu celulele eukariote țintă pentru a induce secreția de apă și electroliți (5).

2.1. Căile de control ale secreției și permeabilității enterocitului

Agenții patogeni trebuie să posede atribute înalt specializate pentru a-i face capabili să activeze una din căile intracelulare eukariote pentru a determina secreția intestinală. Această comunicare între bacteriile enterice și gazda intestinală este (tipic) activată prin elaborarea de enterotoxine care declanșează transducția semnalului celulei gazdă, ducând la secreția de apă și electroliți și în final la diaree. În aceste fenomene intervin căile de control ale secreției și permeabilității enterocitului. Fenomenele de control ale absorbției și secreției de apă și electroliți sunt reglate prin patru mecanisme sub dependența a 4 factori principali: AMPc, GMPc (acid guanozin monofosforic), calciu intracelular și proteinele citoscheletului (17).

În reglarea acestor semnale sunt implicați mai mulți modulatori fiziologici:

Calea AMP ciclic

- Polipeptidul vasointestinal (VIP)
- ATP
- Peptidul intestinal
- Secretina
- Bradikinina
- Produși ai căii ciclooxigenazei

Calea GMP ciclic

- Guanilina
- Oxidul nitric
- Peptidul natriuretic atrial

Calea Ca⁺⁺

- Acetil colina
- ATP
- Serotonina
- Substanța P
- Bradikinina
- Neurotensina
- Produsele căii lipooxigenazei
- Histamina

Calea Citoscheletului (nu se cunosc)

Celulele intestinale folosesc patru căi patologice diferite pentru a regla vectorii pentru ionii de transport: aceste căi de modulare microbiană a semnalelor eukariotice sunt (5):

Calea AMP ciclic

- Toxina holerică
- Enterotoxina *E. coli* termolabilă
- Enterotoxina *Salmonella*
- Enterotoxina *C. jejuni*
- Enterotoxina *P. aeruginosa*
- Enterotoxina *Shigella dysenteriae*

Calea GMP ciclic

- Enterotoxina *E. coli* termostabilă
- Enterotoxina *Y. enterocolitica*
- Enterotoxina *Klebsiella pneumoniae*
- Enterotoxina non 01 termostabilă a v. holeric
- Enterotoxina termostabilă cu *E. coli* enteroagregantă

Calea Ca²⁺

- Enterotoxina *Cl. difficile*
- Toxina *Bordetella pertussis*
- Enterotoxina *cryptosporidium*
- Hemolizina directă termostabilă a v. *parahemolyticus*

Calea rearanjării Citoscheletului

- Toxine citoletale a *C. jejuni*
- Toxina A a *Cl. difficile*
- *Zonula occludens toxin* (ZOT) a v. holeric

Nucleotidele ciclice (AMPc și GMPc) pot stimula secreția enterocitară prin 3 efecte: activează canalul principal de clor – CFTR (*Cystic fibrosis transmembrane conductor regulator*), cresc producția de calciu intracelular și acționează asupra proteinelor citoscheletului (17) (figura 2).

2.1.1. Calea AMP ciclic

Aceasta este prima cale studiată a celulelor eukariote care duce la secreția intestinală. Unii agenți folosesc calea AMPc și comunică cu celulele eukariote țintă prin familia enterotoxinelor termolabile – așa numite toxine A B (toxina holerică reprezintă arhetipul acestei familii de toxine).

Toxina holerică are două subunități A și B. Subunitatea A este clivată proteolitic și are o funcție enzi-

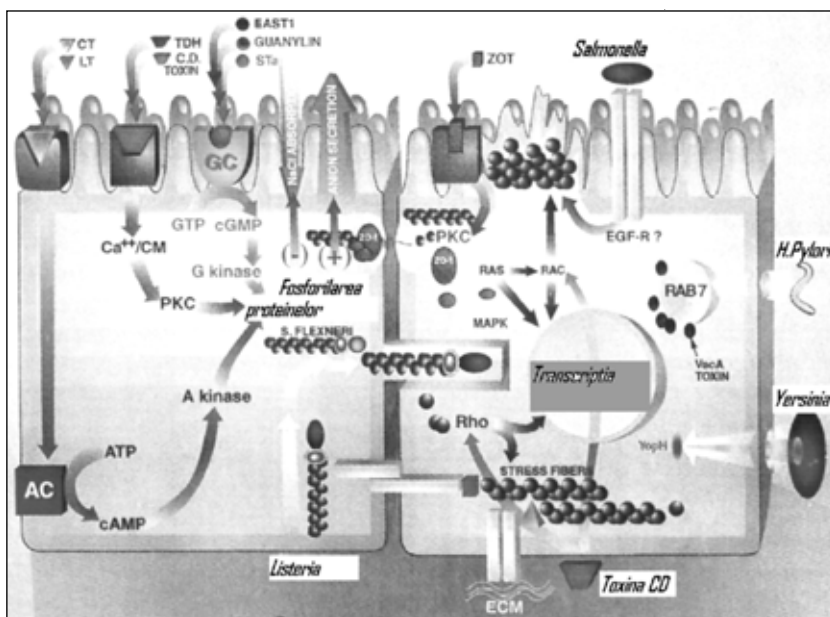


Figura 2

Semnale intracelulare enterocitare care duc la secreție intestinală. Patru căi principale sunt implicate în secreția intestinală de apă și electroliti: AMPc, GMPc, Calciul și Citoscheletul. Aceste căi sunt activate de unii agenți patogeni enterici, fie direct, fie prin eliberarea de produși enterotoxici. Abrevieri: CT = toxina holerică; LT = enterotoxina termolabilă; TDH = hemolizina direct termostabilă; CD = Clostridium difficile; EAST 1 = toxina 1 termostabilă a E. Coli enteroagregantă; Sta = toxina termostabilă. AC = adenilat ciclaza; GC = guanilat ciclaza; CM = calmodulina; PKC = protein kinaza C; ZOT = toxina zonula ocludens; EGF-r = receptor pentru factorul de creștere epidermal, ECM = matricea extracelulară; NAD = nicotinamid adenindinucleotid (Science, 1996, 271, 315-316, JPGN, 1998.vol. 26, nr. 5, 521-532).

matică intracelulară, iar subunitatea B servește pentru a lega holotoxina de receptorii celulelor eukariote. Receptorul toxinei holerice pe suprafața enterocitului este un gangliozid GM1.

Subunitatea A se clivează în peptidul A1 și A2. Peptidul A1 odată intrat în celulă activează adenilat ciclaza la membrana bazolaterală, unde este localizată enzima în celula epitelială intestinală (13) (figura 3).

Adenilat ciclaza activată induce formarea de AMPc care ulterior, activează proteinkinaza A, iar în final,

fosforilarea proteinelor membranare este responsabilă de modificările de transport ionic transepitelial induse de toxina holerică. Aceste modificări constau în diminuarea absorbției ClNa la nivelul vilozităților celulare și stimularea secreției de clor la nivelul criptelor celulare, activează canalul de clor (CFTR).

Natura proteinei țintă fosforilată de proteinkinază A este CFTR – canalul de clor. Sunt implicați în calea AMPc și alți germeni care elaborează enterotoxine specifice acestui mecanism ca: *Salmonella*, *C. jejuni*,

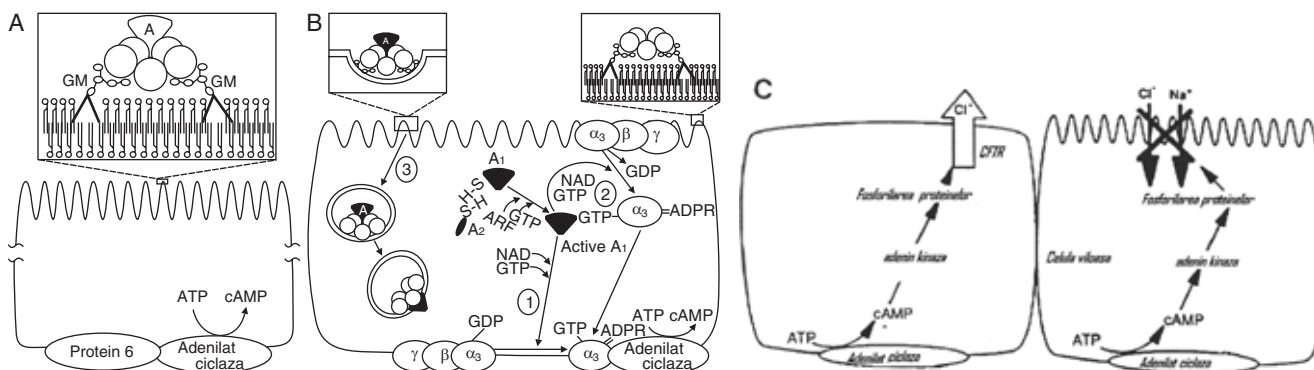


Figura 3

„A” și „B” Modul de acțiune al toxinei holerice (Field – N Engl J Med, 1989, 321, 879-883)

A. Adenilatciclaza localizată în membrana bazo-laterală a celulelor epitelului intestinal este reglată de proteinele G. Toxina holerică se leagă prin intermediul subunității pentamerice B de receptorul gangliozidic GM1 localizat în stratul dublu lipidic. B. Subunitatea A pătrunde în celulă, probabil prin endosom și este clivată proteolitic în peptide A1 și A2. A1 este activat și transferă un ribozom ADP la subunitatea A a proteinei Gs. Subunitatea ADP ribozilată α se disociază de alte subunități ale Gs α și activează adenilatciclaza urmată de creșterea concentrației de AMPc celular. Trei scenarii posibile au fost propuse pentru a explica intrarea toxinei și activarea adenilat ciclazei.

- **Posibilitatea 1.** Subunitatea A1 traversează membrana apicală, lăsând pentamerul B pe membrana apicală.
- **Posibilitatea 2.** Peptidul A1-ADP ribozilează o subunitate α în membrana apicală. Subunitatea α – ADP ribozilată traversează celula pentru a se atașa la adenilat ciclaza localizată în membrana bazo-laterală.
- **Posibilitatea 3.** Întreaga toxină intră în celule prin endosom, și subunitatea A traversează prin membrana endosomală. Peptidul AA – ADP ribozilează Gs α localizat în membrana bazo-laterală, posibil după fuziunea endosomului cu membrana plasmatică.

„C” AMPc crescut activează proteinkinaza A, ducând la fosforilarea proteică. Fosforilarea proteică duce la secreție crescută de Clor în celulele criptice prin canalul de Clor activat (CFTR) și la scăderea absorbției NaCl cuplat în celulele vilozitare (transportorii de NaCl sunt inhibați).

ADP = adenoindifosfat CT = toxina holerică; NAD = nicotinamid adenindinucleotid

care produce o toxină A-B, *E. coli enterotoxigen* cu subunitatea B a toxinei termolabile.

2.1.2. Calea GMP ciclic

E. coli enterotoxigenic elaborează o familie de enterotoxine termostabile (Sts) pe lângă cele termolabile. Enterotoxina termostabilă este un peptid care stimulează guanilat ciclaza determinând creșterea GMPc intracelular, iar acesta provoacă secreția de clor și în final diaree. Sunt și alți agenți patogeni enterici care secretă toxine *Sts* sau *Sts-like* toxine ca: *Enterotoxina Y. enterocolitica*, *Enterotoxina Klebsiella pneumoniae*, *Enterotoxina termostabilă a E. coli enteroagregant*.

Receptorul de suprafață epitelială (*Sts*) este diferit de receptorul toxinei holerice (*CT*) sau al toxinei termolabile și este similar cu activitatea guanilat ciclazei. Celulele epiteliale ale vilozităților ileale au de două ori mai mulți receptori pentru endotoxină ca celulele criptice.

2.1.3. Calea calciului

Unele toxine ca toxina *Cl. difficile*, toxina *Cryptosporidium* și toxina vacuolizantă a *H. pylori* par să acționeze prin intermediul calciului. Calciul intracelular este un reglator major al transportului electroliților și este implicat direct sau indirect în reglarea transportului activ al electroliților atât în intestinul subțire cât și în cel gros.

În aproape toate studiile privind enterocitul, o creștere a calciului (Ca^{++}) are următoarele efecte asupra transportului ionic:

- inhibă absorbția de Na și Cl
- stimulează secreția de anioni
- modulează conductanța K a membranei bazolaterale sau apicale

Deci creșterea calciului intracelular stimulează proteinele transportoare de ioni și secreția activă a CFTR și modulează permeabilitatea intestinală prin acțiunea sa asupra joncțiunilor strânse, așa cum reiese din figura 2.

Toate acestea determină o acumulare de lichid intraluminal, ceva mai puțin ca la calea AMPc. Calciul poate de asemenea activa „Ca – binding protein” (*calmodulina*), care la rândul ei activează *protein kinase* dependente de *calmodulină* și probabil anumite proteine de transport ale membranei plasmatică. Acest mecanism legat de calciu a fost demonstrat de Raimondi la *Vibrio parahaemolyticus* privind efectul enterotoxic al hemolizinei directe termostabile (TDH).

2.1.4. Calea rearanjării citoscheletice

Un număr mare de toxine acționează prin afectarea citoscheletului celulei gazdă ca: toxina A și B a *Cl. difficile*, toxina *Cl. sordelli*, toxina C2 și C3 a *Cl. botulinic*, *Zonula Ocludens Toxin* (ZOT) a *v. holeris*.

Proteinele citoscheletului asigură rigiditatea citoplasmei prin microfilamente (keratina și actina) și fixarea la nivelul joncțiunilor strânse. Menținerea structurii cilindrice a enterocitelor și polaritatea lor sunt garantul funcționării normale a altor mecanisme (17).

Citoscheletul enterocitelor este important pentru menținerea polarității și structurii celulelor epiteliale. Prin corpul enterocitelor sunt numeroase filamente de actină și keratină care realizează o infrastructură pentru enterocite cu scopul de a menține polaritatea lor și configurația columnară.

Recent s-a arătat că modificările în aranjamentul citoscheletic sunt asociate cu modificări funcționale ale epiteliului intestinal. Citoscheletul este incomplet definit, dar calea rearanjării citoscheletice rămâne un limbaj fascinant între agenții patogeni enterici și enterocite.

Trei concepte sunt exprimate de microorganisme prin acest limbaj:

- Invazia
- Răspândirea
- Modularea permeabilității intestinale

Invazia. Yersinia și *Salmonella* reprezintă 2 exemple tipice de microorganisme care au capacitatea de a folosi calea rearanjării citoscheletice, care în final duce la invazie. *Yersinia* comunică cu citoscheletul gazdei prin receptorii de suprafață – *integrina B1*, iar germenele interacționează ulterior cu celula gazdă și pătrunde în ea. Moleculile efectoare sunt cunoscute ca *yersinia outer membrane proteins* (yops).

Ruperea membranei, rearanjarea citoscheletică și fluxul de calciu intracelular survin ca o parte a răspunsului celular global la mitogene, oncogene și factori de creștere. Infecția cu *Salmonella typhimurium* este însoțită de o activare a receptorului pentru factorul de creștere epidermal și de o creștere a calciului intracelular și de rearanjare citoscheletică. Acestea sugerează că *S. tiphy* poate stimula mai multe semnale ale căii de transducție pentru a intra în celulă.

Răspândirea. Shigella flexneri invadează mucoasa intestinală prin celulele M. La 15 minute de la intrarea în celula epitelială, bacteria scapă din vacuola fagocitară și intră în citoplasma celulei gazdă, iar cu ajutorul actinei se mișcă în citoplasmă, folosind și alte elemente citoscheletice. Pentru a se răspândi de la o celulă la alta bacteria formează protruții ca un deget din suprafața celulei infectate, fiind trasă de coada actinei. Vârful protruziei pătrunde în celula vecină lizând membrana. Se poate spune că *Shigella flexneri* folosește citoscheletul gazdei pentru scopurile proprii, pentru a supraviețui intracelular și ulterior pentru a induce diaree, așa cum reiese din figura 2.

Modularea permeabilității intestinale. S-a dovedit că joncțiunile fine joacă un rol major în reglarea

permeabilității epiteliale, influențând curentul paracelular de lichid și soluții. Descoperirea ZOT (*Zonula Occludens Toxin*), o proteină eliberată de *V. cholerae* aruncă o lumină asupra mecanismelor implicate în reglarea permeabilității joncțiunilor fine, crescând permeabilitatea intestinului subțire prin afectarea structurii acestor joncțiuni.

ZOT activează cascada de evenimente complexe intracelulare care reglează permeabilitatea celulară. ZOT induce polimerizarea filamentelor de actină prin intermediul proteinkinazei, filamente care reglează căile paracelulare (figura 4).

2.2. Factori moleculari de virulență a agenților patogeni

Agenții patogeni dispun de una sau mai multe proprietăți care le permit de a „dialoga” cu celulele intestinale și de a perturba mecanismul lor sau de a invade și forța bariera mucoasă. Aceste capacități sunt în număr de patru: adeziune, multiplicare (colonizare), secreție de toxine și invazie.

Aceste aptitudini sunt codate de determinanți antigenici care sunt transferabili prin conjugare, transducție sau transpoziție.

- **Adeziunea.** Capacitatea de aderență a unei bacterii este legată de microfibrile (*fimbrii*) sau de un flagel. Contactul cu celulele induce producția de ligandii bacterieni care sunt adevărate care favorizează atașarea.
- **Secreția.** Aptitudinea de a secreta toxina este foarte răspândită la agenții patogeni. Toxinele sunt regrupate în patru clase principale: enterotoxine, toxine care alterează citoscheletul (ZOT), citotoxine și toxine cu tropism nervos.
- **Invazia.** Capacitatea de invazie este legată în special de utilizarea celulei M ca poartă de intrare. Odată străpunsă bariera de mucoasă, agenții bacterieni acționează în două feluri: unii rămân localizați la nivelul mucoasei intestinale – *Campylo-*

bacter jejuni, *Shigella*, *E. coli* enteroinvaziv, iar alții ca *Salmonella* sau *Yersinia enterocolitica* utilizează celulele fagocitare sau dendritice pentru a se răspândi și însămânța la distanță (17).

III. MECANISME GENERALE ÎN DIAREEA ACUTĂ

Principalele mecanisme sunt:

- Mecanismul care interesează procesul secretor – Diaree toxigenică secretorie
- Mecanismul legat de leziunile suprafeței absorbitive – Diaree invazivă
- Mecanismul care interesează procesul osmotic și de transport ionic prin mucoasa intestinală – Diaree osmotică
- Mecanismul realizat prin inflamația mucoasei intestinale și fenomenele motorii

1. Mecanismul care interesează procesul secretor (Diaree toxigenică secretorie)

Diminuarea absorbției de apă se poate datora:

- diminuării fluxului de apă din lumen către mediul extracelular sau
- stimulării proceselor secretoare de apă și electroliti ale mucoasei

Enterotoxinele secretate de unele microorganisme aderă la enterocit, pătrund în citoplasmă și activează adenilat sau guanilat ciclaza membranară care duce la creșterea AMPc sau GMPc. Aceste nucleotide ciclice (AMPc, GMPc) stimulează activitatea transportorilor de ioni (CFTR – canal major pentru trecerea clorului).

Prototipul este toxina holerică, care alterează transporturile ionice la membrana apicală, stimulând producția AMPc și activarea CFTR, fenomen care duce la ieșirea masivă a Cl și se opune intrării ClNa în celule. La acest proces se adaugă modificări ale canalelor de calciu intracelular prin activarea proteinkinazelor.

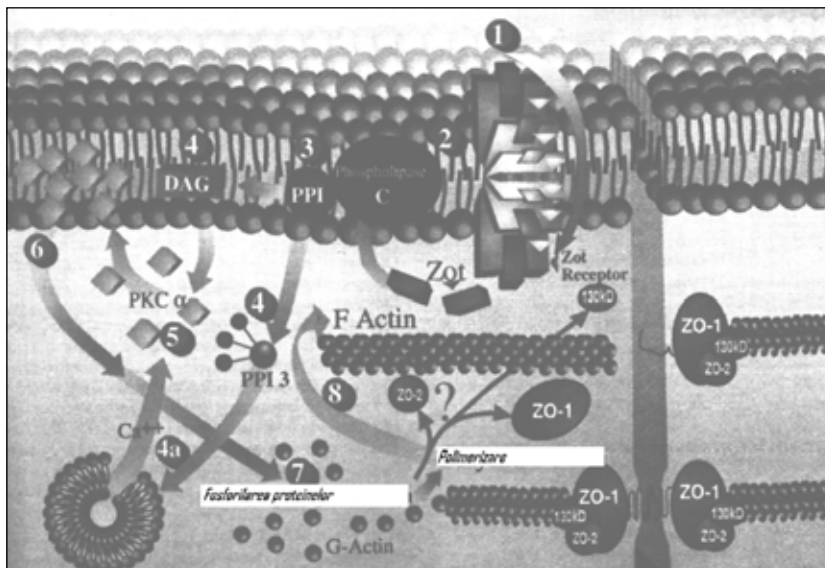


Figura 4

Semnalele intracelulare ZOT (zonula occludens toxin) care duc la deschiderea joncțiunilor fine intestinale. ZOT interacționează cu un receptor specific de suprafață (1) a cărei distribuție în intestin variază. Proteina este apoi internalizată și activează fosfolipaza C (2) care hidrolizează fosfatidil inositolul (3) eliberează inositol 1,4,5 – trifosfat (PPI – 3) și diacilglicerol (4). Proteinkinaza α este apoi activată (5) fie direct prin diacilglicerol (4) sau prin eliberarea calciului intracelular (prin PPI3) (4a). Proteinkinaza C – α catalizează fosforilarea proteinelor țintă, cu polimerizarea ulterioară a actinei G solubilă în actină F (7). Această polimerizare determină rearanjarea filamentelor de actină și apoi îndepărtarea proteinelor (incluzând ZO 1) de pe complexul joncțional (8). Ca rezultat, joncțiunile fine intestinale devin permeabile. (Fasano A. – Gastroenterology 1997, 112; 839-46, JPGN. 1998 vol. 26, 5; 521-532)

Rezultă creșterea secreției active de apă și electroliți prin celulele criptice epiteliale și diminuează absorbția lor la nivelul vârfurilor celulelor vilozitare având ca rezultat final diareea hidrică (figura 5).

Procesele secretorii sunt favorizate și de fenomenele inflamatorii din cursul diareei după stimularea limfocitului T; de exemplu kininele eliberate în cursul inflamației ar putea crește secreția hidroclorată intestinală; (9), fenomen provocat și de activarea fosfolipazelor precum și de eliberarea unor prostaglandine și leucotriene

În condiții fiziologice normale, rata absorbției intestinale subțire este mai mare ca rata secreției. Procesul de absorbție netă este redus prin două căi: inhibiția absorbției și stimularea secreției, iar diareea cel mai frecvent rezultă din combinarea celor două mecanisme.

Diareea secretorie are trei caracteristici:

- nu există o gaură osmotică pozitivă, osmolaritatea scaunelor este egală cu constituenții ionici (osmolaritatea scaunului = $[(Na^+ + K^+) \times 2]$);
- ingestia de alimente nu afectează volumul scaunelor;

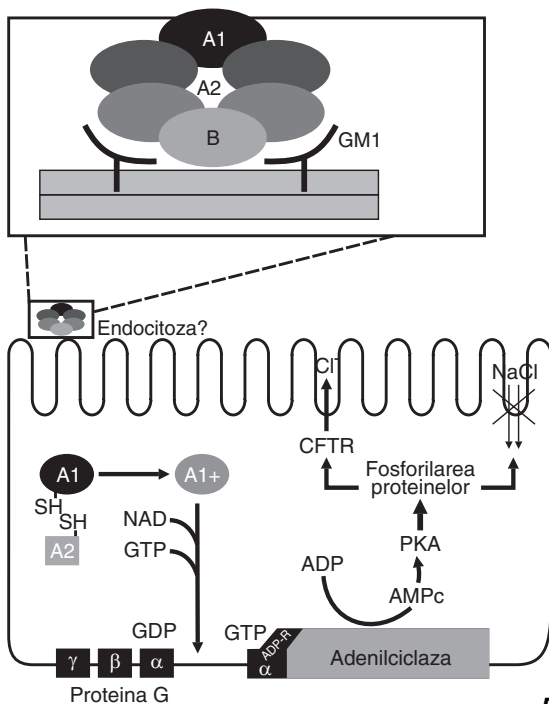


Figura 5

Modul de acțiune al toxinei holerice – (Kapper By. Morrison. Levine MM – Clin Microbiol Rev, 1995, 8: 48-86)

1. Toxina holerică cuprinde subunitatea B care se fixează pe receptorul sau și subunitatea A absorbită în celulă prin endocitoză.
2. După translocarea prin membrana apicală a enterocitului prin hidroliză se eliberează subunitatea A1 activată.
3. Subunitatea A1 activată la rândul ei activează proteina G în citoplasmă.
4. Proteina G activată stimulează adenilciclaza.
5. Se formează AMPc din ATP sub acțiunea adenilciclazei.
6. AMPc activează proteinkinaza.
7. Proteinkinazele stimulează fosforilarea unor proteine țintă.
8. Este activat canalul de Clor (CFTR).
9. Transportorii de Na Cl sunt inhibați.

- scaunul este apos fără sânge sau puroi, cu volum foarte mare și secreție de ioni

Din tabelul 2 se pot vedea diferențele între diareea secretorie și cea osmotică.

2. Mecanismul legat de leziuni ale suprafeței absorbitive (diaree invazivă)

Unii agenți infecțioși, mai ales virali antrenează distrucția celulară îndeosebi la nivelul celulelor vârfurilor vilozitare (cu activitate de reabsorbție), pe când celulele criptice au o activitate secretorie crescută. Apare lezarea stratului de mucus care determină creșterea puterii patogenice a germenilor și favorizează adeziunea lor la membrana enterocitului. Diareea invazivă este cauzată de distrugerea directă a mucoasei de către agentul invaziv. Diareea este similară colitei, cu mucus și sânge și este provocată de germeni ca: *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *E. coli* invaziv precum și *Rotavirus*.

Microorganismele perturbă transportul ionilor, nu prin intermediul unei enterotoxine ci prin afectarea procesului normal de reînnoire al epitelului intestinal subțire (22).

Datorită procesului de reparație lent, vilozitățile sunt populate cu celule imature care duc la un deficit în dizaharidaze (lactază), care determină tulburări în absorbția hidraților de carbon și care în final provoacă o creștere a încărcării osmotice în intestin.

3. Mecanisme care interesează procesul osmotic și de transport ionic prin mucoasa intestinală (diaree osmotică)

Dezechilibrul osmotic este caracteristic diareei prin malabsorbție. Aceasta reprezintă o cauză asociată în cursul diareei secretorii sau enterotoxice, explicată prin diminuarea capacității de absorbție a nutrimenților în special zaharuri și electroliți. Dintre zaharuri este interesată în special lactoza prin diminuarea activității lactazice. Lactoza exercită o putere osmotică în lumen, și constituie un substrat bacterian intestinal care produce acizi volatili, aceștia fiind sursa de acidifiere a scaunului și de dureri abdominale. Acizii volatili acționează asupra motricității intestinale favorizând apariția complexului major al potențialelor de acțiune (CMPA) (15).

Tabelul 2
Caracteristici în diareea istmotică și secretorie

Scaune	Diaree osmotică	Diaree secretorie
Electroliți	Na < 70 mEq/l	Na > 70 mEq/l
Osmolaritate	> $(Na^+ + K^+) \times 2$	= $(Na^+ + K^+) \times 2$
pH	< 5	> 6
Substanțe reductoare	pozitiv	negativ
Volum	< 200 ml/zi	> 200 ml/zi

Diareea osmotică se caracterizează prin încărcare osmotică pozitivă a scaunelor.

Clinic diareea osmotică diminuează când bolnavul oprește ingestia soluției inadecvate.

4. Mecanismul legat de inflamația mucoasei intestinale și fenomenele motorii

Toxinele și germenii determină un proces inflamator prin intervenția sistemului imunitar digestiv situat în mucoasa și submucoasa intestinală. Paralel, apar fenomene motorii reprezentate de complexul migrator al potențialului de acțiune, care este responsabil de accelerarea tranzitului. Tranzitul accelerat diminuează timpul de contact digestiv al alimentelor, afectează capacitatea de absorbție și agravează simptomele (18).

Fenomenele motorii survin prin intervenția PAF (*Factor de Activare Plachetar*) care acționează fie direct pe celulele mușchiului neted, fie indirect prin intermediul PGE și radicalilor liberi. Enzimele bacteriene la rândul lor deconjugă acizii biliari, iar aceștia stimulează motricitatea colonului.

Poluarea bacteriană, prin hidroxilarea sărurilor biliare neabsorbite de către bacterii, duce la formarea de analogi ai acidului ricinoleic responsabil de leziuni ale vârfurilor vilozitare, creșterea secreției hidroclorate a intestinului subțire și colonului, iar în final determină creșterea activității motorii (9, 10, 15).

IV. MECANISME SPECIFICE ÎN DIAREEA ACUTĂ

1. Mecanisme în diareea bacteriană

Bacteriile pot provoca o diaree prin mecanisme variate adesea asociate:

- unele alterează peretele enterocitar și reduc suprafața de absorbție, fie direct prin invazia mucoasei cu inflamație, fie indirect prin intermediul toxinelor;
- altele acționează prin eliberare de enterotoxine care modifică balanța hidrică fără a afecta morfologia mucoasei;
- alte bacterii aderă la membrana apicală a enterocitului colonizându-l masiv, iar apoi antrenează distrucția reliefului microvilozitar cu pierderea echipamentului enzimatic.

Bacteriile patogene se pot clasifica în funcție de modul lor de acțiune (3) (tabelul 3).

Diareile bacteriene se pot produce prin două mecanisme fiziopatologice principale:

- intoxicație
- infecție propriu-zisă

1.1. Intoxicația (toxiinfecție)

Diareea rezultă din ingestia unei toxine bacteriene preformate într-un aliment alterat. Toxina este singura responsabilă de manifestările patologice, iar germenele nu joacă un rol direct. Trei germeni sunt în cauză:

- *Stafilococul auriu* este responsabil de 2-8% din toxiinfecțiile alimentare. De notat că 30-70% produc enterotoxine, distingându-se șapte tipuri de enterotoxine (SEA-E). Enterotoxinele SEA și SED sunt cele mai frecvente. Enterotoxina crește concentrația AMPc și duce la tulburări electrolitice fără nici o alterare celulară sau distrucție vilozitară.
- *Bacilus cereus*. Produce intoxicație prin ingestie de toxină termostabilă preformată care determină vărsături. Intoxicația are loc și prin producția in vivo de enterotoxină termolabilă – hemolizina BL care produce sindrom diareic. Diareea este severă și evoluează timp de 12-48 de ore.
- *Clostridium perfringens*. Produce toxiinfecții alimentare prin toxine. Diareea apare datorită eliberării unei toxine indusă de sporularea bacteriilor. Tabloul clinic se caracterizează prin diaree, febră, vărsături, dureri abdominale.

1.2. Infecția propriu-zisă

Ingestia unei cantități importante de bacterii prezente în alimentație este responsabilă de gastroenterita acută. Puterea patogenică a unui germene este corelată cu *inoculum* necesar pentru a induce un efect patogenic. Acest *inoculum* este diferit pentru diverse bacterii:

- Shigella la adult – 10^{1-2}
- Salmonella 10^6
- C. jejuni 10^{2-6}
- V. holerici 10^8
- E. coli 10^8

Sunt implicate mai multe mecanisme (acestea pot fi intricate):

- invazia mucoasei
- colonizarea epitelială

Tabelul 3

Clasificarea bacteriilor patogene după modul de acțiune

I. Invaziv (acțiune directă)	II. Citotoxic	III. Toxigenic	IV. Aderență, adeziune, colonizare
Shigella Salmonella Y. enterocolitica Campylobacter	Shigella E. coli enteropatogen E. coli enterohemoragic Clostridium difficile	Shigella E. coli enterotoxigenic Y. enterocolitica V. cholerae	E. coli enteropatogen E. coli enterohemoragic

- elaborarea unor toxine *in vivo* care pot fi: enterotoxine, citotoxine cu efect citopatogenic și/ sau neurotoxine

Bacteriile patogene – după modul de acțiune – au următoarele mecanisme:

1.2.1. Bacteriile enteroinvazive (mecanism enteroinvaziv)

Prezența celulelor M cu rol de transfer neselectiv al particulelor la celulele limfoide constituie o poartă de intrare pentru bacterii. Celulele M au moleculele de adeziune mai accesibile ca enterocitele, iar bacteriile pătrund astfel mai ușor prin mucoasă.

- *Shigella*. Bacteria produce în special sindromul dizenteric. Sindromul dizenteric este modelul clasic de diaree care rezultă din invazia și penetrarea mucoasei intestinale de către microb. Germenele aderă la structuri specifice, iar invazia începe printr-un proces de endocitoză la polul apical. Vacuola de endocitoză se rupe, eliberează bacterii, care se multiplică în citoplasmă și provoacă moartea celulei (11). Infecția se însoțește rapid de un important sindrom inflamator. Infecția se răspândește printr-un proces de invazie intracelulară, ajungând la constituirea unui focar de supurație. *Shigella* și *E. coli* enteroinvaziv invadează mucoasa și distrug masiv enterocitele.

Sh. disenteriae tip 1 produce o citotoxină denumită *Shigatoxina VT1* sau *SLT1* sau *verotoxina* care distruge enterocitul. Sunt descrise două noi enterotoxine (figura 6):

- *ShRT1* codată de o genă cromozonică de *Sh. Flexneri* și
- *ShET2* de origine plasmidică, asemănătoare cu enterotoxina *E. coli* enteroinvaziv (5).

Shigatoxina poate inhiba procesul de absorbție a intestinului subțire și colonului, antrenând chiar un proces secretor de apă și electroliți. Induce un sindrom clinic manifestat cu pierdere de apă și electroliți, iar diareea hidrică se supraadaugă sindromului dizenteric (9). *Inoculum*-ul infectant este mic 10^2 - 10^3 . În mediu temperat, la adult, Shigellele provoacă diaree banală, iar la copil determină forme febrile cu semne neurologice și sindrom pseudomeningean însoțit de convulsii.

Sunt și alți germeni care de asemenea distrug mucoasa epitelială ca:

- *Campylobacter jejuni*
- *Yersinia*
- *Cryptosporidium*
- *Campylobacter jejuni*. Germenele rămâne localizat în mucoasa intestinală inducând o reacție inflamatorie intensă care determină o rectocolită inflamatorie acută. Are trei toxine majore: citotoxina,

shiga like-toxina, enterotoxina (19). Acestea produc manifestări intestinale reprezentate de diaree cu scaune sanguinolente în 30-40% din cazuri, febră, dureri abdominale, mai ales la sugar și manifestări extraintestinale ca: septicemii, atingeri articulare, sindrom Guillain-Barré. Infecțiile cu *Campylobacter* sunt antropozoonoze. Alimentele contaminate sunt produsele lactate și păsările. *C. jejuni* poate supraviețui 2-5 săptămâni în laptele crud.

- *Y. enterocolitica* și *Y. pseudotuberculosis*. Acestea au un tropism limfoid, ating mucoasa ileală la nivelul plăcilor Peyer și infectează astfel țesutul reticuloendotelial.

Y. pseudotuberculosis prezintă un tablou de adenită mezenterică cu sindrom pseudoapendicular, rar determină diaree.

Y. enterocolitica determină un tablou de diaree acută. Ea secretă două toxine:

- yst 1 – implicată în patogenia sindromului diareic, activând calea GMPC și
- yst 2

Yersiniile sunt bacterii ubiquitare. Rezervorul de infecție este reprezentat de animale (lapte), păsări și crudități. Diareea apare în 55-98% din cazuri, poate fi sanguinolentă și poate dura două săptămâni. Infecția poate lua, cel mai frecvent, aspect de colită ulceroasă sau de ileocolită inflamatorie. S-au raportat cazuri de megacolon și perforații. Sindromul pseudoapendicular este frecvent întâlnit. S-au descris dureri abdominale subcostale și pseudopancreatice.

- *Salmonella typhi* și *Salmonella paratyphi*. Aceste bacterii sunt de asemenea la originea infecțiilor sistemice. Secreția intestinală este provocată de două mecanisme: invazia și secreția.

– *Invazia*. Germenii invadează epitelul fără a-l distruge, dar ating submucoasa, unde declanșează o reacție inflamatorie.

– *Secreția*. *Salmonella* secretă una sau mai multe toxine, de asemenea induce migrarea polinuclearelor și producția de citokine. Această reacție inflamatorie constituie un mecanism important al diareei.

La procesul invaziv responsabil de sindromul dizenteric, salmonellele și shigellele asociază și producția de citotoxine responsabile de leziuni mucoase și distrugerii celulare.

Salmonella și *Yersinia* după penetrarea barierei intestinale, utilizează celulele fagocitare subiacente pentru a disemina la distanță. Distrucția mucoasei este limitată, iar diareea este totdeauna prezentă.

- *E. coli* enteroinvaziv (*EIEC*). Are aceleași capacități de invazie ca *Shigella*, astfel: colonizare la nivelul colonului, invazia celulelor epiteliale, multiplicarea

intracelulară, propagarea de la celulă la celulă și moartea celulară.

Aproximativ 75% din sușe produc toxina ShET2, o toxină plasmidică. Corionul este inflammat cu prezența de abcese, necroză, ulceratii. Expresia virulenței este sub dependența unei plasmide înrudită cu plasmida Shigella. Infecția se traduce printr-un tablou dizenteric.

1.2.2. Bacterii enterotoxigenice

Aceste bacterii colonizează epiteliul și produc enterotoxine (mecanism enterotoxigenic)

- *V. choleric*. Germenele realizează tipul de diaree enterotoxigenică. Acesta aderă la suprafața enterocitului și determină o creștere a descumării celulare.

Factorul de virulență este toxina holerică. Aceasta este responsabilă de o diaree hidroelectrolitică fără alterare histologică. Toxina este o proteină compusă din 2 subunități A și B, și este prototipul enterotoxinelor termolabile. Toxina holerică acționează pe calea AMPc – astfel ea stimulează adenilciclaza care crește AMPc, iar aceasta duce la creșterea fluxului de apă și electroliți către exteriorul celulei. Diareea apoasă foarte abundentă antrenează rapid o deshidratare. Holera rămâne o cauză importantă de diaree severă în lume. Enterotoxine pot produce și alți germeni ca: *Stafilococul aurii*, *Ps. aeruginosa*, *Cl. perfringens*, unele sușe de *Shigella* și *Salmonella* sau *Aeromonas* hidrofila.

- *E. coli enterotoxigenic (ETEC)*. ETEC reprezintă principala cauză de diaree la copiii din țările în curs de dezvoltare și diareea călătorilor. Bacteria are factori de aderență denumiți CFA (*Colonizing Factor Antigen*); CFA1, CFA2; de asemenea bacteria eliberează enterotoxine:
 - *enterotoxina termolabilă (LT)* – asemănătoare cu toxina holerică care stimulează calea AMPc
 - *toxina termostabilă (ST)* care acționează pe calea GMPc.

Deshidratarea este elementul major al tabloului clinic, iar capacitatea de absorbție rămâne diminuată până la 2 săptămâni după episodul acut de diaree.

1.2.3. Bacterii care au ca mecanism de acțiune adeziunea și colonizarea cu atingerea epiteliului (mecanism de adeziune)

- *E. coli enteropatogen (EPEC)*. Acesta aderă strâns la suprafața mucoasei intestinului subțire și colonului. Atașarea (adeziunea) celulară, fără alt factor de virulență, poate provoca secreția intestinală. În patogenia infecției cu EPEC sunt 3 etape: adeziunea inițială, transducția semnalului, adeziunea totală. Adeziunea localizată este asociată cu două fenomene de aderență: prezența unei plasmide (factor

EAF) și existența genei care codează o proteină membranară *intimina*, pentru atașare intimă.

Fiziopatologia este complexă: atașare *non-intimă* urmată de atașare *intimă* care antrenează reorganizarea citoscheletică cu aplatizarea microvilozităților, formarea unei leziuni în piedestal.

Răspunsul secretor este datorat scăderii enzimelor marginii în perie, evocând un mecanism osmotic prin malabsorbție. Germenele alterează profund activitatea enzimatică a membranei apicale a enterocitului, dezagregă glicocalixul și distruge stratul microvilozitar, fapt care duce la reducerea netă a suprafeței absorbitive. Același tip de acțiune a fost descris la *E. coli enterohemoragic*. Pe lângă fenomenele descrise, adeziunea mai induce migrarea PN de la bază la apex și induce secreția de citokine, iar unele grupe secretă citotoxine.

Ca urmare a acestor fenomene apare diareea care poate fi foarte severă – o diaree hidrică însoțită de febră și vărsături. Aceste bacterii pot fi responsabile și de diaree persistentă.

2. Mecanisme în diareea virală

Mecanismul diareei în infecția cu rotavirus este mixt:

- de origine invazivă
- de origine secretorie

2.1. Mecanismul invaziv

Acesta este cunoscut foarte bine și duce la atrofiile vilozitare. Rotavirusul infectează epiteliul vilozităților intestinului subțire.

Modificările histologice apar rapid în 24-72 de ore și pot fi la nivel celular cu rotunjirea celulelor epiteliale și descuamare, precum și la nivel arhitectural general, la nivelul mucoasei. Rotavirusul provoacă atrofii vilozitare pe plaje întinse și fuziuni vilozitare foarte importante.

2.2. Mecanismul de origine secretorie

Acesta apare prin enterotoxina virală. Rotavirusul sintetizează o proteină nestructurală (NSP 4) care se comportă ca o enterotoxină. Ea este prima enterotoxină virală pusă în evidență. NSP4 acționează mobilizând calciul intracelular, fiind capabilă de a induce diareea. Această proteină posedă receptori celulari la nivelul enterocitului, al căror număr diminuează cu vârsta și acționează prin activarea adenilciclazei. Distrucțiile celulare interesează în special enterocitele situate la vârful vilozităților și declanșează o creștere a reînnoirii enterocitului.

Suprafața absorbtivă diminuează și celulele imature ajung la vârful vilozităților, diminuând capacitățile de absorbție ale mucoasei intestinale.

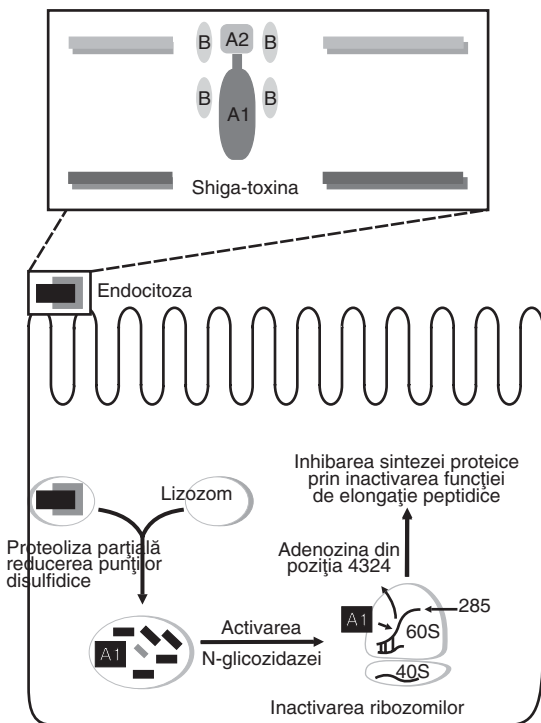


Figura 6

Modul de acțiune al Shiga toxinei (Moake JL Lancet, 1994, 343-493)

1. Shiga toxina se compune dintr-o subunitate catalitică A₁ și cinci subunități B, care se leagă de receptorul celular.
2. Subunitatea A este internalizată în endosom.
3. În fago-lizozom, o proteoliză parțială ajunge la eliberarea intracelulară de N – glucozidază activă.
4. N – glucozidaza activă blochează sinteza proteică la nivelul subunității 60S a ribozomilor – ajungând la moartea celulară.

Ipoteze recente:

- Modificările joncțiunilor intracelulare fine dintre enterocite în cursul infecției cu *Rotavirus* duc la mărirea fluxului paracelular al ionilor și macromoleculilor mici.
- Alte ipoteze:
 - microischemia vilozităților
 - insuficiența transportului polar al sucrozei izomaltozei – și a altor proteine apicale la suprafața membranei
 - generarea citokinelor de către epiteliu sau de către celulele mononucleare subiacente

3. Mecanisme în diareea parazitară

Mecanismele nu sunt complet cunoscute. S-au evocat mai multe mecanisme, adesea asociate:

- unii patogeni formează o barieră mecanică a absorbției;

- alții determină alterarea mucoasei intestinale, alterare care duce la o accelerare a reînnoirii enterocitare;
- producere de toxine care provoacă o reacție inflamatorie și modificări ale motricității intestinale.

CONCLUZII

- Diareea acută la copil este o problemă de sănătate publică mondială.
- Diareea acută este responsabilă de o mortalitate mare în țările în curs de dezvoltare și de o morbiditate și mortalitate care nu este neglijabilă chiar în țările dezvoltate.
- Diareea acută este consecința acțiunii patogene a numeroși factori bacterieni, virali și parazitari – care acționează prin mecanisme diferite, adesea combinate. Tabloul clinic depinde de agentul patogen și de terenul gazdei.
- Bariera intestinală este un ansamblu complex de elemente specifice și nespecifice de apărare care se ordonează în jurul enterocitului (care ocupă o poziție centrală) cu scopul de a-i salva integritatea.
- Diareea acută la copil este mai frecventă datorită expunerii mai mari la agenții patogeni și unei susceptibilități mari la infecție.
- Fenomenele fiziopatologice sunt complexe și demonstrate de:
 - evidențierea a numeroase enterotoxine și citokine responsabile de procesele secretorii și distrugerile celulare
 - descoperirea recentă a caracterului secretor al diareei cu *Rotavirus* sub acțiunea proteinei nestructurale cu rol de enterotoxină
- Interacțiunea gazdă-bacterie are alte dimensiuni care trebuie clarificate, deschizând perspectiva biologiei moleculare.
- S-au realizat progrese majore în tratament: rehidratare orală și nutriție precoce, cu speranțe mari în vaccinarea antirotavirus.
- Aceste date vor ajuta practicianul să înțeleagă complexitatea fundamentală a patologiei căreia trebuie să-i facă față în fiecare zi precum și simplitatea recomandărilor care îi permit să obțină o evoluție favorabilă a bolii.

BIBLIOGRAFIE

1. **Beachley EH** – Bacterial adherence: adhesine receptor interactions mediating the attachment of bacteria to mucosal surface. *J Infect Dis*, 1981, 143, 325.
2. **Benhamou PH, Dupont Ch** – Diarrhee de l'enfant et barriere intestinale. *Le Pediatre*, 1991, 27.
3. **Ciofu E, Ciofu C** – Esențialul în pediatrie. Ed Medicală Amaltea, 1998, 305.
4. **Demers B, Sansonetti P** – Mecanisme moleculare des diarrhées bacteriennes. *Med Ther Pediatre*, 1998, 1, 15-24.
5. **Fasano AI** – Cellular Microbiology. How enteric pathogens socialize with their intestinal host. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1998, 26, 5, 520-529.
6. **Fasano A, Fiorentini C, Donelli G et al** – *Zonula ocludens* toxin modulates tight junctions through protein kinase C – dependent actin reorganization *in vitro*. *J Clin Invest*, 1995, 96, 710-720.
7. **Field M, Rao MC, Chang EB** – Intestinal electrolyte transport and diarrheal disease. *N Engl J Med*, 1989, 321, 879-883.
8. **Fioramonti J, Bueno L** – Perturbation de la motricité intestinale par la toxine cholérique du chien et protection par la smectite. *Gastroenterol Clin Biol*, 1985, 9-2 bis, 110 A.
9. **Gaginela TS, Kachur JF** – Kinins as mediator of gastrointestinal secretion. *Am J Physiol*, 1989, 256, G1-G5.
10. **Hamilton JR** – The pathophysiological basis for viral diarrhea: a progress report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1990, 11, 150-154.
11. **Hale TL, Formal SB** – Genetics of virulence of *Shigella*. *Microbiol Pathogen*, 1986, 1, 511-518.
12. **Insolf RM, Sanderson IR, Walker WA** – Development of immune function in intestine and its role in neonatal diseases. *Pediatr Clin North America*, 1996, 43, 551-571.
13. **Kapper BJ, Morris GM, Levine MM** – Cholera. *Clin Microbiol Rev*, 1995, 8, 48-86.
14. **Maillochand Ch** – Le role du mucus dans les pathologies basses. Mieux connaitre pour mieux traiter, 200, nr. 1, 4-5 (Paris).
15. **Mathias JR, Clench MH** – Review: physiopathology of diarrhea caused by bacterial overgrowth of the small intestine. *Am J Med Sci*, 1985, 289, 243-248.
16. **Mooke JL** – Haemolitic – Uraemia syndrome: basic science. *Lancet*, 1994, 343, 393-397.
17. **Olives PJ** – Diarrhee aigue du nourisson. *Rev Prat* 1999, 49, 2153-2156.
18. **Pons L, Droix-Lefaix MT, Braquet P, Buenol** – Role of free radicals and platelet activating factor, in the genesis of intestinal motor disturbances induced by *E. coli* endotoxins in rats. *Gastroenterology*, 1991, 100, 946-953.
19. **Sears CI, Kaper JB** – Enteric bacterial toxins: mechanisms of action and linkage to intestinal secretion. *Microbiol Rev*, 1996, 60, 167-215.
20. **Walker, Durie, Hamilton** – Pediatric Gastrointestinal Disease, 3th ed, Mosby Year Book Inc, 2000.
21. **Walker WA, Wu M, Isselbacher KJ, Boch KJ** – Intestinal uptake of macromolecules. The effect of duct ligation on the breakdown of antigen and antigen – antibody complexes on the intestinal surface. *Gastroenterology*, 1975, 69, 1123-1129.
22. **Wolf JL, Schreiber DS** – Viral gastroenteritis. *Med Clin North Am*, 2000, 66, 575-595.