

Mecanisme patogene în giardioză

MARINESCU D., GHERMAN I.*

Spitalul Clinic de Urgență București

* Universitatea Ecologică București

Considerată printre parazitozele cele mai frecvente din patologia copilului, giardioza nu este de regulă însoțită de o simptomatologie proprie severă.

O parte din cazuri pot fi complet asimptomatice, o altă parte se însoțește de o simptomatologie comună ușoară ("de împrumut") și doar o a treia parte se însoțește de manifestări digestive, alergice sau psiho-nervoase, care pot fi cauzate de parazit.

Depistarea uneori dificilă a cazurilor sigur infestate (probe nerepresentative, chisturi degradate, perioade negative), ne împiedică să identificăm și cazurile în mod cert sterilizate prin tratament.

Pentru mai buna înțelegere a clinicii și a particularităților acestei parazitoze, am considerat utilă o trecere în revistă a mecanismelor patogene cunoscute în prezent.

Giardioza este una din acele boli în care nu toate verigile lanțului patogen sunt cunoscute, în timp ce altele sunt evidente. Prin urmare, există mai multe teorii care explică parțial mecanismele patogene.

Ca în orice boală infecțioasă, între organismul infectant și cel agresat există o luptă în care fiecare din părți participă la confruntare cu armele pe care le deține. Prin urmare, se pot distinge factori care țin preponderent de gazdă, pe de o parte, și cei legați de parazit, pe de alta.

În ceea ce privește organismul uman, vom lua în considerare datele legate de imunitate, factorii genetici și modificările patologice propriu-zise care ar putea explica semnele și simptomele din giardioză.

Mecanisme patogene posibile

După cum se știe, o bună parte din clinică apare ca o consecință a malabsorbției intestinale, care este mai evidentă pentru zaharide și lipide.

Aceste constatări ale modificărilor în funcția de absorbție sunt cauzate de deficite enzimaticice. Astfel, deficitul de dizaharidază duce la intoleranța la lactoză. Alte deficite enzimaticice întâlnite sunt cele de hidrolaze peptidice și enteropeptidaze (10).

Modificările morfologice care explică aceste deficite enzimaticice sunt cantonate la nivelul marginii în perie a enterocitelor, sediul enzimelor amintite. Biopsiile intestinale arată alterarea marginii în perie a enterocitelor, cu grade diverse de atrofie vilozitară, mai frecvent medie și severă (4).

În *lamina propria* există infiltrate cu granulocite neutrofile, eozinofile și celule inflamatorii cronice. Mitozele sunt frecvente în epiteliu, iar plasmocitele din *lamina propria* produc cantități crescute de IgM și IgE, în timp ce producția de IgA pare a fi scăzută (4).

Cauza primară a alterărilor funcționale amintite nu este bine precizată. Au fost emise mai multe ipoteze corespunzătoare datelor observate în timp.

Blocajul intestinal prin acțiunea mecanică pe care un mare număr de paraziți o realizează prin strânsa lor atașare de enterocite ar putea explica malabsorbția. Același rezultat l-ar avea și deturnarea unei mari proporții de substanțe nutritive prin competiția la același substrat pe care paraziții o fac organismului gazdă.

Au fost implicate și disfuncțiile pancreatice și biliare care survin în special din cauza deconjugării sărurilor biliare.

Modificarea motilității intestinale poate fi acompaniată de proliferarea excesivă a florei bacteriene, ceea ce exacerbează procesele de fermentație.

Uneori mecanismele descrise se pot asocia. Astfel, în formele de boală cu tulpini virulente se sugerează coexistența unor mecanisme sinergice: deconjugarea sărurilor biliare și scăderea secreției de enzime pancreatice, când poate exista malabsorbție intestinală importantă fără alterări severe ale mucoasei intestinale (2).

Trofozitul posedă un disc cu care se hrănește prin sucțiune, creând o presiune negativă asupra porțiunii de mucoasă pe care este atașat. Acest proces conduce la o iritare continuă, ceea ce determină creșterea turnover-ului. Prin urmare, această populație enterocitară va fi imatură, ceea ce se reflectă și în conținutul enzimatic al acestor celule (evident scăzut) și în final în slaba lor eficiență în procesul de digestie.

La copiii cu giardioză, frecvența fenomenelor alergice este de 70% față de 43% la cei neinfecțați. În plus, nivelurile de Ig totale și de IgE specifice sunt mult mai ridicate la cei infecțați. Explicația constă în creșterea sensibilizării față de alergenii alimentari datorită permeabilității crescute pentru antigene alimentare prin mucoasa intestinală lezată de procesele inflamatorii locale (3).

Eozinofilia care se poate întâlni într-o proporție de 38,4% la cei cu giardioză, este de 5-13% și poate fi considerată reponsabilă de o parte din manifestările alergice, prin proteinele cationice pe care granulocitele eozinofile le eliberează după activare în țesuturile în care se fixează. Atât eozinofilia cât și nivelurile crescute de IgE se datorează eliberării de Interleukină-5 (IL-5) și respectiv IL-4, eliberate de limfocitele T cu profil Th₂, profil caracteristic parazitozelor extracelulare (5).

Factori ai gazdei

Cea mai mare parte a colonizărilor cu *Giardia lamblia* rămâne asimptomatică, aderarea trofozoizilor la epiteliul intestinal nu duce în acest caz la invazie parazitara, sau la modificări distructive locale, prin urmare colonizarea rămâne asimptomatică.

Cel mai des apariția formelor clinice de boală este legată de deficiențe ale răspunsului imun și anume răspunsul imun umoral. Astfel, boala apare mult mai frecvent la pacienții cu hipogamaglobulinemii. La aceștia, pot apărea forme clinice severe, trenante, cu răspuns incomplet la tratament, chiar dacă acesta este bine condus.

În ceea ce privește răspunsul imun celular, se pare că are un rol pro-patogen. Invazia parazitara duce la stimularea și proliferarea limfocitelor T care prin mecanismele sale microbicide declanșate în interiorul mucoasei duce la apariția leziunilor mucoase. Aceste leziuni sunt cauzate atât de limfocitele T însele, dar și de celulele inflamatorii mai sus amintite care sunt atrase de mediatorii cu rol chemotactic eliberați de limfocitele T.

Imunitatea apare cu timpul, este incompletă, dar conferă o anumită protecție. Astfel, persoanele vârstnice fac rar boala, care este însă frecventă la copii.

Pe lângă mijloacele specifice de apărare imună, există și mijloace neimune. La nivel local, epitelial, se produc anumite proteine cationice, care au proprietăți microbicide. O clasă importantă de asemenea proteine sunt proteinele cationice bogate în cisteină numite defensine. La șoarece s-au extras din celulele Paneth șase asemenea defensine enterice (cryptdins) (1).

Un alt factor care ține de gazdă este cel genetic. Se pare că există o anumită predispoziție pentru boală determinată genetic. O mare parte din pacienții care fac forme persistente de boală au prezente următoarele tipuri HLA: HLA -B5, -B14, -DR3, -DR4, -A1-B5 și -A9-B5 (8). Care sunt modificările din respectivele organisme ce permit dezvoltarea bolii, nu se știe încă.

La indivizii care au deficit de IgAs se constată că parazitul poate persista vreme mai îndelungată.

Factori ai parazitului

Cu mult timp în urmă s-a postulat existența unei substanțe cu rol de toxină posedate de parazit, care să fie răspunzătoare de modificările de la nivel enterocitar, însă ea nu a putut fi demonstrată până de curând.

În 1995, s-a pus în evidență existența unei proteine care se găsește pe suprafața parazitului. Aceasta este bogată în cisteină și are în proporție de 57% omologie cu o genă care codifică precursorul sarafotoxinelor (prezente în veninul de șarpe) care aparțin unor șerpi de vizuină. Aceste sarafotoxine cauzează simptome asemănătoare infecției acute cu *Giardia lamblia*, respectiv iritarea mucoasei enterale, deshidratare și hipersecreție de mucus (4).

Existența formelor cronice de giardioză se pare că are, cel mai probabil, o altă cauză, des întâlnită în infecțiile cu unii paraziți. Este vorba despre unul din mecanismele puse la punct de parazit în lunga sa confruntare cu organismele pe care le parazitează și anume un mecanism de evitare a răspunsului imun, numit variație antigenică.

Unii paraziți, între care și *Giardia lamblia*, izbutesc să persiste în interiorul unor organisme, deși acestea din urmă dezvoltă un răspuns imun împotriva lor.

Pe suprafața parazitului există niște structuri antigenice, pe care organismul parazitat nu le recunoaște ca fiind proprii și prin urmare dezvoltă un răspuns imun celular și anticorpi împotriva acestor structuri, pentru a le elimina și a-și menține homeostazia și integritatea.

La *G. lamblia* pe suprafața trofozoizilor există proteine aparținând grupului de proteine variant-specifice. Aceste proteine sunt bogate în cisteină și aparțin clasei de proteine care conțin zinc ("zinc - finger proteins") (7). Structura (secvența de aminoacizi) a acestor proteine poate varia în timp. Parazitul își sintetizează astfel diverse seturi de proteine de suprafață, seturi care sunt distincte unele de altele din punct de vedere antigenic. Modificarea proteinelor de suprafață într-un organism parazitat se face suficient de repede pentru ca paraziți cu structuri antigenice diferite de cele ale părinților să apară înainte ca părinții să fie distruși de răspunsul imun al gazdei, ceea ce asigură o supraviețuire prelungită a paraziților.

Observațiile au plecat de la identificarea heterogenității izolatelor în infecțiile umane, observându-se diferențe esențiale în antigenele de suprafață ale paraziților.

În urma expunerii experimentale la anticorpi citotoxici monoclonali, o populație cu suprafața antigenică cunoscută a putut supraviețui doar în măsura în care a izbutit să-și exprime un nou set antigenic de suprafață, diferit de cel inițial.

Și *in vivo* se întâmplă același lucru: antigenele inițiale de suprafață sunt identificate de sistemul imun al gazdei, care produce împotriva lor anticorpi citotoxici. Anticorpii sintetizați de gazdă acționează în același timp ca un mecanism de selecție asupra paraziților și grăbesc apariția noilor variante.

Apariția noilor variante antigenice are loc printr-un mecanism de rearanjare genomică, seturile antigenice nou apărute scăpând pentru un timp de răspunsul imun, iar ulterior procesul se repetă.

O altă semnificație a acestui proces pare a fi și faptul că structurile antigenice nou sintetizate au o mai mare rezistență la digestia intestinală, fiind deci mai greu de eliminat de mecanismele locale (9).

O estimare parțială a numărului mediu de variante arată între 20 și 184 de variante la un singur izolat, iar dacă repertoriul izolatelor are un grad suficient de variabilitate, numărul epitopilor poate crește considerabil. Și în acest caz, frecvența apariției variantelor și epitopii exprimați sunt determinați genetic (6).

După cum se vede, fenomenul de variabilitate antigenică în structura antigenelor de suprafață este un fenomen extrem de complex și de eficient, putând fi cheia infecțiilor severe și persistente din giardioză, fără a uita însă factorii care țin de gazdă, mai ales cei care influențează statusul imun.

SUMMARY

Pathogenic mechanisms in giardiosis

Being important mainly by its frequency than by its severeness, the giardiasis is a parasitic disease little understood.

Knowing its pathogeny is critical in order to correctly interpret its symptomatology as well as to better understand the particularities of this disease (its becoming chronic, the resistance at treatment a.s.o.).

This paper presents possible mechanisms through which the parasite produces the clinical manifestations and the morphopathological lesions.

The authors also describe the particularities of the host which enhance the developing of

the disease, but also the immune response of the host, as well as the strategies by which the parasite avoids the immune response, explaining thus the chronic aspect of the disease.

BIBLIOGRAFIE

1. ALEY S.B., ZIMMERMAN M., HETSKO M. *et al.*, Killing of *Giardia lamblia* by cryptdins and cationic neutrophil peptids. *Infect. Immunol.* 1994, Vol. 62, Iss. 12: 5397-5403.
2. CARROCCIO A., MONTALTO G., IACONO G. *et al.*, Secondary impairment of pancreatic function as a cause of severe malabsorbtion in intestinal giardiasis: a case report. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1997, Vol. 56, Iss. 6: 599-602.
3. DI PRISCO M.C., HAGEL I., LYNCH N.R. *et al.*, Association between giardiasis and allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 1998, Vol. 81, Iss. 3: 261-265.
4. GARCIA L.S., Giardiasis. In: *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infection*. Vol. 5, Parasitology. Volum editors: Francis E.G. Cox, Julius P. Kreier and Derek W. Wakelin. 9th edition, 1998, Ed. Arnold, London, Sidney, Oakland: 197.
5. GHERMAN I. și MARINESCU D., Eozinofilia parazitară. În: *Parazitologie clinică modernă*. Ion Gherman, Edit. Olimp, București, 1997, 174-183.
6. NASH T.E., MERRIT J.W. and CONRAD J.T., Isolate and epitope variability in susceptibility of *Giardia lamblia* to intestinal proteases. *Infect. Immunol.* 1991, Vol. 59, Iss. 4: 1334-40.
7. OSIPOVA S.O., NILAZOVA O.P., SHIMOLIN A.P. *et al.*, The characteristics of HLA antigen distribution among patients with persistent lambliasis. *Meditinskaia Parazitologiiia I Parazitarnye Bolezni* 1994, Iss. 2: 11-13.
8. PIMENTA P.F.D., DA SILVA P.P. and NASH T.E., Variant surface antigens of *Giardia lamblia* are associated with the presence of a thick cell coat: thin section and label fracture immunocytochemistry survey. *Infect. Immunol.* 1991, Vol. 59, Iss. 11: 689-692.
9. PLORDE J.J., Giardiasis. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 12th edition, 1991, International Edition, McGraw-Hill Inc., 802.