

ASPECTE IMUNOLOGICE ALE INTERACȚIUNII ROTAVIRUSULUI CU MUCOASA INTESTINALĂ LA SUGARI (REVISTA LITERATURII)

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF INTERACTION OF ROTAVIRUS WITH INTESTINAL MUCOSE IN INFANTS (LITERATURE REVIEW)

Tatiana Alsaliem, doctorand

Departamentul Pediatrie, USMF "Nicolae Testemițanu"

Rezumat

Actualmente, infecția rotavirală (IRV) prezintă o problemă de sănătate publică majoră atât la nivel mondial, cât și național. În urma infecției cu rotavirus în intestin se declanșează rapid un răspuns imun. Acest răspuns produce inducerea interferonilor de tip I și tip III (IFN) și a altor citokine, rezultând o reducere a replicării virale. În lucrare, autorii au prezentat unele aspecte epidemiologice și patogenetice ale infecției rotavirale la sugari. Au fost descrise particularitățile clinico-paraclinice ale rotavirusului și unele aspecte imunologice ale interacțiunii virusului cu mucoasa intestinală.

Summary

Currently, rotavirus infection (IRV) presents a major public health problem, both globally and nationally. Following rotavirus infection in the intestine, an immune response is rapidly triggered. This response induces interferons type I and type III (IFN) and other cytokines, resulting in a reduction in viral replication. In the paper, the authors presented some epidemiological and pathogenetic aspects of rotavirus infection in infants. The clinical-paraclinical peculiarities of rotavirus and some immunological aspects of intestinal mucosal interaction of rotavirus have been described.

Introducere

Boala diareică acută este una din cele mai actuale probleme de sănătate ale sugarului. Gastroenterita acută reprezintă cauza principală a deshidratării la sugari, ceea ce poate duce la deces [9]. RV este principala cauză a gastroenteritei la copii; acest virus este responsabil pentru 453.000 de decese printre copiii din întreaga lume [18]. Până la 5 ani aproape fiecare copil suportă un episod de infecție rotavirală, iar 1 copil din 5 necesită tratament în staționar [14].

Lucrarea prezintă o sistematizare a surselor bibliografice de specialitate și articole științifice din diverse reviste naționale și internaționale, în care sunt descrise mecanismele moleculare ce conduc la producția de IFN și citokine și procesele care reduc replicarea rotavirusului și dezvoltarea imunității specifice.

Epidemiologie

În structura morbidității, la nivel global, boala diareică acută ocupă locul doi după infecțiile respiratorii acute la copiii cu vârsta sub 5 ani, fiind estimată la 578.000 de cazuri [12]. Anual, în întreaga lume, se adresează la medic aproximativ 25 milioane de copii până la 5 ani, 2,2 milioane din aceeași grupă de vârstă, fiind spitalizați sugarii și copiii mici, care sunt cei mai vulnerabili [4]. La 46% de copii cu vârsta de până la 5 ani din totalul pacienților cu boală diareică acută, în Rusia, cauza este infecția rotavirală [20]. În România, potrivit Raportului CNSCBT privind bolile transmisibile în 2014, rotavirusul a fost depistat în proporție de 19,9% din totalul examinărilor de coproculturi pozitive [1].

În Republica Moldova, primele studii privind incriminarea rotavirusului în diareea acută la copii au fost efectuate în 1987, de către grupul de autori P.Iarovoi, V.Bologa, M.Neaga, care au decelat rotavirusurile la 26,8% pacienți cu diaree [21].

Afecțiunea are o perioadă de incubație între 12 și 24 de

ore și are o contagiozitate mare, timp de 2-6 zile de la apariția manifestărilor bolii. Virusul persistă în scaun 1-3 săptămâni. Boala este cea mai frecventă cauză a diareilor de etiologie virală la copii cu vârsta între 6 luni și 3 ani, cu un maxim al îmbolnăvirilor între 6 luni și 1 an [1].

Rotavirusul face parte din familia Reoviridae și are aspect specific: o zonă centrală de la care radiază "spîțe de roate", ceea ce a determinat denumirea de "Rotavirus", fiind propusă de către Flewett, Bryden și coautori (1971). Particulele virale mature sunt de circa 70-100 nm în diametru și posedă o capsidă proteică icosaedrică triplă, compusă dintr-un strat exterior, un strat intermediar și un strat interior. Genomul RV conține 11 segmente de ARN dublu catenar, segmente care codifică șase proteine structurale (VP1-VP4, VP6 și VP7) și șase proteine nestructurale (NSP1-NSP5/NSP6) [8].

Patogenie

Pătrunderea și replicarea RV are loc în primul rând în enterocitele mature ale intestinului subțire. Cu toate acestea, infecția cu rotavirus nu se limitează doar la nivelul intestinului; recent, au fost raportate mai multe cazuri de antigenemie și viremie, deși impactul sistemic al RV asupra organismului rămâne a fi determinat [8]. Unele studii recente [16] arată că patogeniza virală poate fi asociată cu mai mulți factori cum ar fi: (a) infecția virală în enterocitele mature din mucoasa tractului gastro-intestinal este legată de vacuolizarea și distrugerea enterocitelor, hiperplazia criptelor și alungirea vilozităților, care este asociată cu malabsorbția intestinului; deși prezența simptomelor de diaree severă a fost raportată înainte de detectarea leziunilor epiteliale; (b) activitatea proteinei nestructurale rotavirale NSP4 (figura 1), a fost caracterizată ca o toxină virală care induce secreția de Cl⁻ dependent de Ca²⁺ asociată cu inhibarea ionilor de Na⁺. Această

distrofie intracelulară a enterocitelor, împreună cu diminuarea secreției de enzime digestive, malabsorbția glucozei și activarea secreției de Cl⁻, poate fi cauza diareii [9]; (c) sistemul nervos enteric este asociat cu diaree secretorie RV și motilitate intestinală crescută, dovada acestei asocieri este efectul de modulare al medicamentelor care blochează această cale în diareea indusă de RV [16]; patogeniza virală determină capacitatea RV de a infecta celulele enterocromafine (CE), ca urmare serotonina (5-hidroxitriptamina) este eliberată din interiorul acestora și acționează prin sistemul nervos enteric care induce activarea nervilor aferenți vagali în structurile creierului asociate cu greața și vomela [8].

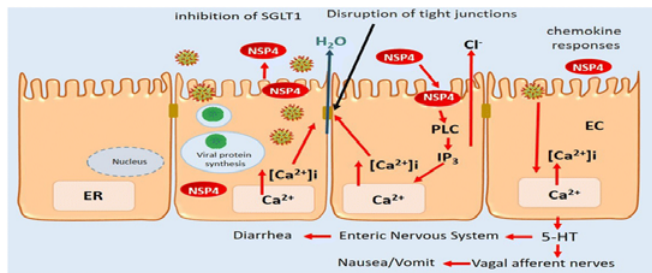


Figura 1. Patogenia infecției rotavirale: pătrunderea virusului în enterociți, replicarea și eliberarea virionilor și a proteinelor virale cum ar fi NSP4 [8].

Răspunsul imun înnăscut la infecția rotavirală

Aparent, limfocitele T pot elimina infecția mult mai rapid și eficient decât celulele B. Celulele T CD8⁺ ameliorează decurgerea infecției rotavirale primare și oferă protecție completă sau parțială pentru reinfecție. Pe de altă parte, rotavirusul a dezvoltat multiple mecanisme de evitare a răspunsului imun înnăscut, în special, răspunsul la interferon (INF). Proteina NSP1 a fost caracterizată ca inhibitor al producției de INF prin inducerea degradării factorului de reglare a interferonului IRF3, IRF5 și IRF7 într-un proces dependent de celula gazdă. Datorită pierderii IRF3, expresia IFN- β este suprimată, astfel, scăderea IRF5 este asociată cu diminuarea activării genelor producătoare de citokine proinflamatorii. În cele din urmă, degradarea IRF7 este legată de scăderea IFN de tip I și de o activare modificată a genelor IFN- α . Toate aceste efecte depind de tulpina rotavirusului și tipul celular [19].

Mecanismul responsabil pentru generarea imunității contra rotavirusului nu este complet înțeles, în special la copiii mici. Celule CD4 sunt critice pentru stabilirea protecției pe termen lung și important pentru dezvoltarea a 90% din IgA rotavirus specifică. Pe de altă parte, celulele T CD8⁺ sunt asociate cu un termen scurt de protecție împotriva reinfectării RV [8].

Clasificare

Rotavirusurile sunt clasificate în funcție de: 1) antigenele din capsida internă VP6 (determinant de grup/subgrup), 2) antigenele din capsida externă (determinant al serospecificității), 3) antigenele din capsida externă VP4 (determină serospecificitatea și virulența), 4) gradul de migrare electroforetică în gel de poli-acrilamidă al genomului viral. De asemenea, este stabilită existența a opt grupuri distincte (de la A la H), RV A, B și C se găsesc atât la oameni cât și la animale, iar D, E, F, G și H se întâlnesc numai la animale [13]. Cele mai frecvente genotipuri de RV umane asociate cu boala diareică la nivel mondial sunt G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] și G9P [8] cu genotipuri emergente cum ar fi G9 și G12 [15]. Aceste tipuri de RV pot circula într-un singur sezon, ceea ce ar favoriza formarea unor tulpini noi de RV, astfel lărgindu-se diversitatea genetică a RV [10].

Infecția rotavirală se caracterizează printr-o contagiozitate înaltă, ce se manifestă prin îmbolnăviri în grup și erupții epidemice masive [3]. Frecvența îmbolnăvirilor cu rotavirus se datorează rezistenței acestuia la dezinfectantele uzuale și la temperaturi scăzute, astfel, persistând mult timp pe suprafețe, mâini, în apa potabilă sau reziduală. Neutralizarea virusului are loc sub acțiunea compușilor cu clor și a acizilor [2]. Sezonalitatea RV este în strânsă legătură cu anotimpul rece al anului în zonele cu climă continentală, iar în tropice - indiferent de sezon. Sursa de infecție o prezintă omul bolnav, care poate excreta cantități mari de virus, în special în zilele 3-4 de boală, persistând până la 8 zile [17].

Tabloul clinic

După o perioadă de incubație de 2-3 zile, infecția rotavirală debutează brusc cu vomă, febră, diaree și semne de intoxicație. Cel mai frecvent simptom este diareea, ce se caracterizează prin scaune apoase, abundente, cu miros fetid, ceea ce indică o enterită pronunțată. Diareea se depistează cu o frecvență de 81-100% din bolnavi. În formele mai grave ale bolii, la sugari în scaun apare mucus [5]. Conform datelor lui Дужкин В. Н. în infecția rotavirală simplă la 12% cazuri au fost depistate scaune lichide, apoase, cu o cantitate mică de mucus și verdeață [16]. Semne de colită ulcero-necrotică, colită distală sau hemocolită nu sunt caracteristice, dar pot apărea la nou-născuți, prematuri și copiii cu imunodeficiență [17]. Frecvența și durata scaunelor este în strânsă legătură cu vârsta și gravitatea bolii. Numărul de scaune poate varia de la 4 ori până la 20 ori/24 ore la sugari în formele grave. Durata constituie de la 5-7 zile la copiii mai mari, până la 9-10 zile - la sugari. Un simptom semnificativ în infecția rotavirală este voma, care se întâlnește aproximativ la 60% de bolnavi. De obicei, voma apare primar, fiind urmată de diaree. Durata vomei este de 2 zile la 70% din copii, iar în 30% cazuri - depășește 3 zile. Vomele abundente duc la deshidratarea rapidă a copiilor, iar greața - împiedică alimentarea și consumul de lichide [11].

Diareea și vomele repetate duc la deshidratare, frecvența căreia oscilează între 43-50%, ajungând chiar și la 85% cazuri din numărul total de bolnavi cu IRV [7, 11]. O mare parte din bolnavi manifestă semne de intoxicație generală, prezente la 92% din bolnavi prin febră până la 39,8°C. Febra apare în primele 3 zile de boală, dar nu depășește 4 zile [6]. Concomitent cu febra la sugarii cu infecție rotavirală au fost semnalate și alte semne de intoxicație generală: irascibilitate, adinamie, inapetență, sindrom convulsiv.

Sindromul respirator a fost confirmat la 60% cazuri, manifestat prin rinoree, tuse, hiperemia mucoasei faringiene. Durerile abdominale violente sub formă de crampe sunt foarte frecvente la sugari [11]. Modificările altor organe și sisteme sunt mai puțin menționate de autori. Hepatomegalia s-a apreciat la 30% din sugari. Schimbările hemoleucogramei a determinat leucocitoză moderată cu VSH ușor crescut. Modificări din partea sistemului urinar au pus în evidență proteinurie, eritrociti unici, leucocite și săruri. În coprocitogramă s-a constatat celuloză vegetală digerată, amidon, fibre musculare nemodificate [5, 16]. Conform datelor lui Григорович М. С., leucocite au fost depistate la 28%, iar mucus în cantități moderate - la 30% din copii.

Diagnosticul de laborator al infecției rotavirale include metode de depistare ale virionilor, antigenului rotaviral, ale ARN-ului rotaviral și metode pentru detectarea anticorpilor specifici. Evidențierea la microscopul electronic a particulelor virale în celulele mucoasei duodenale și jejunale și în fecale, test denumit "standard de aur", a fost înlocuit prin metode moderne tip ELISA, bazate pe capturarea anticorpilor virali specifici [5].

Tratamentul

La momentul actual, nu există un tratament specific antiviral pentru rotavirus. În formele severe, însoțite de deshidratare, o importanță deosebită o are corectarea pierderilor hidroelectrolitice și redresarea deshidratării cu soluții orale de rehidratare, ORS. Câțiva aditivi necesari de a fi incluși în componența ORS sunt în curs de investigare; acestea includ lactoferina, lizozimul și diverși aminoacizi (glicina, alanina, glutamina) [8]. În deshidratările ușoare, se recomandă corectarea pierderilor prin administrare de 50 ml/kg în decurs de 4 ore, iar în deshidratările medii, 100 ml/kg. Dacă pacientul prezintă vome incoercibile, deshidratare severă, rehidratarea se face pe cale intravenoasă. S-a estimat că 1 din 40 de pacienți necesită spitalizare și reechilibrare pe cale intravenoasă. Administrarea de medicamente ce ameliorează microflora intestinală și-a dovedit eficiența, în acest scop folosindu-se *Lactobacillus rhamnosus* și *Saccromyces boulardii*. Utilizarea în tratament a probioticelor ce conțin aceste specii de bacterii au demonstrat scurtarea duratei bolii, ameliorarea decurgerii diareei, contribuind la modularea răspunsului imun local [19]. Suplimentarea cu zinc îmbunătățește rehidratarea orală și este recomandată de OMS pentru copiii cu gastroenterită acută. Tratamentul IRV reiese din patogenia maladiei. Majoritatea autorilor pun pe prim plan rehidratarea, urmată de terapia medicamentoasă cu fermenți și restabilirea microflorei intestinale cu probiotice [16]. Alimentația naturală nu va fi oprită, fiind dovedit rolul protector al alimentației la sân împotriva infecției cu rotavirus. În cazul celor alimentați artificial, se va înlocui preparatul de lapte obișnuit cu unul fără conținut de lactoză [19].

Profilaxie

O mare importanță în prevenirea infecției cu rotavirus o are respectarea regulilor de igienă, în special în colectivitățile de copii. Cea mai eficientă metodă de profilaxie rămâne însă vaccinarea. În SUA a fost aplicată pentru prima dată în 1998 vaccinarea sugarilor. Vaccinul antirotavirus este un vaccin viu atenuat, ce se administrează oral, în mai multe doze, în funcție de tip. În Moldova vaccinul a fost inclus în schema de vaccinare obligatorii în iulie 2012 [7].

Concluzii

Infecțiile digestive cu rotavirus reprezintă o importantă problemă de sănătate publică la nivel mondial, datorită mortalității și morbidității ridicate, dar și implicațiilor medico-economice la nivelul țărilor cu sisteme sanitare bine puse la punct. Diareile rotvirale afectează frecvent copiii sub 5 ani, și în special, copiii cu risc pediatric, cele mai multe cazuri soldându-se cu deshidratări severe și tratament în staționar. Biocenoza intestinală are o influență deosebită în procesul de digestive și de asimilare a nutrienților, însă nu mai puțin important este rolul pe care îl are asupra stării sistemului imun, care depinde în proporție de peste 70% din activitatea tractului digestiv. Prin urmare, intestinul, prin intermediul bacteriilor existente la nivelul mucoasei, contribuie în mod esențial la imunizarea organismului, dar oferă și un scut de protecție împotriva diferitor afecțiuni care pot apărea ca urmare a scăderii imunității. Afectarea sistemului gastro-intestinal compromite imunitatea organismului, în special la sugari.

Bibliografie

1. ANCA I. A., FURTUNESCU F. L., RUGINA S., HOLL K. - Hospital – based surveillance estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children below five years of age in Romania. *GERMS Journal* 2014; 4:30-40
2. ARNOLD M. - Diversity of interferon antagonist activities mediated by NSP1 proteins of different rotavirus strains. *Virol Journal* 2011; 85: 1970–1979
3. BINES J. - Conquering rotavirus: from discovery to global vaccine implementation. *Journal of Paediatrics and Child Health Journal* 2015; 51:34–39
4. BOSCHI-PINTO C. et al. - Estimating child mortality due to diarrhoea in developing countries. *Bull World Health Organ Journal* 2008; 86:710–717
5. BLUTT S. E., CONNER M. E. - Rotavirus: to the gut and beyond. *Curr Opin Gastroenterologie* 2007; 23:39–43
6. CHHABRA P. et al. - Etiology of viral gastroenteritis in children <5 years of age in the United States 2008–2009. *Journal Infect Dis.* 2013; 208:790–800
7. DOCARMO G. M., YEN C., CORTES J., SIQUIERA A. A. et al. - Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS Medicine Journal* 2011; 8:15-21
8. ESTES M., GREENBERG H. - New Insights into Rotavirus Entry Machinery: Stabilization of Rotavirus Spike Conformation Is Independent of Trypsin Cleavage. *Journal PLOS Pathogens* 2014; 54:7-12
9. HOSTELER M. A., NAKANISHI A. K., WHITEMAN P. J. - Gastroenteritis: an evidence-based approach to typical vomiting, diarrhea, and dehydration. *Pediatr Emerg Medicine Pract.* 2004; 1:1–19
10. JAIN S., VASHIST J., CHANGOTRA H., - Rotaviruses: is their surveillance needed. *Journal Vaccine* 2014; 32:3367–3378
11. LANATA C. F., FISCHER - WALKER C. L., OLASCOAGA A. C., TORRES C. X., ARYEE M. J. - Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *Journal PLoS One* 2013; 8:32-38
12. LIU L. et al. - Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Journal Lancet* 2015; 385:430–440
13. MATTHIJNSSENS J. et al. - Full genome-based classification of rotaviruses reveals a common origin between human Wa-Like and porcine rotavirus strains and human DS-1-like and bovine rotavirus. *Journal Virol* 2008; 82:3204–3219
14. PARASHAR U. D., HUMMELMAN E. G. et al. - Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:565–72
15. SANTOS N., HOSHINO Y. - Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005; 15:29–56
16. SAXENA K. et al. - Human intestinal enteroids: a new model to study human rotavirus, host restriction, and pathophysiology. *Journal Virol* 2016; 90:43–56
17. SPÎNU C., RUSU G., BÎRCA L. - Infecția rotavirală la copii – etiologie, epidemiologie, tablou clinic, diagnostic, tratament. *Chișinău* 2014:90-96
18. TATE J. E., BURTON A. H., BOSCHI - PINTO C., STEELE A. D. - Estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:136–141
19. WILLIAMS M., ROSE J. et al. - The memory B cell subset that is responsible for the mucosal IgA response and humoral immunity to rotavirus expresses the mucosal homing receptor, $\alpha 4 \beta 7$. *Journal Immunologie* 2014; 161(8):4227–4235
20. ДУЖКИН В. Н., АНЦУПОВА А. С. - Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста. *Вопросы охраны материнства и детства.* 2011; 8:35-37
21. ПОДКОЛЗИН Ф. Е., МУХИНА А. А. - Изучение этиологии острых кишечных инфекции у детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров Москвы. *Инфекционные болезни* 2006; 2:85-91