

Disciplina e microbiologie, parazitologie și virusologie  
(cond.: prof. dr. I. László) a I.M.F. din Tirgu-Mures,

## PROBLEME ACTUALE ALE GIARDIOZEI

B. Fazakas

Giardioza este cea mai răspândită parazitoză în lume (E. A. Meyer 1984) și în țara noastră (Olga Simionescu 1983).

Recent OMS apreciază că giardia lamblia este unul din cei mai răspândiți paraziți ai omului și este patogen, dar rareori letal (E. A. Meyer 1988).

Răspindirea parazitului este în creștere evidentă. E. Ungureanu și colab. (1983) au semnalat influența urbanizării asupra răspândirii giardiozei. Al. Voiculescu (1981); E. Mocanu (1989) aduc noi argumente în acest sens, M. Elias și colab. au găsit în 1981 la Timișoara în 33,6% la copii din colectivitate, parazitul în 6,5% la copii din mediul familial, la 25% la personalul de îngrijire din creșe, grădinițe și la 6,2% la membrii familiei ai copiilor infectați. Investigații bine conduse dovedesc că parazitul este mai frecvent la copii, dar este destul de des întâlnit și la adulți. Acum treizeci de ani, din totalul bolnavilor prezentați la cabinetul de parazitologie, aproximativ 10 — 15% au avut giardioză, actualmente peste 50% a bolnavilor prezintă o infecție cu acest protozoar. Foarte des, pe lângă giardioză, bolnavii prezintă și o altă infecție parazitară, nefiind rare acele cazuri unde concomitent există mai multe specii de paraziți (protozoari și helminți) la aceeași persoană. Semnalăm din ce în ce mai frecvent giardioza la sugari. Giardia lamblia prin forma sa vegetativă, trofozoitul (15– 20 microni), se localizează în duoden, partea orală a intestinului subțire și în căile biliare, extra- și intrahepatice. În majoritatea cazurilor este un parazit cavităar, fixându-se prin depresiunea reniformă (fals citostom), de celulele epiteliale. În cazuri rare parazitul dispune de posibilitatea de a se țesla. Simona Rădulescu și A.E. Meyer (1984) au observat în condiții experimentale, că giardiile pot străbate epitelul intestinal, pătrunzând în submucoasă, apoi prin sistemul limfatic pot fi diseminați în organism. Acest fenomen a fost observat la animalele imunopresate. Aceiași autori demonstrează efectul citopatic al parazitului asupra culturilor de fibroblaști de găină, constatând un efect citopatic proliferativ și degenerativ. Din datele cercetărilor recente reiese că parazitul intrunește trăsăturile unei specii patogene: are capacitatea de a invada gazda și aceea de a elabora toxine, dar patogenitatea parazitului este condiționată de capacitatea organismului de a răspunde prin imunitate la această infecție.

Pe baza materialului biologic s-au descris modificări de diverse intensități, în ceea ce privește structura peretelui intestinal și reacția inflamatorie (Maria Grosu și colab., 1983; Z. Pap, B. Fazakas, G. Simu — 1983).

*Marion Ridley* și *D. Ridley* în urma a peste 300 de biopsii intestinale, clarifică leziunile întâlnite la nivelul peretelui intestinal, la purtătorii de giardia în 4 grupe („O”; I—IV).

Răspunsul imun este inițiat de trofozoizii de giardia, care colonizând intestinul subțire, pătrund și în mucoasă străbătând epitelul prin zonele lezate sau celulele epiteliale imature. Parazitul și produsele lui de excreție constituie un stimul antigenic pentru producerea de anticorpi, în special secretori IgA. Deși imunoglobulinele A. pot juca un rol în prevenirea giardiozei, incidența mică a giardiozei simptomatice la persoanele cu deficit de IgA, sugerează că imunitatea în giardioză include și alte mecanisme de rezistență. O serie de cercetători (*Simona Rădulescu* 1983) au găsit un nivel crescut de IgM și IgG în giardioză. Experimental s-a dovedit că anticorpii anti giardia au o capacitate imobilizantă, aglutinantă și opsonizantă. Drept consecință, într-o gazdă imunocompetentă imunoglobulinele și macrofagele controlează menținerea infecției la stadiul luminal intestinal, fapt care explică raritatea giardiozei sistematice.

Rolul sistemului timo-dependent în rezistența la infecția cu *Giardia lamblia* a fost sugerat de studii morfologice (*Mac Donald-Ferguson* 1978) care au demonstrat o creștere a limfocitelor intraepiteliale și ale lui *R. Owen* care a observat un exces de limfocite în lumenul intestinal, uneori atașate de giardii.

Dar cea mai convingătoare demonstrație asupra importanței limfocitelor T în eliminarea infecției a fost adusă de studiile pe șoareci atimici (*R. Thomson; Stewens*, 1978).

Rămâne neclar faptul că unii pacienți cu un nivel normal de imunoglobuline și o deficiență aparentă a imunității celulare, pot avea o giardioză persistentă. În aceste cazuri factorii genetici ar putea avea importanță, așa cum ilustrează studiile efectuate de *Thomson* (1981) asupra infecției cu *G. MURIS* a tulpinilor coasangvine de șoareci BALB/C și C<sub>3</sub>H/He.

În concluzia acestor cercetări experimentale se poate aprecia că mecanismul apărării în giardioză este complex, competența imună jucând un rol important, dacă este exprimată complet, atât umoral cât și celular.

În giardioză organismul invadat pierde diferite substanțe nutritive, prin consumarea directă de către parazit a unor substanțe organice (aminoacizi, monozaharide), vitaminele A, B<sub>1</sub> și B<sub>12</sub>, săruri minerale (ion de calciu, fier). Prin tapetarea mucoasei duodenale și a intestinului subțire, parazitul împiedică procesele normale de absorbție. Prin accelerarea tranzitului intestinal este și mai accentuată perturbarea absorbției normale. Hipoaciditatea gastrică, prezentă în peste 80% a cazurilor de giardioză, duce la disfuncții în digestia substanțelor organice. Acțiunea traumatică, iritativă exercitată de marele număr de paraziți provoacă o inflamație cataraală, care la rindul ei prin hipersecreția reactivă a mucoasei favorizează colonizarea parazitului. mucusul produs în exces, constituie pentru parazit un habitat electiv. Aceeași iritație provoacă iar o accelerare a tranzitului intestinal, exercitând efecte negative asupra proceselor normale — fiziologice ale acestui segment intestinal (duoden, jejun) important.

Acțiunea obstructivă a canalelor biliare, duce la o stază biliară, consecința colectistitei hipotone, hipochinetice și a hepatomegaliei de stază. Acțiunile exo-, endotoxinelor și a substanțelor alergene, locale și la

distanță sau la baza semnelor clinice generale toxico-alergice și ale celor nervoase.

Prin toate aceste mecanisme apare giardioza ca o boală cu o simptomatologie polimorfă, nespecifică parazitului ci este specifică modului în care acționează organismul uman. Giardioza, în general este o boală cu o evoluție cronică, trenantă, care depinde de starea de imunitate actuală a organismului, din care motiv există perioade acute, de exacerbari acute, alternate cu perioade de acalmie clinică aparentă. Din acest motiv deja în antecedentele personale ale bolnavilor apar cu o frecvență variabilă „afecțiuni digestive” (gastrită, duodenită, enterocolită cronică), „boli alergice” (urticarii etc.), colecistite cronice și „boli ale sistemului nervos”.

În materialul nostru apar cel mai frecvent tulburările tubului digestiv și ale căilor biliare. Durerea abdominală s-a constatat în peste 90% a cazurilor. Aceste dureri la copii apar ca dureri spontane difuze abdominale, iar la adulți constatăm dureri localizate în ordinea frecvenței la punctul duodenal, punctul colecistic, regiunea hipocondrului drept sau regiunea epigastrică. Tulburările de tranzit intestinal se manifestă fie printr-o stare de diaree sau constipație, deseori alternându-se puseurile diareice cu perioadele de constipație. Diareea se manifestă prin 3—4 scaune apoase, cu multe mucozități, avînd un debut neprecis, insidios, cu o tendință de cronicizare. Noi în 41% a cazurilor am constatat că diareea a alternat cu perioadele de constipație. La copii mici puseele diareice survin în plină sănătate ca să cedeze numai după un tratament antiparazitar. La sugarul mic giardioza se manifestă cu o diaree cronică, cu intoleranță la dizaharide, pe cînd la sugarul mai mare domină sindromul celiac (PAP Z.). Grețurile matinale sînt frecvente și în general dispar după alimentație, ele se vor asocia cu vărsături după consumarea grăsimilor. Semnele digestive deseori sînt înregistrate cu pirosis, senzație de plenitudine postprandială, regurgitații, aerofagie, senzație de gust amar în gură și balonări postprandiale. Noi am întîlnit o hepatomegalie de stază la adulți în 71%, iar la copii în 50%.

Dintre semnele clinice generale, scăderea în greutate este cea mai frecventă. Aceasta începe insidios și în general constă dintr-un deficit ponderal de 2—5 kg. *Olga Simionescu*, menționează multiple cazuri la care dintre tulburările mai impresionante care însoțesc giardioza adultului este scăderea importantă în greutate (pînă la 8—12 kg) cu tot aportul alimentar normal. Uneori se poate constata o ascensiune termică (numai subfebrilitate), care dispare în a 2-a, a 3-a zi de tratament.

Fenomenele alergice sînt frecvente și foarte variate (prurit cutanat, nazal sau anal, erupții cutanate — ca urticarii izolate sau generalizate, rinită, conjunctivită, manifestări alergice ale arborelui respirator etc.).

Tulburările neurotoxice întregesc tabloul clinic, cum ar fi: amețeli, cefalee, stare de oboseală, adinamie, agitație, somn agitat, insomnii, creșterea excitabilității neuromusculare (crize tetanice, spasmodic), hipotensiune arterială.

Dintre datele de laborator se poate constata un VSH moderat crescut, o leucocitoză moderată, cu o eozinofilie de asemenea moderată, anemie secundară, bilirubina serică crescută.

Colecistografia arată un colecist hipoton, hipochinetic, iar examenul

radiologic gastroduodenal evidențiază o gastrită, duodenită, stază sau spasticitatea duodenului, cu îngroșarea pliurilor mucoase.

La examenele coprologice se evidențiază grăsimi neutre, acizi grași și săpunuri în exces, precum și fibre musculare nedigerate.

Ținând cont de numeroasele aspecte clinice ale giardiozei subliniem necesitatea unui diagnostic diferențial minuțios, ca să nu se pună pe seama unei giardioze depistate întâmplător și o simptomatologie cu totul de altă origine, dar totodată este necesară aplicarea unui tratament antiparazitar specific la toți acei bolnavi unde s-a diagnosticat o giardioză.

Ca și în alte infecții parazitare diagnosticul de certitudine îl dă evidențierea agentului etiologic în excrețiile gazdei.

Tradițional, infecția se diagnostichează prin găsirea chisturilor din materiile fecale sau a trofozoitilor din sucii duodenali. Chisturile se pun în evidență prin preparatul nativ sau cu Lugol. Dar fiind prezente așa numite „perioade negative de eliminarea chisturilor” (care poate dura de la 7—21 zile) noi obișnuim să efectuăm examene coproparazitologice recoltate trei zile consecutiv.

Dacă se suspectează o giardioză și examenul coprologic rămâne negativ, este necesar să se caute formele vegetative direct în intestinul subțire. Modul obișnuit de obținerea lor este tubajul duodenal sau excepțional biopsia din mucoasa intestinală.

Unele din neplăcerile tubajului și mai ales ale biopsiei pot fi înlăturate prin utilizarea unui dispozitiv recent imaginat, capsula Enterotest, care constă dintr-un fir de nylon de 1 metru atașat unei greutate învelite în gelatină. Capătul liber al firului este reținut și capsula înghițită. Cum gelatina se dizolvă, firul ajunge în jejun și giardiile se atașează de el, așa cum se atașează de celulele esențiale. După câteva ore firul se scoate ușor și fluidul se exprimă pe o lamă microscopică, care se examinează imediat.

Prezența paraziților poate fi evidențiată indirect, prin demonstrarea anticorpilor specifici elaborați de organism. Ca sursă de antigen au fost utilizate atât chisturi cât și trofozoizii. Prima testare serologică a anticorpilor în giardioză a fost efectuată în România în anul 1974 (*Simona Rădulescu*) și a fost comunicată de Congresul Internațional de Parazitologie de la München. S-a utilizat reacția de imunofluorescență indirectă cu antigen obținut din culturi in vitro de *Giardia lamblia*. Ulterior metodologia de diagnostic s-a perfecționat și diversificat cu noi tehnici: imunodifuzia, contra imunoelectroforeza și ELISA.

Neajunsul diagnosticului serologic în giardioză constă în faptul că nu permite diferențierea purtătorilor asimptomatici de bolnavii simptomatici, intrucât există purtător de giardia fără anticorpi și persoane la care se depistează anticorpi în singe fără să se poată evidenția parazitul.

Astfel s-a îndreptat atenția spre folosirea metodelor imunologice pentru decelarea antigenului în fecale. Reacția de imunofluorescență indirectă utilizează anticorpi monoclonali anti*giardia*, care sînt comercial disponibili în SUA pentru detectarea chisturilor din fecale sau sursele de apă.

E. A. Meyer în 1988 publică rezultatele obținute prin folosirea unui ser monospecific anti*giardia* (CSA) produs de iepure cu care au decelat prin contra-imunoelectroforeză antigenul din materiile fecale în 90% la bolnavii de

giardioză. Acest antigen specific, CSA indică existența unei infecții active cu giardia și este considerat ca ideal pentru testele de imunodiagnostic. Începînd din 1984 s-a introdus testul imunoenzimatic (ELISA) pentru decelarea antigenului în scaun. S-a sugerat că acest test poate fi efectuat și pe probe recoltate pe hîrtie de filtru, uscate și păstrate la frigider. În S.U.A. există truse ELISA comercial disponibile.

Pentru tratamentul giardiozei avem un arsenal destul de bogat de medicamente. Trecem în revistă numai substanțele utilizate și evaluate de noi. Am folosit în ultimii ani atebrina, metronidazolul, furazolidon și derivații de tinidazol.

În infecțiile cauzate numai de giardia am administrat la adulți atebrina, asociată cu furazolidon (5 zile), urmat de Fasigyn asociat cu Furazolidon. La copii am folosit metronidazolul asociat cu Furazolidon (5—7 zile) urmat de Fasigyn cu Furazolidon (1—2 zile).

Atebrina am administrat-o în doze de 0,015 g/kg corp pe zi, cu o doză maximă de 0,3 g zi. Metronidazolul l-am administrat în doze de 0,02 g/kg corp pe zi, la adulți, doza maximă zilnică a fost de 1 g. Din Furazolidon copiii între 1 și 2 ani au primit 0,075 g/zi; între 3 și 5 ani 0,100 g/zi; între 5 și 6 ani 0,150 g pe zi; între 7 și 8 ani 0,200 g zi, între 9 și 12 ani 0,250 g/zi, între 13 și 15 ani 0,300 g zi, la adulți, 0,300 g/zi. Din Fasigyn copiii au primit 0,050—0,075 g/zi, fără a depăși 2 g în 24 de ore.

În ultimii ani la copii mici am folosit un tratament cu metronidazol asociat cu furazolidon. (6—8 zile), apoi Fasigyn asociat cu furazolidon (2—3 zile), urmînd o pauză de 10 zile, pornind apoi o cură cu Giarnidocid.

Cu atebrină am obținut o vindecare în 81<sup>0</sup> „, metronidazolul a fost eficient în 95<sup>0</sup> „ la adulți și 71<sup>0</sup> „ la copii, iar Giarnidocidul 40<sup>0</sup> „, după un control efectuat la șase săptămîni după tratament.

Menționăm că repetarea metronidazolului, sau depășirea dozelor uzuale este contraindicată, dat fiind recente cercetări experimentale, privind acțiunile adverse nedorite ale acestei substanțe medicamentoase.

În anii 1988 și 1989 s-a propus folosirea Ornidazolului, Giarnidocidului și Eridiaronului în tratamentul giardiozei.

Ornidazolul, preparat de Institutul de Cercetări Chimice Farmaceutice a avut efect rapid și in vitro și in vivo (pe șoareci RAP), majoritatea trofozoizilor fiind imobilizați, în cîteva ore, după 24 de ore ne mai existînd nici un parazit mobil. Șoarecii la care s-a administrat 50 mg/kg Ornidazol s-au vindecat 40<sup>0</sup> „ din animale, iar la 100 mg/kg 90<sup>0</sup> „.

Giarnidocidul produs de Plafar Cluj-Napoca, se prezintă cu o soluție pentru uz intern conținînd: tinctura Tanacetii (49,759). Tinctura Calendulae (49,759), și Aeteroleum Thymi 0,50 g, în 40 ml. Giarnidocidul acționează in vitro și in vivo mai lent (Simona Rădulescu), efectele trofozoizilor fiind sesizabile abia după 24—48 de ore. Rezultatele testărilor in vivo ale Giarnidocidului pe același model animal (șoareci R.A.P) nu au fost concludente. Va fi necesară aprofundarea studiului prin testarea separată a fiecărui component al soluției și probabil testarea pe alte specii de animale. Astfel se pot evita și componentele cu efect negativ anti-giardia și cu reacții adverse nedorite pentru gazdă.

Eridiaromul, produs de Institutul Agronomic „Dr. P. Groza” Cluj-Napoca, este un extract vegetal cu adaos de medicamente, bogat în principii naturale, vitamine, săruri minerale, fitoncide, tanini, acizi vegetali,

pectine, glucoză etc. cu o acțiune antidiareică pronunțată (*Moraru Mariana, Gorgan V., Diaconescu S., Morar Roman și Sașca Nadia*, 1989). Actualmente este în studiu efectul Eridiaromul în giardioză.

Din punct de vedere epidemiologic giardioza ca și alte enteroinfecții se produce prin ingestia de chisturi, direct infecțioase, existente în materiile fecale. Studiul unor îmbolnăviri recente de giardioză a căror producere nu putea fi explicată prin calea de transmisiune tradițională (mîinile murdare, alimente etc.), a condus la identificarea existenței altor modalități de infecție: respectiv prin apa potabilă și contact sexual. Rolul apei potabile a fost demonstrat prin infecțiile hidrice semnalate în Leningrad, New York, Oregon, Washington și alte localități. În general s-a observat că epidemiile hidrice de giardioză au avut loc în zonele unde temperatura apei era scăzută. În cadrul acestor epidemii hidrice s-a evidențiat și rolul unor animale (castori) infectate cu giardia, în perimetrul de protecție sanitară a surselor de aprovizionare cu apă a unei mari aglomerații urbane americane. Ulterior s-a demonstrat rolul diferitelor rozătoare ca surse de infecție de a produce infecția umană. În ultimii ani s-a recunoscut că infecția cu giardia poate fi transmisă și pe cale sexuală, în special printre homosexuali. Studiarea infecțiilor intestinale la homosexuali, a proctitelor și vaginitelor cu giardia, întăresc punctul de vedere că acest organism poate fi transmis și pe cale sexuală.

În concluziile simpozionului din 1989 (Actualități în terapia bolilor infecțioase) se subliniază că problema complexă a giardiozei în viitor se poate realiza nu prin terapie, ci prin inițierea măsurilor de prevenire, profilaxie individuale și colective (inclusiv vaccinările).

#### Bibliografie

1. *Elias M.*, Incidența giardiozei în colectivități de copii. Consfătuirea: „Protozoare patogene”. Tirgu-Mureș, 21 octombrie 1983, 33; 2. *Fazakas B.*, Uncle observații clinice în giardioză. Consfătuirea: „Protozoare patogene”, Tirgu-Mureș 21 octombrie 1983, 45; 3. *Fazakas B.*, Problemele parazitologiei clinice azi. Simpozionul: „Actualități în terapia bolilor infecțioase”. Tirgu-Mureș, 24 martie 1989, 24; 4. *Grosu Maria, Miu N., Georgeta Fărcaș, Lucia Slăveanu, Mariana Corpodeanu, Florescu P.*; Corelații funcționale-morfologice intestinale în giardioza copilului. Consfătuirea: „Protozoare patogene”, Tirgu-Mureș 21 octombrie 1983, 53; 5. *Mac Donald, T.T. and Ferguson A.*; Gastroenterology (1978), 74, 496; 6. *Meyer, E. A., Rădulescu S.*; Giardia and giardiasis. In „Advans in Parasitology” (B. Bawes, ed), 1979, vol. 17, Academic Press, New York; 7. *Meyer, E. A.*; Diagnosticul imunologic în giardioză. Al IV-lea Congres Național de microbiologie medicală Cluj-Napoca 1—3 septembrie 1988. Manuscris; 8. *Mocanu E., Elena Donescu.*; Actualități în terapeuica antihelmintică prin cabinetul de parazitologie al C.S.A. Brăila. Simpozionul: „Actualități în terapia bolilor infecțioase”. Tirgu-Mureș 24 martie 1989, 95; 9. *Moraru Mariana, Gorgan V., Diaconescu S., Morar Roman, Sașca Nadia.*; Eridiaromul în tratamentul bolii diareice acute. Simpozionul: „Actualități în terapia bolilor infecțioase”. Tirgu-Mureș 24 martie 1989, 54; 10. *Owen R.L., Allan Land Stevens D.P.*; Gastroenterology (1980), 78, 1232; 11. *Pap Z., Fazakas B., Simu G., Constanța Ionescu, Olga Pribac, Demeter I. Enikő Nagy.*

Giardioza și modificările histologice ale mucoasei jejunale. Consfătuirea: „Protozoare patogene”, Tirgu-Mureș 21 octombrie 1983, 52: 12. Rădulescu Simona, Marta Dinu, Lidia Lazăr: Sensibilitatea parazitului GIARDIA LAMBLIA față de Ornidazol și Giardinocid. Simpozionul: „Actualități în terapia bolilor infecțioase”. Tirgu-Mureș 24 martie 1989, 96: 13. Ridley M.J., Ridley D.S.: *J. Clin. Pathol.* (1976) 29, 30: 14. Roberts-Thomson, I.C., Stevens, D.P. Mahmoud, A.E.F., and Warren, K.: *Gastroenterology* (1976) 71, 57: 15. Simionescu Olga. Indicele de infestare parazitara în două colectivități de copii între 0—3 ani. Consfătuirea: „Protozoare patogene”, Tirgu-Mureș, 21 octombrie 1983, 39: 16. Stevens D.P., Frank D.M. *Trans. Assoc. Am. Physicians* (1978), 80, 1976: 17. Ungureanu E.M., Eugenia Haralamb: Rolul și importanța geografiei medicale pentru epidemiologia și combaterea bolilor parazitare. Al IV-lea Congres de patologie infecțioasă. Iași 17—19 septembrie 1981, 154: 18. Voiculescu Al.: Aspecte organizatorice pe linia depistării, profilaxiei și combaterii parazitozelor în județul Olt, rezultate preliminare și perspective. Consfătuirea: „Protozoare patogene”. Tirgu-Mureș, 21 octombrie 1983, 35.

B. Fazakas

#### CURRENT PROBLEMS OF GIARDIASIS

Recently WHO has appreciated that *Giardia lamblia* is one of the most widespread parasites of man, and it is a pathogenic protozoan. Giardiasis is obviously increasing due to urbanization. Mixed infections are more frequent in children and adults, as well as in sucklings. In most cases it is a cavity parasite, but sometimes it may be tissular, provoking specific tissular lesions (grade 0, I—IV). The immune response is initiated by trophozoites, and the defence mechanism is complex, the immune competence having an important role if it is completely expressed both humorally and cellularly. The pathogenic mechanisms are multiple and complex. Giardiasis is a disease with polymorphic symptomatology, having chronic clinical evolution. Digestive symptoms are predominant but general and toxic-allergic clinical signs are also encountered. Aetiological diagnosis is based on revealing cysts, vegetative forms, or on the presence of specific antibodies in the blood or faecal matter. The medicamentous substances used are atabrin, metronidazol, furazolidon and tinidazol derivatives. Recently Ornidazol, Giardinocid and Eridiarom have also been used. All these are made use of in various treatment schemes, depending on the age and present clinical state of the patient. The risks of repeated use of metronidazol and its overdoses are underlined.

In the future, giardiasis cannot be solved by individual treatment, but only by introducing preventive measures and individual and collective prophylaxis, including vaccinations.