

# Concepte actuale privind diagnosticul și tratamentul diareilor acute la copil

## *Actual concepts in diagnosis and treatment of acute diarrhea in child*

Conf. Dr. MATEI DUMITRU<sup>1</sup>, Prof. Dr. IOAN GHERGHINA<sup>2</sup>, Asist. Univ. Dr. ELIZA CINTEZĂ<sup>2</sup>,  
Dr. HERȚUG MARINELA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Șef Disciplina Medicină de Familie, UMF „Carol Davila”, București

<sup>2</sup>Clinica II Pediatrie IOMC, București

<sup>3</sup>Medic rezident Medicină de Familie, UMF „Carol Davila”, București

### REZUMAT

Diareea acută continuă să reprezinte una dintre cele mai importante cauze de morbiditate și mortalitate la copilul între 0-5 ani, la nivel mondial. Date mai recente arată că Rotavirusul este agentul etiologic cel mai important al diareilor acute severe la sugar și copilul mic, și o cauză importantă de mortalitate. Reechilibrarea hidroelectrolitică este obligatorie în toate formele clinice. Tratamentul antisecretor cu Racecadotril s-a dovedit eficient în scăderea pierderilor de apă și electroliți. S-a abordat în ultimii ani o nouă strategie dietetică de realimentare precoce după primele 4-6 ore de rehidratare. Probioticele aduc o noutate tratamentului complementar al diareilor acute, precum și imunizarea pasivă.

**Cuvinte cheie:** etiopatogenia diareii acute, Rotavirus, rehidratare cu soluție „OMS ORS” versus soluție hipo-osmolară Na 50-60mmol/L, realimentare precoce, Racecadotril, probiotice, imunizare pasivă.

### ABSTRACT

Acute diarrhea still represents one of the most important cause of morbidity and mortality in children between 0-5 years old, at international levels. Recent data showed that Rotavirus is the major etiological agent of childhood diarrhea and an important cause of mortality in this age. Hydroelectrolyte rebalancing is a compulsory step for all clinical forms of diarrhea. The antisecretory treatment with Racecadotril proved to be efficient in water and electrolytes loss reduction. Lately it was aproved a new dietetic strategy of early alimentation after the first 4-6 hours of rehydration. Probiotics are a new approach in complementary treatment of acute diarrhea, as well as passive immunisation.

**Key words:** etiopatogeny of acute diarrhea, Rotavirus, rehydration with “OMS-ORS” solution versus hipo osmolarity solution Na 50-60mmol/L, early alimentation, Racecadotril, probiotics, passive immunisation.

## DEFINIȚIE. GENERALITĂȚI

Diareea acută se caracterizează prin creșterea frecvenței scaunelor (3-5 scaune pe zi), sau creșterea peste 2 ori față de numărul de scaune din ultimile 4 săptămâni, concomitent cu scăderea consistenței acestora.

Caracterul acut al diareii este definit prin evoluția acestei boli în cel mult 2 săptămâni de la debut.

La nivel mondial, diareea acută continuă să reprezinte una dintre cele mai importante cauze de morbiditate și mortalitate la copilul între 0-5 ani, deși a trecut pe locul II între cauzele de deces la această vârstă după anul 2003 (Secretarul General UNICEF), respectiv sub 2 milioane/an.

OMS estimează peste 700 de milioane de episoade diareice/an la copilul sub 5 ani în țările în curs de dezvoltare. Date mai recente arată că Rotavirusul este agentul etiologic cel mai important al diareilor acute severe la sugar și copilul mic, pe plan mondial cauzând peste 700 de milioane de cazuri/an. Practic, multe episoade diareice acute la copil rămân necunoscute, fiecare copil având în primul an de viață în medie 5-7 episoade diareice.

Indiferent de statusul socio-economic, aproape toți copiii vor fi infectați cu Rotavirus în primii 5 ani. Rotavirusul generează peste 35% dintre formele severe de diaree acută cu scaune apoase și un număr de aproximativ 500.000 de decese anual, mai ales în țările în curs de dezvoltare.

Costurile datorate spitalizării formelor severe de diaree cu Rotavirus sunt estimate la peste 1 miliard de dolari anual.

Shigella Dizenteriae tip I determina în 1991 peste 600.000 de decese anual, însă în ultimii ani se notează o scădere a numărului de decese la 160.000 de decese anual, datorită îmbunătățirii condițiilor socio-economice.

Diareea persistentă asociată cu malnutriție, anemie și coinfectie, determină, la copilul aflat în perioada critică de dezvoltare, oprirea creșterii în lungime și retard psihomotor ireversibil.

## ETIOLOGIE

Cele mai multe diarei acute sunt cauzate de infecții virale, bacteriene, parazitare, dar și unor condiții defectuoase de îngrijire și greșeli alimentare de ordin calitativ și cantitativ, dintre care un rol principal îl are „mâna murdară”.

### Virusuri enteropatogene

Mai mult de jumătate dintre diarele infecțioase sunt efectul infecțiilor virale cu virusuri enteropatogene (40-60% după OMS).

Conform studiilor, cel mai adesea diareea virală este provocată de Rotavirusuri, Calicivirusuri, Adenovirusuri și Astrovirusuri.

### Bacteriile enteropatogene

Diarele de cauză bacteriană reprezintă 20-50% din totalul cazurilor de diaree acută. Cei mai frecvenți germeni întâlniți sunt reprezentați de Shigella Dizenteriae, Escherichia Coli, Salmonella, Vibrio Cholerae, Klebsiella, Yersinia, Clostridium Difficile, Pseudomonas Aeruginosa, Stafilococcus Aureus.

### Paraziți enteropatogeni

Giardia Lamblia este responsabilă de o incidență crescută, în special în colectivitățile de sugari și preșcolarii din creșe și grădinițe.

**Greșelile alimentare** reprezintă o cauză comună de diarei la sugar și copilul mic, fiind de ordin calitativ sau cantitativ. Consumul excesiv de sucuri naturale, de fructe ce conțin prea mult sorbitol și fructoză pot reprezenta o cauză de diaree.

### Diareea dată de antibiotice

Un număr de antibiotice pot cauza diaree la copil, de obicei diaree ușoară sau moderată, fără deshidratare sau scădere ponderală. În cele mai multe cazuri, administrarea de antibiotice nu ar trebui oprită, nici alimentația copilului modificată. De obicei diareea se rezolvă la 2 zile de la oprirea tratamentului. În caz contrar, sau la agravarea diareii trebuie consultat medicul specialist.

## CLASIFICAREA FIZIO-PATOLOGICĂ A DIAREILOR ACUTE

Diarele acute recunosc mecanisme multiple de producere: diareea osmotică, diareea secretorie, diareea datorată unor enterotoxine, diareea datorată unor mecanisme entero-adezive, entero-hemoragice și entero-invazive.

Prezentăm câteva dintre mecanismele cel mai frecvent întâlnite în diarele acute.

### Diareea de tip entero-toxigen

Sunt cauzate de germeni capabili să producă o enterotoxină, cum ar fi: E. Coli Enterotoxige, Vibriionul Hoteric, Stafilococcus Aureus și Bacillus Cereus.

În general, aceste enterotoxine sunt proteine secretate de acești germeni care acționează asupra osmoreceptorilor intestinali, schimbând

sensul de migrare al electroliților dinspre vas înspre lumenul intestinal, determinând pierderi masive de apă și electroliți prin scaun. Practic se realizează o „paralizie“ a acestor osmoreceptori, alterarea fiind predominant funcțională și mai puțin structurală, la nivelul enterocitului.

Acest tip de diaree duce la deces prin deshidratare severă ca urmare a pierderilor masive de apă și electroliți.

Studiile clinice au demonstrat că enterotoxina produsă de Vibriionul holeric antrenează pierderi mai mari de apă și electroliți față de celelalte enterotoxine.

### Diareea de tip entero-invaziv

Este produsă de germeni care au capacitatea de a invada mucoasa intestinală, cu alterarea structurilor din corionul mucoasei, ce are ca expresivitate clinică apariția de scaun cu mucus, puroi și sânge.

Aceste diaree au ca prototip *Shigella* *Dizenteriae*, dar și alți germeni cum ar fi: *Salmonella*, *Campilobacter*, *Yersinia* *Enterocolitica*.

### Diareea infecțioasă dată de Rotavirus

Odată ingerat, Rotavirusul se atașează de intestinul subțire proximal, infectând enterocitele mature. În timpul perioadei de incubație de 19-36 de ore, virusul produce o entero-toxină potentă, NSP4, care induce diaree și concomitent distrugerea suprafeței epiteliale, determinând „tocirea“ vilozităților.

Rezultatul este o diaree apoasă cu pierderi importante de fluide și electroliți, care poate dura 2-7 zile, cu risc de deshidratare severă, chiar fatală.

Alte mecanisme implicate în diaree sunt: mecanismul secretor (datorat excesului de gastrină, acizi biliari, acizi grași, laxative), alterarea motilității intestinale, mecanismul inflamator etc.

## MANIFESTĂRI CLINICE

Diareea acută nu este o diaree-simptom, ci este o diaree-boală, ea asociind și alte semne clinice, în funcție de agentul cauzal. Practic, există un polimorfism simptomatic care determină niște entități distincte din punct de vedere clinic, în funcție de agentul cauzal. În general, cele mai frecvente simptome asociate sunt reprezentate de prezența sau nu a febrei, scăderea apetitului, prezența vărsăturilor, a meteorismului abdominal și a scăderii în greutate.

La aceste semne clinice se adaugă semnele de deshidratare, în funcție de care diareea se împarte în mai multe forme clinice.

## FORME CLINICE DE DIAREE

### Diareea acută ușoară

Reprezintă pierderi de lichide în cantitate mai mică de 5% din greutatea corporală, și se estimează cunoscându-se greutatea anterioară episodului diareic.

### Diareea acută medie

Asociază pierderi mai mari de lichide, între 6 – 10% din greutatea corporală. Din punct de vedere clinic, copilul prezintă pliu abdominal leneș, fontanelă deprimată, buze uscate și facies suferind încercănat.

### Diareea acută severă

Presupune pierderi de lichide a mai mult de 10% din greutatea corporală, iar din punct de vedere clinic asociază semne de șoc hipovolemic, cu oligoanurie, tulburări ale stării de conștiință și risc de deces.

## DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv se bazează pe datele anamnestice în care trebuie insistat asupra circumstanțelor care au determinat diareea, manifestărilor clinice care ne permit aprecierea severității diareei și chiar a etiologiei.

Diareile virale evoluează zgomotos, cu febră, vărsături alimentare incoercibile și scaune apoase, fiind în general precedate de un prodrom de infecții de căi respiratorii superioare.

Diareile bacteriene asociază în general febră, refuzul alimentației, meteorism abdominal, scaune muco-pio-sanghinolente.

## HEMOLEUCOGRAMA

În infecțiile bacteriene de tip enteroinvaziv, hemograma poate prezenta leucocitoză cu neutrofilie, marker de infecție bacteriană.

Hemoleucograma nu prezintă modificări semnificative în diareile ușoare sau medii de etiologie virală, dar numărul leucocitelor variază între leucocitoză și leucopenie, cu deviere la stânga a formulei leucocitare în diareile bacteriene cu germeni Gram negativ.

Numărul mic de leucocite (<5000/mm<sup>3</sup>) la un sugar sever infectat are o semnificație gravă.

Trombocitopenia intrainfecțioasă (asociată sau nu cu sindrom hemoragipar) are semnificație de gravitate, fiind întâlnită în special în infecțiile severe cu germeni Gram-negativ.

## COPROCULTURA

Nu se recomandă de rutină, ea având indicație în special la cei cu diaree sanghinolentă și la cei imunodeprimați. Este o metodă de diagnostic costisitoare și dă rezultate pozitive în maxim 50-60% dintre cazuri, iar rezultatul se obține la 72 ore de la recoltare.

## COPROCITOGRAMA

Se recomandă ca examen de rutină, ce ne orientează rapid asupra unei etiologii virale sau bacteriene. Prezența polimorfonuclearelor neutrofile de peste 10/câmp sugerează o diaree bacteriană de tip entero-invaziv și ne permite aprecierea oportunității începerii unui tratament antibiotic.

**Teste rapide** – chituri pentru infecțiile cu Rotavirusuri și Adenovirusuri

Pentru identificarea Rotavirusurilor și Adenovirusurilor se utilizează microscopia cu imuno-fluorescență ELISA. Există însă rezultate fals- pozitive sau fals-negative care necesită interpretare.

## ASTRUP

Severitatea pierderilor hidroelectrolitice poate fi obiectivată prin tulburările echilibrului acido-bazic (ASTRUP). Dacă pH-ul este sub 5,5 și conținutul de glucoză este scăzut, se vor lua în considerație cauzele neinfecțioase de diaree (intoleranță la dizaharide), în timp ce un pH alcalin pledează pentru originea bacteriană a infecțiilor.

## PULSOXIMETRIA

Pulsoximetria măsoară saturația sângelui în Oxigen. În cazurile severe de diaree acută, se estimează cu ajutorul pulsoximetrului necesitatea sau nu de administrare a oxigenului, în cazul în care saturația de Oxigen a sângelui scade mult sub pragul normal de 95%. Scăderea saturației de oxigen a sângelui este un indicator al gravității bolii diareice acute.

### Tratament

Planul terapeutic în diareea acută constă în:

1. Tratament patogenic:
  - a) reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică;
  - b) tratament antisecretor.
2. Realimentarea
3. Tratamentul etiologic

4. Tratamentul simptomatic
5. Metode complementare de tratament

1. a) **Reechilibrarea hidroelectrolitică** este obligatorie în toate formele de diaree acută la copil. În formele ușoare și moderate de diaree, reechilibrarea hidro-electrolitică se face pe cale orală cu soluții polihidroelectrolitice, iar în forme severe, cu deshidratare peste 10%, se tratează în secțiile de terapie intensivă ale spitalelor de pediatrie.

Reechilibrarea hidroelectrolitică pe cale orală se practică în primele 4-6 ore, folosind soluții polihidroelectrolitice, în cantitate de 10-20 ml/kg/oră, sau 50-100ml/kg/4-6 ore, în funcție de gradul de deshidratare ușor sau moderat.

Ghidurile Curente de Terapie pentru Deshidratarea Ușoară sau Moderată în Gastroenterita Acută (ESPGHAN, Academia Americană de Pediatrie și OMS; Szaiewska H 2000) propun „9 recomandări pentru un tratament adecvat”.

- I. Folosirea unei soluții de rehidratare orală (ORS)
- II. Soluția să fie hipotonă (Na 60mmol/L, glucoză 74-111 mmol/L)
- III. Rehidratare orală aprox. 4-6 ore
- IV. Realimentare orală rapidă cu o dietă normală, inclusiv solide
- V. Folosirea unei formule speciale de lapte nu este întotdeauna justificată
- VI. Folosirea unei formule de lapte diluate cu apă nu este justificată
- VII. Continuarea alăptării (în orice moment al bolii)
- VIII. Înlocuirea pierderilor adiționale de lichide cu o soluție tip ORS

IX. Nu sunt necesare întotdeauna antibioticele  
Studiile comparative între **soluția de rehidratare „OMS-ORS”** (90mmol Na/L folosită cu succes în țările în curs de dezvoltare și o **soluție de rehidratare hipo-osmolară cu 50-60mmol Na/L** au arătat că cea din urmă este preferată în țările industrializate.

Din anul 2002, OMS a redus de asemenea concentrația de Na de la 90mmol/L la 70mmol/L (Centrul de Control și Prevenție al Bolilor, 2003).

Ghidurile ESPGHAN 2001 recomandă pentru copiii din Europa folosirea soluțiilor **ORS hipo-osmolare Na 50-60mmol/L, Glucoză 74-111 mmol/L**.

După faza de rehidratare se continuă administrarea ORS 50-100ml/kg pentru fiecare scaun diareic emis în continuare.

1. b) *tratament antisecretor*

Are în vedere folosirea unor medicamente care să scadă pierderile digestive de apă și electroliți.

Se folosesc medicamente de tip Racecadotril – inhibitor oral al enkefalinazei. Prin prevenirea degradării endogene a enkefalinei, are un efect antisecretor, reduce secreția de apă și electroliti în intestin, limitând pierderile de lichide la nivel intestinal. Conform studiilor efectuate, tratamentul cu Racecadotril are un efect semnificativ în reducerea numărului de scaune apoase la copiii cu vârste între 2 luni și 4 ani de viață, comparativ cu un placebo. Ambele tipuri de infecție – Rotavirus pozitiv și Rotavirus negativ răspund la tratamentul antisecretor cu Racecadotril.

## 2. Realimentarea

Dieta clasică în care faza de rehidratare era urmată de dieta de tranziție cu supă de morcovi sau mucilagiul de orez până la finele celor 24 ore a fost abandonată. Deși prin dieta clasică scaunele se normalizau rapid, curba ponderală era descendentă din cauza raportului protein-caloric insuficient. Această dietă restrictivă era nocivă, în special la copiii care prezentau concomitent malnutriție, precum și la cei cu episoade repetate de diaree acută.

Practic, privarea protein-calorică indusă iatrogen prin repausul digestiv determină atrofie vilozitară și cronicizarea diareii.

Aceste observații au condus la o **nouă strategie dietetică de realimentare precoce după primele 4-6 ore de rehidratare**, cu un aliment proteic, lapte uman, lapte dietetic, formulă adaptată.

## 3. Tratament Etiologic

În diareile entero-invazive confirmate clinic prin prezența scaunelor mucopiosanghinolente și coprocitograma pozitivă se recomandă chimioterapice sau antibiotice per os, folosind drept criteriu experiența medicului, și vizând în general germeni gram-negativ.

După 72 de ore, în funcție de rezultatele coproculturii și antibiogrammei se pot folosi și alte antibiotice pe cale orală sau parenterală.

În diareile de tip enterotoxigen nu se recomandă antibiotice de primă intenție, eventual antibiotice care nu se absorb parenteral.

## 4. Tratamentul simptomatic

Tratamentul simptomatic vizează combaterea febrei și a vărsăturilor. Nu se recomandă de rutină

folosirea medicației antidiareice de tipul Loperamidului, deoarece poate genera ileus paralytic.

La copilul peste 5 ani se poate folosi cu precauții, avându-se în vedere că staza intestinală duce la multiplicarea germenilor bacterieni, fiind obligatorie asocierea în general a fluorochinolonei.

Unele studii recomandă folosirea unor produse tip **diosmectita** 1.5g de 2 ori pe zi, care pot determina scurtarea diareii cu 1-2 zile, dar care nu se recomandă în asociere cu antisecretoriile.

## 5. Metode complementare de tratament

### Probioticele

Un factor de interes din ce în ce mai mare îl reprezintă potențialul florei comensale de a influența sănătatea organismului gazdă.

Majoritatea probioticelor provin din Lactobacili și Bifidobacterii. Principala aplicație clinică a probioticelor a fost prevenirea sau tratarea diareii bacteriene și virale. Concluziile folosirii probioticelor în diaree au fost:

1. administrarea probioticelor la copiii cu diaree scurtează durata bolii cu 24 de ore;
2. eficacitatea este vizibilă la copiii mici cu cât administrarea s-a făcut mai repede;
3. singurul probiotic eficient este Lactobacillus rhamnosus GG;
4. eficacitatea probioticelor este evidentă în diareea virală în special cu Rotavirus.

### Imunoterapia pasivă

Prin alăptarea la sân, transferul pasiv de IgA secretat în laptele matern protejează în perioada neonatală împotriva unui număr mare de infecții printre care și infecția cu Rotavirus. Riscul crește după vârsta de 6 luni de viață, prin scăderea acestor anticorpi materni.

În afara utilizării gama globulinelor umane, anticorpii anti-Rotavirus au fost obținuți din surse heterologe cum sunt colostrul bovin și oul de găină. La bovinele care alăptează, anticorpii sunt transportați din ser în colostru, protejând contra infecțiilor. După imunizare, o vacă poate produce aproximativ 1,5 kg anticorpi în câteva zile. Acest colostru bovin hiperimun a fost utilizat profilactic cu succes împotriva E. Coli enterotoxigen și terapeutic contra Rotavirului. Acest tratament este foarte eficient, însă utilizarea sa pe scară largă este scumpă.

## BIBLIOGRAFIE

1. Nelson Textbook of Pediatrics 18th Edition by Richard E., Md. Mehrman (Editor), Robert M., Md. Kliegman (Editor)
2. Ciofu E, Ciofu C – Esențialul în pediatrie, ediția a doua, Ed. Amaltea, București, 2002
3. Barthelet JG – Antibiotic associated diarrhea *Clin Infect. Dis* 1992
4. Hamilton JR – The pathophysiological basis for viral diarrhea: a progress report. *J.Ped. Gastroenterol. Nutr.* Ed. 1990
5. Gherghina I, Iagaru N, Matei D, Moldovan Z – Tratatul diareilor acute la sugar și copilul mic, Med. Modernă 1998
6. Gherghina I, Matei D – Tratatul dietetic în diareile acute și cronice la sugar și copilul mic – Comunicare Congres Internațional organizat de Congresul Bik Gulden, Moscova
7. William O – Dobbins III in Textbook of gastroenterology, Yamada T and co; 2nd ed. 1996
8. Gherghina I și colab. – Actualități în diareile cronice la copil, *Medicina Modernă*, vol. XI, Nr. 4, 2004

### Revista presei medicale

#### Researchers find safer way to make stem cells

Researchers said on Sunday they had found a safer way to transform ordinary skin cells into powerful stem cells in a move that could eventually remove the need to use human embryos.

It is the first time that scientists have turned skin cells into induced pluripotent stem cells or iPS cells – which look and act like embryonic stem cells – without having to use viruses in the process.

The new method also allows for genes that are inserted to trigger cell reprogramming to be removed afterwards.

Stem cells are the body's master cells, producing all the body's tissues and organs.

Embryonic stem cells are the most powerful kind, as they have the potential to give rise to any tissue type. However, many people object to their use, making iPS cells an attractive alternative, provided they can be made safely.

Researchers have known for some time that ordinary skin cells can be

transformed into iPS cells using a handful of genes.

But to get these genes into the cells they have had to use viruses, which integrate their own genetic material into the cells they infect. This can cause cancer.

The alternative approach, described in the online edition of the journal *Nature* by two teams of researchers from Britain and Canada, appears to avoid the risk of such abnormalities.

#### "PIGGYBAC" RIDE

The researchers harnessed a little piece of DNA called a transposon – sometimes known as a "jumping gene" because of its ability to move around inside the genetic code – to carry four genes.

The version used is dubbed "piggyBac" and has been used by researchers to genetically modify a range of organisms.

"It is a step towards the practical use of reprogrammed cells in medicine, perhaps even eliminating the need for human embryos as a source of stem

cells," said Keisuke Kaji from the Medical Research Council (MRC) Centre for Regenerative Medicine in Edinburgh.

He and Andras Nagy from the University of Toronto used the technique in both mouse and human skin cells and found the reprogrammed cells behaved just like embryonic stem cells.

Ian Wilmut, head of the MRC centre and one of the scientists who cloned the first mammal, Dolly the sheep, said it would take time before the new iPS cells could be given to patients, but the new technique was an important step forward.

"Combining this work with that of other scientists working on stem cell differentiation, there is hope that the promise of regenerative medicine could soon be met," he said.

Doctors hope one day to use stem cells to treat diseases such as Parkinson's, diabetes, cancer and spinal cord injuries.

Source: REUTERS HEALTH – London, March 1<sup>st</sup>