

A ROTAVÍRUS-FERTŐZÉS EGYÉB BETEGSÉGEKET PROVOKÁLÓ SZEREPE GYERMEKKORBAN

A csecsemő- és kisdedkori enterális fertőzések leggyakoribb kórokozói a rotavírusok. Az általuk okozott betegség évente megközelítőleg 611.000 gyermek haláláért felelős (1). A fertőzés kimenetelét a gazdaszervezet, valamint a vírus összjátéka határozza meg, és ez a folyamat sokkal bonyolultabb, mint azt korábban képeztük. A klinikai megjelenés a tünetmentes fertőzéstől a súlyos, életveszélyes hasmenésig változhat, és extraintestinális manifesztációk jelentkezésével is számolnunk kell. Az utóbbi években vált ismertté a rotavírus-fertőzés egyéb betegséget provokáló, ún. postinfekciós hatása, ami felgyorsította a természetes fertőzés során kialakuló immunválasz tanulmányozását. A feltételezett patomechanizmus a molekuláris mimikri jelensége (keresztreagáló immunválasz), amikor a vírusantigén és a különböző szöveti struktúrák közötti homológia miatt a kórokozó ellen termelt antitestek a szervezet saját antigénjeivel is reakcióba lépnek.

Több multifaktoriális autoimmun betegség kialakulását hozták már összefüggésbe a rotavírus fertőzéssel, amelyek közül a coeliakia és az 1-es típusú diabetes mellitus a legjelentősebb.

A rotavírus szerkezete

A rotavírust 1973-ban Bishop és munkatársai fedezték fel fiatal, hospitalizált, heveny gastroenteritises gyermekek duodenális epitheliumában (2). A Reoviridae családba tartozó ikozahedrális szimmetriájú virionok lineáris, duplaszálú, szegmentált RNS-t tartalmaznak. A genomot alkotó 11 duplaszálú RNS szegmens mindegyike vírusproteineket, köztük 6 szerkezeti proteint (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6, VP7) és 5 non-struktúr proteint

A ROTAVÍRUS-FERTŐZÉS A FEJLETT ORSZÁGOKBAN A MORBITÁS, A FEJLŐDŐ ORSZÁGOKBAN A MORBITÁS ÉS A MORTALITÁS JELENTŐS TÉNYEZŐJE, CSECSEMŐ- ÉS KISGYERMEKKORBAN EGYARÁNT. A GYAKORLÓ GYERMEKORVOS ELSŐSORBAN AKKOR GONDOL RÁ, HA EZEN KORÚ BETEGÉNÉL AKUT GASTROENTERITIS KLINIKAI TÜNETEIT ÉSZLELI. CSAK AZ UTÓBBI ÉVEKBEN DERÜLT KI, HOGY A VÍRUS EXTRAINTESZTINÁLIS TERJEDÉSE FOLYTÁN LÉGZŐSZERVI, BŐR-, KÖZPONTI IDEGRENDSZERI ÉS SÚLYOS SZISZTÉMÁS TÜNETEKET IS OKOZ. A DOLGOZAT A ROTAVÍRUS-FERTŐZÉS EXTRAINTESZTINÁLIS ÉS KÉSŐI, POSTINFEKCIÓS HATÁSÁT TÁRGYALJA.

(NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5) kódol. A struktúr proteinek három koncentrikus réteggé (belső, középső és külső) rendeződnek össze, amelyek körülvesszik és védik az RNS-t, valamint a vírus replikációban és a patogenezisben fontos szerepet játszó non-strukturális fehérjét. A VP7 és VP4 külső kapszid proteinek határozzák meg a szerotípus specifitást, és neutralizáló ellenanyagok képződéséhez vezetnek. További kutatást igényel az extraintesztinális terjedés megismerése, de biztosnak látszik, hogy a vírus egyik non-strukturális proteinje, az NSP3 fehérje a fő determináns a szóródásban (3).

A rotavírus-fertőzés immunológiája

A rotavírus-fertőzés a természetes (innate) és adaptív immunválasz következtében többféle biológiai tulajdonsággal rendelkező proinflammatorikus cytokin és vírus specifikus ellenanyagok termelődését okozza. A fertőzés korai szakaszában elsődleges szerepe van a T-sejteknek és a makrofágoknak, amelyek az általuk termelt cytokinokkal jellemezhetők. A cytokinek jelentős hatással vannak az infekció klinikai kimenetelére, az extraintesztinális és a postinfekciós manifesztációra. Az aktivált T-helper (Th) sejtek Th1 és Th2 irányba differenciálódhatnak, és a rotavírus-fertőzésben mindkét típusú válaszra találtak bizonyítékot (4, 5). Xu és munkatársai direkt kapcsolatot keres-

NEMES ÉVA
DR.

DEOEC, GYERMEK-
GYÓGYÁSZAT INTÉZET,
DEBRECEN

tek a rotavírus-fertőzés során termelődött cytokinek és a Toll-like receptorok (TLR) között, amelyek különböző mikrobiális struktúrákat ismernek fel és az innate immunválasz indukálásáért felelősek. Eredményeik azt igazolták, hogy a fertőzés során több különböző típusú TLR expressziója is megemelkedett. Ezek szintje pozitív összefüggést mutatott az interferon- γ termeléssel, ami azt sugallja, hogy a TLR receptorokon keresztül aktiválódó innate immunválasz elsősorban Th1 típusú (6).

A vírus specifikus ellenanyagok az adaptív immunválasz későbbi szakaszában termelődnek és a protektív immunitás elsősorban az intestinális IgA jelenlétével van összefüggésben. Ennek az a magyarázata, hogy a rotavírus a vékonybél epitheliális sejtjeiben replikálódik és a fertőzés alatt a vírus a lumenbe ürül.

A B-sejtek kritikus szerepére utal, hogy a B-sejt deficiens egerek képtelenek teljes protektív immunitást kialakítani a rotavírus reinfekció ellen (7). Normális esetben a fertőzést követő második napon a Peyer-plaque-okban nagyszámú aktivált B-sejtek mutathatók ki. Ezeket az aktivált B-sejteket T-sejt hiányos egerekből is sikerült izolálni. Előbbi felfedezések arra engedtek következtetni, hogy a rotavírusok T-independens polyclonalis B-sejt aktivációt gerjesztenek. A folyamat elindításában *Blutt és munkatársai* a VP7 külső kapszid proteinnek tulajdonítanak jelentős szerepet (8). A natív szerkezetű VP7 proteinek szükségesek a B-sejt aktiváció indukálásához, ami feltételezések szerint a TLR közreműködésével jön létre. A rotavírus-specifikus B-sejtek pontosabb jellemzése a jövőben segítséget nyújthat nemcsak a természetes fertőzés, hanem a rotavírus elleni védőoltás következtében kialakuló protektív immunitás jobb megismerésében is (7).

A rotavírus-fertőzés extraintestinális tünetei

Szaporodó klinikai bizonyítékok szerint a rotavírus-fertőzés kapcsán extraintesztinális tünetekkel is számolni kell. Az összefüggés akkor megalapozott, ha a vérből, a különböző szövetekből, vagy vála-

dékokból is sikerül a rotavírus antigént és/vagy genomot kimutatni. A betegség akut fázisa alatt gyakran lehet antigenémiát detektálni a vérben, ami pozitív összefüggést mutat a betegség alatt jelentkező lázzal, ez a második napon éri el a csúcskoncentrációt, és fokozatosan csökken a hatodik napig, amikor már nem lehet vírus antigént kimutatni (9).

Benignus afebrilis convulsio

Hung és munkatársai a *benignus afebrilis convulsio* előfordulását vizsgálták hospitalizált rotavírus gastroenteritisben szenvedő betegekben (10). Az incidenciát 2%-nak találták, azonban egy- és két éves korúakban ez megközelítette az 5%-ot. A görcs leggyakrabban a fertőzés harmadik napján lépett fel, status epilepticus nem alakult ki, és a betegek általában nem igényeltek hosszú távú anticonvulsiv kezelést. Egy másik tanulmány szerint a lázgörcs öt leggyakoribb kórokozója között szerepel a rotavírus is (11).

Encephalitis

Több munkacsoport számolt be rotavírus fertőzéssel együtt járó encephalitisről, és kiemelt jelentőségű a magas letalitású, haemorrhagiás shock és encephalopathia (HSE) szindróma, amiben az egyik lehetséges kórokozóként tartják számon a rotavírust (12). Fontos megjegyezni, hogy ezekben az esetekben egyébként egészséges, immunkompetens gyermekekről volt szó. Bár a rotavírus-fertőzés nem jár speciális börtünettel, a Gianotti-Crosti-szindrómát és az infantilis akut haemorrhagiás ödémát összefüggésbe hozták vele (13). Utóbbit hirtelen fellépő, általában kokárda alakú ödéma és ecchymosis jellemzi a végtagokon és az arcon, ami általában egy-három hét alatt spontán regrediál.

A rotavírus-fertőzés betegség provokáló hatása

A rotavírus-fertőzés a molekuláris mimikri, vagy a vékonybél nyálkahártya permeabilitásának és cytokin környezetének megváltoztatásán keresztül vezethet autoimmun folyamatok kialakulásához. A T-sejt aktiváció emellett képes közvetlenül is

lokális károsodást előidézni, és a növekvő számú szöveti antigének az autoimmun folyamat kiterjedését okozzák.

Coeliakia

A coeliakia vagy *glutenszenzitív enteropathia* genetikailag fogékony egyénben a kalászos gabonafélék gluten frakciója által indukált autoimmun enteropathia. A coeliakia specifikus autoantitestek célpontja a szöveti transzglutamináz (TG2), ami összefüggésben lehet azzal, hogy az immunreakciót elindító deamidált gluten peptidek részben a TG2 működése révén keletkeznek. A genetikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a coeliakiára jellemző és egyben obligát feltétel a HLA-DQ2 vagy DQ8 hordozás. A gliadin peptideket a HLA-DQ2 vagy DQ8 molekulákkal rendelkező antigén prezentáló sejtek (APC) mutatják be a T-lymphocytáknak, ez indítja el a szöveti károsodást eredményező kóros immunreakciókat. Multifaktoriális betegség, kifejlődéséhez a gluten mellett egyéb környezeti tényezők is hozzájárulhatnak.

Az infekciós immunológia terén szerzett új ismeretek, az adaptív és a természetes immunitás tanulmányozása vetette fel a bél lumenében lévő mikrobiális antigének és a coeliakia kialakulása közötti lehetséges kapcsolatot. Az elképzelést támogatta, hogy a gyermekek nagymértékben fogékonyak a gastrointestinális infekciók iránt és bizonyos években a coeliakia szezonálisitását figyelték meg. Feltételezések szerint coeliakiában a vírusok a molekuláris mimikri révén, vagy az immunregulációra gyakorolt direkt hatásukkal indítják el az autoimmun folyamatot. A bél lymphoid szövetében replikálódó vírusok (enterovírus, rotavírus) aktiválhatják a lamina propriában lévő makrofágokat, dendritikus és egyéb sejteket, és a cytokin környezet megváltoztatásával kedveznek a gluten által indukált autoimmun történéseknek. A vírus infekció hatására termelődő I. és II-es típusú interferonok növelhetik az intesztinális permeabilitást és elősegítik a HLA-DQ2 és DQ8 molekulák expresszáldását az APC felszínén. A fertőzés által okozott szöveti destrukció során a TG2 fokozott termelődésével is számolni kell, aminek szintén patogenetikai szerepe lehet a coeliakia indukálásában.

Stene és munkatársai prospektív tanulmánya szerint a rotavírus-fertőzés genetikailag fogékony fiatal gyermekekben megnövelheti a coeliakia rizikóját (14).

Ennek direkt bizonyítékát Zaroni és munkatársai szolgáltatták. Aktív coeliakiás betegek szérumban egy olyan autoantigén peptidet azonosítottak, amely homológiát mutatott többek között a rotavírus strukturális VP7 proteinjével, a TG2 autoantigénnel, valamint a TLR4 fehérjével. Az ellene termelődött ellenanyag ELISA és Western blot tesztekben képes volt felismerni a VP7 fehérjét és keresztreagált a TG2-vel és a TLR4 molekulával is (15). A betegek szérumból izolált peptidnek a coeliakia patomechanizmusában betöltött szerepére utal, hogy a glutenmentes diétát tartók szérumban nem sikerült kimutatni. Fenti eredmények mellett szól, hogy a rotavírus polyclonalis B-sejt aktivációt okoz, és a fertőzésben fontos szerep jut a TLR4-en keresztül aktiválódó innate immunválasznak.

Inzulindependens diabetes mellitus

Az 1-es típusú, inzulindependens diabetes mellitus genetikailag fogékony egyénben kialakuló, cytotoxicus T-sejt mediált autoimmun betegség, a leggyakrabban endokrin megbetegedés gyermekkorban. A kóros immunológiai folyamat a pankreász inzulint termelő β -sejtjei ellen irányul, és a progresszív destrukció az inzulin termelés elégtelenségéhez vezet. A betegség patogenezisében nem genetikai tényezőknek is nagy jelentőséget tulajdonítanak (16).

Vírusfertőzés hatására a pankreász szigetsejtekből autoantigének szabadulnak fel. Ez olyan kóros Th1 és Th2 típusú cytokin választ eredményez, ami az effektor sejtek közreműködésével a β -sejtek károsodásához vezet. Az autoimmun reakció jól ismert markerei a keringő inzulin (IAA), a glutamát-dekarbixiláz (GAD65) és a tirozin-foszfataz (IA-2) elleni autoantitestek (17).

A pankreász szigetsejt autoimmunitás és a rotavírus-fertőzés közötti lehetséges kapcsolatot az támasztja alá, hogy a vírus VP7 proteinje és a GAD65, valamint az IA-2 autoantigének T-sejt epitópjai homológ szekvenciákat tartalmaznak.

Ebből az következik, hogy molekuláris mimikri révén a rotavírus-fertőzés kapcsán olyan T-sejtek is aktiválódhatnak, amelyek keresztreakcióban vannak a GAD65 és IA-2 autoantigénekkel. *Honeyman és munkatársai* specifikus és szignifikáns kapcsolatot mutattak ki a rotavírus szerokonverzió és a pankreász szigetsejt elleni autoantigének megjelenése között (18). Eredményeik alátámasztják azt a feltételezést, hogy genetikailag fogékony egyénekben a rotavírus-fertőzés a pankreász autoimmun károsodását indíthatja el, vagy a már meglévő folyamat exacerbációját okozhatja.

Autoimmun uveitis

A rotavírus-fertőzés trigger szerepe a coeliakia és az 1-es típusú diabetes mellitus mellett autoimmun uveitisben is felfedeződött. Az autoreaktív T-sejtek a keringéstől elzárt üvegtesttől távol aktiválódnak és a vér-retina gáton átjutva keresztreakálnak a retina S-antigénnel, aminek fontos szerepet tulajdonítanak az uvea autoimmun folyamatának indukálásában. Állatkísérletekben szerzett tapasztalatok alapján feltételezhető, hogy rotavírus-fertőzés során az orális tolerancia zavara vezethet a human uveitis kialakulásához, amit a retineális S-antigénben, az orális toleranciát kiváltó alpha2-caseinben és egy rotavírus proteinben azonosított homológ epitópok bizonyítanak (19, 20). A patomechanizmusra irányuló felfedezések segítségével sikerült orális tolerogén HLA-peptidek alkalmazásával pozitív terápiás hatást elérni uveitises betegek kezelésében (21).

Biliáris atresia

A biliáris atresia az extrahepatikus epeutak gyulladásos fibrosclerosisa, ami biliáris cirrhosishoz vezet, és a gyermekkori májtranszplantáció leggyakoribb indikációja. A pathomechanizmus ismeretlen, de egyes feltételezések szerint perinatális vírusfertőzés indukálja az epeutak teljes obliterációjához vezető autoimmun gyulladását. Az első két élethétben rotavírussal fertőzött egerekben, röviddel a fertőzést követően biliáris károsodás és gyulladásos obstrukció alakul ki (22). Ennek a modellnek a tanulmányozása arra enged következtetni, hogy a vírus fertőzés

által a biliáris epitheliumon expresszáldó neoantigének szerepet játszhatnak az epeutak immunmediált destrukciójában. A születés után röviddel kialakuló betegség ugyanakkor azt is feltételezi, hogy az éretlen immunrendszernek és a genetikai fogékonyságnak is van jelentősége a kórkép létrejöttében (23).

Crohn-betegség és colitis ulcerosa

A gyulladásos bélbetegségek közé tartozó Crohn-betegség és colitis ulcerosa etiopatogeneze nem teljesen tisztázott. A multifaktoriális eredet hátterében a genetikai és környezeti tényezők egyaránt fontosak. A Crohn-betegség patofiziológiájában egyre inkább elfogadott, hogy a bél mucosalis immunrendszerének zavara vezet a krónikus gyulladás kialakulásához, és ebben a folyamatban kitüntetett szerepe van az innate immunitásnak. Így vetődött fel a gyulladásos bélbetegség kiváltásában és a relapsusok előidézésében is különféle mikrobiális faktorok, köztük a rotavírus etiológiai szerepe, bár az eddigi tanulmányokban ezt egyértelműen nem sikerült igazolni (24).

Megbeszélés

A rotavírus-fertőzéssel kapcsolatos korszerű ismeretek túlmutatnak a heveny gastroenteritis tárgyalásán, és napjainkban már jól ismert tény, hogy a betegség klinikai spektruma ennél jóval színesebb. Az enterális vírus fertőzések a molekuláris mimikri révén, vagy az immunregulációra és a különböző szövetekre gyakorolt direkt hatásukkal autoimmun folyamatot indíthatnak el.

A rotavírus fertőzésnek trigger szerepet tulajdonítanak olyan gyermekkorban gyakori betegségek patomechanizmusában, mint a coeliakia és az 1-es típusú diabetes mellitus, de felvetődött az okozati összefüggés autoimmun uveitisben, biliáris atresiában és gyulladásos bélbetegség esetén is.

Az immun-pathomechanizmusról szerzett új ismeretek segítenek jobban megérteni a rotavírus-fertőzés tényleges szerepét gyermekkorban, és ez nyomatékosan felhívja a figyelmet a vakcináció fontosságára.

Irodalom

1. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12: 304–306.
2. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis.* 1998; 4: 561–570.
3. Mossel EC, Ramig RF. Rotavirus genome segment 7 (NSP3) is a determinant of extraintestinal spread in the neonatal mouse. *J Virol* 2002; 76: 6502–6509.
4. Azim T, Ahmad SM, Sefat-E-Khuda et al. Immune response of children who develop persistent diarrhea following rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 690–695.
5. Jiang B, Snipes-Magaldi L, Dennehy P et al. Cytokines as mediators for or effectors against rotavirus disease in children. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10: 995–1001.
6. Xu J, Yang Y, Sun J et al. Expression of Toll-like receptors and their association with cytokine responses in peripheral blood mononuclear cells of children with acute rotavirus diarrhoea. *Clin Exp Immunol* 2006; 144: 376–381.
7. Franco MA, Greenberg HB. Role of B cells and cytotoxic T lymphocytes in clearance of and immunity to rotavirus infection in mice. *J Virol* 1995; 69: 7800–7806.
8. Blutt SE, Crawford SE, Warfield KL, et al. The VP7 outer capsid protein of rotavirus induces polyclonal B-cell activation. *J Virol.* 2004; 78: 6974–6981.
9. Sugata K, Taniguchi K, Yui A, et al. Analysis of rotavirus antigenemia and extraintestinal manifestations in children with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* 2008; 122: 392–397.
10. Hung JJ, Wen HY, Yen MH et al. Rotavirus gastroenteritis associated with afebrile convulsion in children: clinical analysis of 40 cases. *Chang Gung Med J* 2003; 26: 654–659.
11. Chung B, Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child.* 2007; 92: 589–593.
12. Perjési L. Rotavirus encephalopathy. *Infektológia.* 2004; 9: 71–74.
13. Di Lernia V, Ricci C. Skin manifestations with Rotavirus infections. *Int J Dermatol* 2006; 45: 759–761.
14. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2333–2340.
15. Zanoni G, Navone R, Lunardi C et al. In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. *PLoS Med.* 2006; 3: e358.
16. Kumar D, Gemayel NS, Deapen D et al. North-American twins with IDDM. Genetic, etiological, and clinical significance of disease concordance according to age, zygosity, and the interval after diagnosis in first twin. *Diabetes* 1993; 42: 1351–1363.
17. Colman PG, McNair P, Margetts H, et al. The Melbourne Pre-Diabetes Study: prediction of type 1 diabetes mellitus using antibody and metabolic testing. *Med J Aust.* 1998; 169: 81–84.
18. Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL et al. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes.* 2000; 49: 1319–1324.
19. Wildner G, Diedrichs-Mohring M. Autoimmune uveitis induced by molecular mimicry of peptides from rotavirus, bovine casein and retinal S-antigen. *Eur J Immunol.* 2003; 33: 2577–2587.
20. Wildner G, Diedrichs-Mohring M. Autoimmune uveitis and antigenic mimicry of environmental antigens. *Autoimmun Rev.* 2004; 3: 383–387.
21. Thureau SR, Wildner G. An HLA-peptide mimics organ-specific antigen in autoimmune uveitis: its role in pathogenesis and therapeutic induction of oral tolerance. *Autoimmun Rev.* 2003; 2: 171–176.
22. Mack CL, Tucker RM, Lu BR et al. Cellular and humoral autoimmunity directed at bile duct epithelia in murine biliary atresia. *Hepatology.* 2006; 44: 1231–1239.
23. Sokol RJ, Mack C. Etiopathogenesis of biliary atresia. *Semin Liver Dis.* 2001; 21: 517.
24. Karlinger K, Gyorko T, Mako E, et al. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol.* 2000; 35: 154–167.