

MI-H07 Gastrointestinale virus

I timen gennemgås virusopbygning, smitteveje, patogenese, sygdomsbillede og -forløb, infektionshyppighed, diagnostik og forebyggelse af infektioner med rotavirus, norovirus og adenovirus.

Schaechter:

37. Rotaviruses, Noroviruses, and Other Viral Agents of Gastroenteritis

39. Adenoviruses

Kap 37 Rotaviruses, Noroviruses, and Other Viral Agents of Gastroenteritis

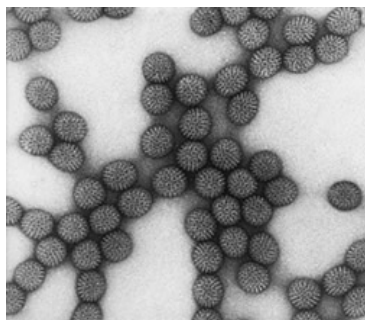
Gastroenteritis er forårsaget af mange vira. Det er en af de mest almindelige infektioner hos mennesket og bliver ved at være en af årsage til sygelighed og dødelighed.

Vira kan ikke dyrkes derfor gik der lang tid, før man fandt ud af det at de kunne forårsage gastroenteritis.

Rotavirus

Rotavirus er hjulformet. Genomet er segmenteret. Den har dobbeltlaget kapsidet med icosahedral symmetri og indeholder 11 segmenter af dobbelt-strengt RNA og RNA-afhængig RNA polymerase for transskription af individuel RNA segment til mRNA. Den har ingen kappe.

Virus trænger ind i cellen ved hjælp af proteolyse af VP4 ydre protein (hemæagglutinin). Replikation foregår i cytoplasmaet, hvor der lavede både positiv og negativ sense RNA. Den positiv sense RNA fungerer både som template for translation og replikation af negativ sense RNA og dermed formation af dobbelt-strengt RNA gensegmenter. Vira bliver frigivet ind til ekstracellulærvæsken efter lysis af cellen.



Der findes 6 grupper af rotavirus, fra A til F. Gruppe A er den almindeligste virus blandt mennesker. Gruppe B er fundet hos grise.

Det er en af de mest almindelige former for virus, der forårsager gastroenteritis hos børn mellem 6 måneder og 2 år med ca. 2 dages inkubationens periode. Varighed er 3-8 dage. Den bliver transmitteret af fæcal-oral rute (meget sjældent via mad eller vand). Den påvirker tyndtarms slimhinde og medfører diarre. Der svæver dog nogle teorier om at man kan blive smittet via respiratoriske veje, aerosoler, men så kan man ikke godkende teorien om fæcal-oral rute. Den påvirker den proximale del af tyndtarms slimhinde og medfører diarre. Der findes ca. 10^7 infektiøse partikler pr. milliliter af fæces. Feber og mavekramper er meget normalt.

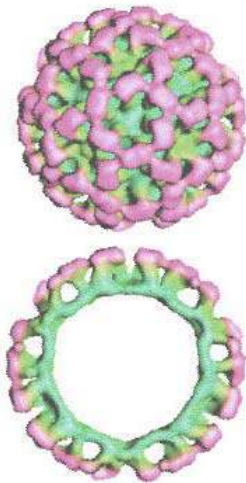
Efter infektion giver den en langvarig immunitet mod virussen.

Man kan stille diagnose enten ved at lave viral antigen eller via elektronmikroskopi. Man kan forebygge spredning via afbrydelse af smitteveje. Der er registreret 2 vacciner i Danmark, men indgår ikke i børnevaccinationsprogrammet.

Norovirus

Norwalk virus, Norovirus der er type af calicivirus, er den første virus man fandt ud af det ved hjælp af elektronmikroskopi, da man analyserede fæces. Den består af et lille enkelt-strengt RNA og har ingen kappe.

De er meget almindelige i udbrud af viral gastroenteritis og forekommer mest om vinteren. De kan kontaminere mad og vand og medføre infektion den vej samt via person-person kontakt. Transmission kan også forekomme via aerosoler i forbindelse med opkastning. Man kan blive smittet fra diverse steder, f.eks. skoler, daginstitutioner, plejehjem, restaurant, hospitaler, camping m.m.. Infektioner forårsaget af norovirus er en af almindelige infektioner blandt voksne og anden største årsag til diarre hos børnene.



Inkubationsperiode er på 12-48 timer. Af symptomer kan der nævnes kvalme, mavekramper, diarre, opkastning og nogle gange lidt feber. Varighed er på 1-3 dage. Man kan ophæve isolation efter 48 timers symptomfrihed.

Man kan stille diagnose ved at lave viral RNA i fæces via brug af RT-PCR. En anden metode er elektronmikroskopi.

Infektion med Norwalk virus inducerer en korttids immunitet på 6-8 uger. Hvis det er infektion med samme spor, kan immunitet vare op til 1-2 år.

Man kan forhindre spredning via afbrydelse af smitteveje. F.eks. syge må ikke deltage i tilberedning af mad. Bær skal varmebehandles.

På hospitaler skal patienter holdes i isolation med faste personale, der har engangskitler, handsker på. Mundbind er en god ide ved risiko for sprøjt.

Adenovirus, Sapovirus, Astrovirus og Aichi virus

Der er 2 serotyper (40 og 41) af adenovirus. De kan forårsage diarre hos især småbørn under 2 år. Den er ellers mere kendt for at forårsage infektion i de øvre luftveje.

Sapovirus er også en anden type af calicivirus, hvor udbrud forekommer mest i institutionerne.

Astrovirus kan forårsage diarre hos børn under 5 år.

Aichivirus er en picornavirus der forårsager infektion både hos børn og voksne.

Der findes ingen behandling til gastroenteritter. Man skal overholde hygiejniske regler såsom at vaske hænder og desinficere overflader ved kontakt for at hindre spredning af infektion.

Kap 39 Adenoviruses

Adenoviruser er ofte en af de almindelige årsager til infektion i luftvejene og gastroenteritter hos børn. Øjeninfektion med disse virusser er også meget normale. Infektionerne er meget milde og tit udiagnosticerede. Viden om dem er kommet af diverse udbrud gennem tiden.

Den er lineært dobbeltstrengt DNA med icosahedralet kapsid med 20 sider og uden kappe. Der findes 49 serotyper. Hjørner dannes af pentamere og sideflader af hexamere. Fra pentamere rager der fibre, der giver viruspartiklen dens karakteristisk billede.

Adenoviruser hæfter sig på værtcellen gennem sin fiber. Virus-receptor kompleks resulterer i endocytose af virus partikel via clathrin-belagt udgravninger. Viruspartikler migrerer til kernen af inficerede celle, og binder sig til proteiner i nuklear porer og træder ind i kernen for transskription.

Forskellige serotyper har forskellige receptorer. I øjeblikket er der den mest almindelig receptor coxsackievirus adenovirus receptor, CAR. Normal funktion af CAR er ukendt.

Inden i cellen den endosome acidificeres, som ændrer virus topologi ved at fremkalde pentamere kapsidprotein komponenter til at adskille. Disse ændringer samt de giftige karakter af pentamere resulterer i frigivelse af viruspartikler i cytoplasmaet. Med hjælp af cellulære mikrotubuli virusset bliver transporteret til nukleare pore kompleks hvorved adenovirus partikelstørrelse demonterer. Viral DNA kan senere komme ind i kernen via den nukleare pore. Efter denne DNA associeres med histone molekyler. Således kan viral genekspression opstå, og nye viruspartikler kan genereres.

De udtrykker deres gener efter penetration i cellen i 3 faser:

- Meget tidlig fase
- Tidlig fase
- Sen fase

I den meget tidlig fase er det kun en lille region på genomet, E1A, der bliver oversat. De er afhængige af værtcellens enzymer, da viral proteiner ikke blevet syntetiseret.

I den tidlige fase bliver andre regioner E1B, E2, E3 og E4 og en sen region oversat. De indeholder diverse gener og koder for forskellige proteiner, f.eks. DNA polymerase, DNA-binding protein (DBP) og præterminal protein (pTP), der er vigtige for DNA-syntese. Nogle andre deltager i for at undgå for tidlig død af den inficerede celle.

I den sene fase produceres tilstrækkelige mængder af strukturelle protein til at pakke alt det genetiske materiale produceret af DNA-replikation.

Adenovirus infektion blander sig i vært genekspression på 2 måder: E1B og E4 hæmmer transport af værtens mRNA fra nucleus til cytoplasmaet, og proteiner kodede i i den sene fase hæmmer translation af allerede eksisterende værtens mRNA i cytoplasmaet. Konsekvensen af de 2 måde er at alt protein der bliver produceret i den sene fase, er viral produkter.

Viruspartikler frigives efter cellen lyses forårsaget af viral protease adenovirus dødprotein fra E3.

Det immunologiske forsvar involverer destruktion af inficerede celler af cytotoxiske T-lymfocytter (CTLs). CTLs har receptorer for specifikke komplekser af viral peptider bundet til MHC klasse I på cellerne.

Adenoviruser kan beskytte sig på flere måder. De kan invadere celle-medierede immunrespons ved at bruge 2 separate mekanismer der blander sig i ekspression af MHC klasse I molekyler. Den første mekanisme er medieret af tidlige viral protein der blokerer produktion af MHC klasse I mRNA i inficerede celler. Den anden mekanisme er medieret af glycoprotein fra E3, der forhindrer transport af nye syntetiserede MHC klasse I molekyler til cellens overflade.

Andre måder er produktion af nogle proteiner der kan blokere TNF fra makrofager og Fas ligand på mange celler, der kan aktivere intracellulære veje der resulterer død af inficerede celler og gør dem resistente.

Adenovirus kan nedbryde interferon kæder for at hæmme hæmning af protein syntese i de inficerede celler gennem nogle små RNA molekyler (VA RNA), der er kodede af viral gener. Samtidigt hæmmer den PKR, som også normalt bliver aktiveret ved viral infektioner, der sørger for hæmning af translation.

Nogle adenovira kan under specialiserede betingelser omdanne celler til kræftceller. Det foregår via E1A og E1B der hhv. inaktiverer pRB (en negative regulator af S-fase genekspression) og p53 (inducerer programmeret celledød).

Den er meget smittefarlig fra før symptomerne og op til måneder efter smitte. Den smittes facæl-oral rute, via sekreter på hænder, inhalation, ikke-klorede svømmebasiner og tonometre hos øjenlæger.

Af symptomer kan man registrere almindelig forkølelse, inflammation af øvre luftveje og hoste. Systematiske symptomer er rystelser, hovedpine, ømme muskler og feber. Konjunktivitis følger med nogle gange. Nogle gange udvikles pneumoni.

Man kan stille diagnose ved at lave PCR af materialet fra øjne, svælgpodning, fæces.

Der er lavet en vaccination mod adenovirus serotype 4 og 7 i USA. Ellers er behandlingen symptomatisk og man forhindrer spredning via afbrydelse af smitteveje.