

MI-H05 - Virale børnesygdomme

I timen gennemgås virusopbygning, smitteveje, patogenese, sygdomsbillede og -forløb, infektionshyppighed, diagnostik og forebyggelse af infektioner med poliovirus og andre enterovirus samt af (især kongenitte) infektioner med rubellavirus og parvovirus.

Schaechter:

32. Picornaviruses and Coronaviruses

72. Congenital and Perinatal Infections

Kap 32 Picornaviruses and coronaviruses

Picornavirusser er små positiv-sense RNA vira. Man kan dele dem som følgende:

- Enterovirus
 - Poliovirus
 - Coxsackievirus
 - Echovirus
 - enterovirus
- Parechovirus
 - Rhinovirus
 - Hepatitis A
 - parechovirus

Enterovira har fået deres navn pga. deres evne til replikation i mavetarmkanalen. De har ingen kappe. Kapsidet er icosahedral symmetri. Den mest berygtet af enterovirus er poliovirus. Der er 3 serotyper af poliovirus. Poliovirus forekommer i store mængder af fæces. Entreen i kroppen foregår pr. oral og transmissionen af virus foregår derfor via fækal-oral rute, gennem kontaminerede overflader og vand.

Efter indtagelse, replikerer poliovirus i oropharyngeal og i epithelial og lymfoid celler i intestinal-slimhinden. Virus partikler invaderer herefter subepithelialt væv og træder ind i blodet for at etablere viræmi. Virus kan blive ved med at replikere sig i mavetarmkanalen og udskille i fæces i flere uger til måneder.

1 % af infektioner kan ramme hjernen og rygmarven. Virus kan komme ind i CNS enten via blodet eller via retrograd axonaltransport i perifere og kranialnerver. Paralyse optræder efter 4-10 dages infektionen. Infektionen rammer den grå substans af både hjernen og rygmarven, og paralyse forekommer efter ødelæggelse af forhorn i rygmarven. Det er ikke kendt om ødelæggelsen af neuroner skyldes selve virussen eller immunologisk respons.

Poliovirus er kendt som en lytisk infektion fordi virus replikation fører til destruktion af inficerede celler. Det første trin i replikationscyklus er at virus hæfter sig på en cellulær receptor, poliovirus receptor (PVP) eller CD155. Receptoren binder sig til en kløft kaldet canyon på viralkapsidet. Interaktionen fra CD155 med poliovirus fører til frigørelse af genomisk RNA ind i cytoplasmaet hvor replikationen finder sted. Poliovirus RNA er en enkelt strenget og har en poly-A hale ved 3' ende. Ved 5' ende mangler den terminal-cap struktur, som er typisk for mange eukaryotiske RNA. I stedet for er 5' ende linked til et viralt protein VPg. Proteinet er en primer for viral RNA-afhængig RNA polymerase. Genomisk RNA bliver translateret af nogle interne ribosomer medieret af intern ribosome entry site i 5'ende utranslateret regionen. Viral genome bliver

translateret i cytoplasmaet af et cellulært translationsapparat og producerer et polyprotein. Polyproteinet bliver herefter kløvet af 2 proteaser, 2A^{pro} og 3C^{pro} til at producere 4 strukturelle (VP1, VP2, VP3 og VP4) og 10 ustrukturelle proteiner fra det enkelte RNA genome. De ustrukturelle proteiner inkluderer viral protease, RNA-afhængigt RNA polymerase, VPg og andre proteiner involveret i viral RNA syntese.

RNA-afhængigt RNA polymerase kopier positive sense RNA til at forme komplementære negative sense RNA strenge, der selv bliver brugt som template for syntesen af positive sense kopier af genomet. Enzymet bruger VPg linked til 2 U-enheder (VPg-U-U) som en primer til viral RNA syntese. Senere bliver viral RNA indkapslet til mature virioner og bliver frigjort når cellen lyses. Der frigøres omkring 1000 virus partikler pr. celle. Hele replikationsfase tager ca. 8 timer.

Cirkulerende antistoffer spiller en rolle ved bekæmpelse af poliovirus.

Infektioner med coxsachievirus kan give forskellige former for infektioner, f.eks. aseptisk meningitis. Nogle infektioner ligner meget infektioner forårsaget af echoviruser, at det praktisk talt er umuligt at skelne mellem dem f.eks. hud udslæt. Små babyer kan få infektion under fødslen eller lige efter ved direkte kontakt med et inficeret individ. Man har fundet ud af det at nogle spor af coxsachievirus kan give pancreatitis, hvor der sker destruktion af β -celler og forårsager diabetes mellitus. Men det er ikke sikker og der skal efterforskes mere.

Alle enteroviruser replikerer sig i CNS, dog er der nogle der kan replikere i hjertet, i luftvejene eller i øjet.

Man kan identificere enteroviruser ved dyrkninger og brug af reverse transkription-polymerase kædereaktion og der eksisterer ingen lægemidler til at behandle infektionen. Til patienter med immundefekter kan man give immunoglobuliner til at forhindre infektioner med coxsachievirus og echovirus i CNS.

Der er 2 effektive vaccine (Salk (inj.) og Sabin (oralt)) mod poliovirus. Begge inducerer dannelse af antistoffer. Fordi Sabin administreres pr. oralt, kan den give mod infektioner i mavetarmkanalen. Salk producerer immunitet i cirkulation men ikke i mavetarmkanalen. Sabin vaccine er meget effektive mod poliovirus, da virus netop replikerer sig i mavetarmkanalen og spredes til andet væv. Der er dog en ulempe ved Sabin. Man kan ved mutationen udvikle vaccine-associeret poliomyelitis. Det sker en ud af 1,4 millioner.

Human rhinovira giver infektioner i de øvre luftveje. Der findes mere end 100 serotyper, derfor har det heller ikke været muligt at udvikle en effektiv vaccine.

Rhinovira er syrelabile, derfor kan de ikke overleve i mavetarmkanalen. Rhinovirus replikerer bedst i temperatur omkring 33 grader, som findes i de øvre luftveje.

Infektioner med rhinovira er meget normal, og alle oplever den mindst en gang om året, børn lidt hyppigere. Infektionen forekommer mest om efteråret og vinteren.

Infektionen kan transmitteres via aerosolerne (især nys) og via direkte kontakt.

Når virus er kommet ind i kroppen via luftvejene, binder den sig til receptorer på epithelial celler, kendt som intercellulære adhæsion molekyle 1 (ICAM-1). Disse receptorer udgør en stor gruppe for 91 rhinovirus serotyper og spiller en stor rolle i rekruttering af inflammatoriske celler. De resterende rhinovirus serotyper,

en mindre gruppe, binder sig til very low density lipoprotein (VLDL) receptorer. Replikation af rhinovira foregår intracellulært og minder meget om replikation af poliovirus.

Ved infektionen foregår der opregulering af ICAM-1, der spiller en stor rolle i respiratorisk inflammation.

Virussen er ikke patologisk og medfører ikke skade af vævet, formentligt fordi de symptomer der opstår, er betinget af immunrespons. Sekretion af næsen indeholder store mængder af vasoaktive substans bradykinin og proinflammatoriske cytokiner, der rekrutterer inflammatoriske celler til det inficerede område.

De sekundære komplikationer af forkølelse kan nævnes sinusitis eller mellemøresbetændelse, der normalt skyldes bakteriel infektion men pga. blokeret drænage af sinus eller mellemøret. Den kan også forårsage sygdomme i lavere luftveje som pneumonier, bronkitis eller astma (50 % af tilfælde).

Der findes ikke nogen vaccine mod rhinovirus, da der findes over 100 serotyper. Derfor vil man rammes af forkølelse næsten hvert år, selvom der findes antistoffer mod nogle af serotyper.

Coronavirus er en positiv-sense RNA virus forårsager hos mennesker almindelig forkølelse (30 %). Men pga. manglende andre former for humane sygdomme og problemer med at dyrke den, er det svært at studere de nye former for coronaviruser.

I 2003 har man fundet en ny form for coronavirus, severe acute respiratory syndrome, SARS.

Kap 72 Congenital and Perinatal Infections

Fostre og neonatal børn er ekstra udsat for forskellige infektioner, da de ikke har fået udviklet deres immunforsvar. Alle deres komponenter af immunsystemet – det fagocytiske system, dræberceller, det komplementsystem, B-lymfocytter og T-lymfocytter – er ikke færdigt udviklet. Jo tidligere er de født (før gestationsalderen), jo svagere immunforsvar har de.

Under graviditet er fostret beskyttet af føtal membranen og placenta, der fungerer som barriere mod mange af maternal mikroorganismer. Yderligere bliver der transporteret antistoffer, IgG, fra moderen til fostrets cirkulation. Når barnet bliver født, får den også via brystmælk antistoffer, IgA, der beskytter barnet mod infektioner i mavetarmkanalen.

De infektioner som kan ramme fostret er, CMV, rubella virus, parvovirus og T. gondii. Det betyder meget hvornår infektionen rammer fostret. Hvis det sker i den første trimester, kan det have katastrofale følger for barnet i form af misdannelser, inflammation, placentar insufficiens, lav fødselsvægt, præmatur fødsel og evt. død. Senere i den 3. trimester er barnet mere eller mindre upåvirket.

Andre skader f.eks. døvhed og mental retarderingen (infektion med CMV eller rubella) opdages ikke før, barnet når en alder, hvor kommunikation og andre kognitive egenskaber kan evalueres.

Af behandling af syfilis kan man give penicillin G. Fostre med toxoplasmose kan behandles med sulfadiazine med pyrimethamine. Infektioner med CMV kan behandles med ganciclovir, dog kan den medføre noget nedsættelse af hørelsen. Der er ingen terapi for rubella syndrom.

Den mest almindelige type bakterie der rammer de nyfødte og findes i maternal vagina er streptokokker gruppe B, E. coli og andre medlemmer af enterobakterier og L. monocytogener. Af andre bakterier efter fødslen inkluderer antibiotisk-resistans gram-negative enterisk bacilli og i mindre omfang stafylokokker aureus og koagulase-negative stafylokokker. Klamydia trachomatis og Neisseria gonore kan inficere øjnene og slimhinder i luftveje under fødslen og forårsage neonatal konjunktivitis.

Af virusser kan HSV og ZVZ (ZVZ: 5 dage inden fødslen fra moderen) forårsage seriøse multiorgan systematisk infektion, der ligner bakteriel infektion. HBV og HIV er andre virus, der smitter gennem maternal blod. Det sker mest under fødslen.