

Pregledni članek / Review article

ZUNAJČREVESNI ZAPLETI ROTAVIRUSNE OKUŽBE PREBAVIL**EXTRAIESTINAL COMPLICATIONS OF ROTAVIRAL
GASTROINTESTINAL INFECTIONS**P. Mohar Bregar¹, Z. Gruber², M. Ivankovič Kacjan³, M. Čižman¹*(1) Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana, Ljubljana, Slovenija**(2) Klinika za pediatrijo, UKC Maribor, Maribor, Slovenija**(3) Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor, Maribor, Slovenija***IZVLEČEK**

Rotavirusna okužba (RVO) je najpogostejši vzrok akutnega gastroenteritisa pri majhnih otrocih. Najpogostejši zaplet bolezni in vzrok za sprejem otroka v bolnišnico je izsušitev zaradi bruhanja in driske. V zadnjih letih omenjajo povezanost med rotavirusnim gastroenteritisom in prizadetostjo zunajčrevesnih organov, predvsem osrednjega živčevja (OŽ). V članku navajamo do sedaj opisane zaplete zaradi RVO v OŽ, trebušni slinavki, pljučih, srcu in ledvicah, pojav akutnega miozitisa ob RVO, patološke laboratorijske izvide ob prebolevanju rotavirusne driske in pomen RVO pri nastanku celiakije in sladkorne bolezni tipa 1. Opisujemo tudi nekaj primerov smrti otrok z RVO, pri katerih so bili izsušitev in elektrolitske motnje izključeni kot vzrok za nastale zaplete. Zaenkrat načina širjenja RVO zunaj črevesa še niso dokazal.

Ključne besede: rotavirus, gastroenteritis, zunajčrevesni zapleti, osrednje živčevje.

ABSTRACT

Rotavirus (RV) infection is the most common cause of acute gastroenteritis in young children. Dehydration as a consequence of vomiting and diarrhoea is the leading complication of the disease and the most common cause of hospital admission. In recent years a number of researchers have reported extraintestinal manifestations in association with RV infections, especially involvement of the central nervous system (CNS). In this paper, described complications of RV infections in the CNS, pancreas, lungs, heart and kidneys are cited. We report a case of acute myositis and present some pathological laboratory findings in diarrhoea caused by RV infections and the importance of RV in the development of coeliac disease and type 1 diabetes. Some fatal cases of RV infections in children, in which dehydration and electrolyte disturbances were excluded as the cause of complications, are described. The data suggest that viraemia is common in children with RV gastroenteritis, but the mechanism involved in the pathogenesis of extraintestinal manifestations of RV is still unknown.

Key words: Rotavirus, gastroenteritis, extraintestinal complications, central nervous system.

UVOD

Rotavirusna okužba (RVO) je najpogostejši vzrok akutnega gastroenteritisa pri majhnih otrocih. Običajni simptomi so bruhanje in driska ter zvišana telesna temperatura. Najpogosteje se pojavlja pozimi in zgodaj spomladi. Vodilni zaplet bolezni in razlog za sprejem otroka v bolnišnico je izsušitev zaradi driske in/ali bruhanja.

V zadnjih letih je vse več poročil o zunajčrevesnih zapletih RVO, kar kaže, da virus morda deluje tudi v drugih organih.

V našem prispevku predstavljamo zunajčrevesne zaplete ob RVO, pri čemer smo izključili primere, pri katerih je bila vzrok nastalih zapletov izsušitev. Podatke smo pridobili s pregledom strokovne in znanstvene literature v mednarodni bazi podatkov Medline v obdobju 1981–2011 na temo povezanosti med RVO in zunajčrevesnimi zapleti pri ljudeh in živalih.

Pogostost rotavirusne bolezni

Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) letno zaradi RVO zbolijo 113–135 milijonov otrok po vsem svetu, od tega vsako leto umre 500.000 otrok, ki so mlajši od 5 let (1). V Evropski uniji se z RV na leto okuži 3,6 milijonov otrok, mlajših od 5 let, od tega jih približno 700.000 obišče zdravnika, več kot 87.000 otrok je sprejetih v bolnišnico, 231 pa jih umre (2).

RVO predstavljajo za zdravstvo veliko breme. V Sloveniji je po podatkih Inštituta za varovanje zdravja v zadnjih letih prijavljenih približno 2.000 RVO na leto, pri čemer je večina otrok, ki so okuženi, mlajših od 5 let.

O zunajčrevesnih zapletih, ki so posledica RVO, še ni povsem natančnih epidemioloških podatkov, ne v svetu in tudi ne pri nas. Sodeč po dosedanjih raziskavah se zapleti najpogosteje pojavijo na osrednjem živčevju (OŽ), in sicer pri približno 4 % hospitaliziranih otrok z RVO (3). Zapleti zaradi izsušitve in vročinskih krčev so izvzeti. Strokovna literatura predstavlja le posamezne primere priza-

detosti ostalih organov, v svetovnem merilu pa še ni bilo pregledne raziskave na temo zunajčrevesnih zapletov ob RVO.

Opisujejo tudi nekaj smrti otrok z RVO, pri katerih so bili izsušitev in elektrolitske motnje kot vzrok zapletov izključeni. Večina umrlih je imela prizadeto OŽ (3–5).

Nastanek in razvoj zunajčrevesnih zapletov ob rotavirusni okužbi

Primarno mesto okužbe z RV je tanko črevo, zato se okužba najpogosteje kaže s simptomi, kot sta bruhanje in driska. Druge, redkeje oblike bolezni, pri katerih so prizafeti zunajčrevesni organi, pa kažejo, da RV delujejo tudi zunaj tankega črevesa. Za dokazovanje RVO so v različnih raziskavah in objavljenih kliničnih primerih uporabljali različne laboratorijske tehnike, in sicer elektronsko mikroskopiranje, encimsko-immunske teste, dokazovanje RV-antigena in v zadnjih letih metodo verižne reakcije s polimerazo (angl. *Polymerase ChainReaction*, PCR) za dokaz virusne RNA. Tako so prisotnost RV do sedaj dokazali v številnih organih: v likvorju (3, 6–9), jetrih (1, 5), ledvicah (1, 5), srcu, vranici, sečnem mehurju, testisih, nadledvičnih žlezah, trebušni slinavki (1), endotelnih celicah (4), telesnih izločkih (blato) in na sluznici žrela in sluznici dihal. Pogosto so ga dokazali tudi v krvi bolnika pri blagih oblikah gastroenteritisa brez znane okvare imunskega sistema (10). V primerih smrti so RV dokazali v različnih organih ob obdukciji, ni pa še opisanega primera z dokazom RV v možganovini, razen v likvorju.

Zaenkrat ni jasno dokazano, na kakšen način deluje RV zunaj črevesa. Po zbranih podatkih naj bi bilo možnih načinov delovanja RV več, in sicer **neposredno delovanje** s širjenjem virusa po krvi ali limfi ter **posredno delovanje** preko RV-enterotoksina, citokinov in presnovkov dušikovega oksida v likvorju.

RV RNA v krvi oz. viremijo pogosto dokazujejo celo ob blagi RVO (10–12). V eni od raziskav v

Italiji so pri kar 64 % otrok z dokazano rotavirusno drisko potrdili prisotnost RV s PCR metodo v krvi, zlasti pri otrocih z visoko vročino in/ali s spremljajočo zunajčrevesno obliko bolezni. Vsi pozitivni vzorci so bili zbrani v prvih treh dneh od začetka bolezni, kar kaže, da je večja verjetnost viremije v zgodnji fazi bolezni (10).

Na širjenje virusa zunaj črevesja kažejo tudi rezultati raziskav virusnega antigena v krvi pri otrocih z RVO (12–15). Blutt s sodelavci je leta 2007 objavila raziskavo, v kateri so ugotovili, da ima večina okuženih otrok z RV hkrati prisotno viremijo, saj je kar 90 % okuženih otrok hkrati imelo **antigenemijo** v serumu. Izkazalo se je tudi, da je prisotnost RV-antigena v serumu tesno povezana s pojavom specifičnih protiteles, saj je z naraščajočimi vrednostmi titrov protiteles vrednost antigenemije padla (12). Na Japonskem je Liu s sodelavci opisal, da je bila antigenemija pogostejša in je dosegala večje vrednosti pri bolnikih s povišano telesno temperaturo v akutni fazi bolezni in pri mlajših otrocih s primarno RVO kot pri bolnikih brez vročine. Vrh antigenemije so opazili 2. dan bolezni, nato pa je hitro upadala do 6. dne, ko virusnega antigena ni bilo več mogoče dokazati (7).

Prisotnost RV-antigena so dokazali tudi v številnih drugih organih: mezenteričnem limfnem sistemu, žolčniku in žolčnih vodih, pljučih, jetrih, ledvicah in likvorju. Zaenkrat vloga antigenemije pri pojavu zunajčrevesnih težav ni povsem pojasnjena (12). Na sposobnost širjenja RV po telesu kaže tudi dokaz RV RNA v likvorju pri bolnikih z zapleti na osrednjem živčevju (OŽ) ob rotavirusni driski. Natančen mehanizem prehoda virusa skozi krvno likvorsko pregrado ni jasen, prav tako pa tudi niso dokazali sposobnosti pomnoževanja virusa znotraj OŽ. Nekateri opozarjajo tudi na možnost neposrednega prehoda virusa preko krvno-likvorske pregrade z okuženimi limfociti (8).

Prizadetost jeter, žolčnika in žolčnih poti ob RVO kaže tudi na možnost širjenja RV po **limfnem sistemu** (8).

Raziskovalci dodajajo še možnost, da do okvare organov pride posredno. Na to kažejo primeri pri-

zadetosti osrednjega živčevja brez prisotnosti virusa v likvorju ali možganih. V takih primerih so v eni od raziskav na Japonskem določali vrednosti **pre-snovkov dušikovega oksida** v likvorju obolelih. Te vrednosti so bile pri bolnikih s krči ob RVO precej višje kot pri bolnikih z gnojnim meningitisom, encefalitisom ali vročinskimi krči zaradi drugih vzrokov (16).

Posredno bi pri RVO lahko prišlo do poškodb OŽ tudi zaradi delovanja **rotavirusnega enterotoksina**, ki bi lahko vplival na možganske celice podobno kot na enterocite, kjer verjetno leži vzrok za sekretorno obliko driske (17).

Tretja možnost posrednega delovanja, ki jo omenjajo, je preko **citokinov**, ki s sproščanjem iz prizadete sluznice tankega črevesa v kri lahko sodelujejo pri sistemski obliki RVO. V eni od raziskav so namreč dokazali statistično pomembno povezanost med izrazito znižanimi vrednostmi IL-1 in hkrati visokimi vrednostmi RV-antigena v krvi (13).

ZAPLETI ROTAVIRUSNE OKUŽBE V OSREDNJEM ŽIVČEVJU

Krči so najpogostejša oblika zunajčrevesnih zapletov ob prebolevanju RVO. Večinoma so benigni in brez dolgoročnih posledic spontano izzvenijo (18–22). Opisani so tudi primeri bolnikov s prehodno obliko encefalopatije, kot tudi s težjimi oblikami encefalitisa oziroma encefalopatije, celo s smrtnim izidom (1, 3, 4). Lynch s sodelavci je v svoji retrospektivni raziskavi ocenil pojavnost zapletov v OŽ na 2,5–3,7 % vseh otrok, ki so bili hospitalizirani zaradi RVO, v Nemčiji jih ocenjujejo na približno 2 %, na Tajvanu nekoliko višje – 6,8 %, ker so v oceno vključili tudi otroke z vročinskimi krči (3). Povsod so bili izvzeti otroci z zapleti zaradi izsušitve in elektrolitskih motenj ob RVO.

Povezanost med prebolevanjem rotavirusne driske in prizadetostjo OŽ so v raziskavah skušali dokazati s prisotnostjo RV v likvorju. Tako so potrdili prisotnost RV RNA v likvorju pri otrocih s krči (3, 7), pri meningoencefalitisu (23), encefalitisu (3, 6, 17),

aseptičnem meningitisu (3), cerebelitisu (24, 25) in encefalopatiji (3, 17). Redki primeri so se končali s smrtjo (4).

Rotavirusna okužba

Krči so najpogostejši zaplet ob rotavirusni driski in večinoma potekajo benigno (18, 19, 20, 26). Po nekaterih podatkih skoraj dve tretjini otrok z RV drisko ob pojavu krčev nista imela vročine (21). Najpogosteje so krče opisali kot tonično klonične, kratkotrajne in prehodni ter s spremljajočimi spremembami na EEG ali brez njih. Krči so običajno izzveneli spontano, le redki pa so navajali epileptični status (3, 20). V večini primerov je bil izid bolezni ugoden in brez nevroloških posledic. Zelo malo otrok je kasneje potrebovalo dolgotrajnejše zdravljenje z antiepileptičnimi zdravili, po raziskavi Lloyda s sodelavci je bilo takih bolnikov 7 % (21). Podobne ugotovitve je v svoji raziskavi navedel Hung s sodelavci. Analizirali so 40 otrok z afebrilnimi krči ob rotavirusni driski. Po njihovi oceni je pojavnost krčev 2,06 % med hospitaliziranimi otroki z rotavirusno drisko, najpogosteje v starosti 1–2 leti. Dva ali več krčev v 24 urah je imelo 67 % otrok, epileptičnega statusa niso opisali v nobenem primeru, samo 5 od 35 otrok pa je imelo nenormalen EEG posnetek EEG. Večina ni potrebovala dolgotrajnega protiepileptičnega zdravljenja. Pri nobenem otroku niso zasledili nenormalnosti v kasnejšem razvoju (18).

Menigitis, meningoencefalitis, encefalitis, encefalopatija ob rotavirusni okužbi

Opisan je primer 6-mesečnega otroka z **aseptičnim meningitisom**, s pleocitozo v likvorju in z dokazano prisotnostjo RV v blatu (3). Nekaj več je opisanih bolnikov z diagnozo **encefalitisa** oz. **meningoencefalitisa** s prevladujočo motnjo zavesti in z dokazano virusno RNA v likvorju ter s spremljajočo pleocitozo v likvorju ali brez nje (3, 6, 17, 23). Dickey s sodelavci je v eni od svojih raziskav

analiziral 24 otrok, starih 6–24 mesecev, ki so imeli zaplete v OŽ in sočasno rotavirusno drisko. Od teh je 96 % otrok imelo drisko, 92 % otrok je bruhalo, vročino pa jih je imela le polovica (52 %). Največ zapletov s strani OŽ so predstavljali krči (67 %), ostali pa so imeli tudi druge nevrološke znake, kot so razdražljivost, spremenjena zavest, ataksija in motnje govora. 21 otrokom so pregledali likvor in v 83 % dokazali RV RNA ter v 48 % primerov pleocitozo. Izid bolezni je bil pri večini (75 %) dober in brez dolgoročnih posledic. Dva otroka sta umrla: novorojenček kmalu po začetku rotavirusne bolezni in 6-letni deček zaradi neobvladljivih krčev 5 mesecev po začetku bolezni. Štirje otroci so imeli kasneje zaostanek v razvoju ali so potrebovali protiepileptično zdravljenje (23).

Japonski strokovnjaki so raziskovali **cerebelitis** kot možen zaplet RVO (24, 25). Takanashi s sodelavci je v raziskavo vključil 11 otrok, ki so ob značilni klinični sliki rotavirusnega gastroenteritisa s povišano telesno temperaturo razvili cerebelitis z motnjo zavesti, ataksijo, nistagmusom in motnjami govora. Pri 6 otrocih so z magnetno resonanco odkrili nepravilnosti v belini malih možganov, opisali pa so tudi cerebelarno atrofijo (25).

Poročajo tudi o **nevnetni encefalopatiji**, in sicer pri bolnikih z znaki prizadetosti OŽ in dokazano RV RNA v likvorju ter z normalnim osnovnim izvidom likvorja (17). Makino s sodelavci je opisal **sindrom hemoragičnega šoka in encefalopatije** pri 21-mesečnem otroku z RVO in hkrati dokazano RV RNA v likvorju, ki je imel poleg motenj zavesti tudi znake diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK) in odpovedi drugih organov. V prispevku so avtorji predstavili morebitni pomen toksinov, ki se sprostitjo iz vnete črevesne sluznice, pri nastanku tovrstnega sindroma. Otrok je okužbo preživel s posledično hemiparezo in z duševnim razvojnim zaostankom (27). Objavljen je bil tudi primer bolnika z RVO in **Reyevim sindromom** leta 1978; prisotnost rotavirusa so tedaj dokazali le v blatu (28). Primer bolnika s **poliomielitisu podobnim sindromom** leta 1998 na Kitajskem so prav tako povezovali z RVO (29). Leta 2000 so prvič objavili

primer **Guillain-Barrejevega** sindroma v povezavi z rotavirusno drisko (30).

ZAPLETI ROTAVIRUSNE OKUŽBE V ORGANIH TREBUŠNE VOTLINE

Akutno vnetje trebušne slinavke je redka bolezen pri otrocih in je navadno povezana s poškodbami, z zdravili, okužbami in s prirojenimi nepravilnostmi trebušne slinavke in žolčnih izvodil. De La Rubia s sodelavci je objavil primer 10-letnega fanta z akutno nastalim vnetjem trebušne slinavke in rotavirusno drisko (31). Podoben je opis primera dojenčka, ki je bil do RVO pri starosti enega leta povsem zdrav, nato pa je ob driski hkrati zbolel še z akutnim pankreatitisom. Vnetje trebušne slinavke so potrdili z laboratorijskimi in s slikovnimi preiskavami (CT) (32). V letu 2010 so ponovno opisali primer otroka s hudimi trebušnimi bolečinami in z dokazano rotavirusno drisko, pri katerem so hkrati dokazali tudi visoke vrednosti serumske amilaze in lipaze, torej možnost hkratnega prebolevanja akutnega pankreatitisa (33). Razen opisov posameznih primerov do sedaj še ni bilo objavljenih raziskav o vlogi rotavirusa pri vnetju trebušne slinavke.

Vse več je tudi raziskav o pomenu RVO pri nastanku dveh avtoimunskih (AI) bolezni: **sladkorne bolezni tipa I** in celiakije. Avstralski znanstveniki so prvi poročali o možni vlogi molekularne mimikrije med rotavirusnim površinskim proteinom VP7 in imunodominantnimi epitopi dveh avtoantigenov (tirozin fosfataza IA-2 in GAD65). Našli so povezanost med rotavirusno serokonverzijo in povišano ravniyo protiteles proti IA-2, insulinu in GAD65 pri otrocih s povečanim tveganjem za SB tipa I, ki so jih spremljali od rojstva dalje. Pri teh genetsko predisponiranih posameznikih bi torej RV lahko sprožil avtoimunsko dogajanje v otočkih trebušne slinavke, kar lahko vodi v razvoj SB tipa I. Ugotovili so, da ima rotavirus zelo podobno peptidno zaporedje kot T-celični epitopi v avtoantigenih GAD in tirozin fosfatazi IA-2, zato je mogoče, da rotavirus zaradi opisane molekularne mimikrije sproži T-celično

posredovano avtoimunsko dogajanje v pankreatičnih otočkih (34, 35).

V nasprotju s tem finska skupina raziskovalcev nekaj let za tem v svoji raziskavi ni podprla hipoteze, da je rotavirus pomemben sprožitelj betaceličnega avtoimunskega odziva pri otrocih z genetsko nagnjenostjo k sladkorni bolezni tipa I (36, 37).

Leta 2010 je avstralska skupina znanstvenikov ponovno objavila raziskavo, s katero je potrdila hipotezo o rotavirusnem sprožitlju avtoimunskega dogajanja v otočkih trebušne slinavke (38).

Molekularna mimikrija je eden od mehanizmov, ki povezuje okužbe in avtoimunost. Pri **celiakiji** je poznana molekulska podobnost med rotavirusom VP7 in transglutaminazo. Podskupina antitransglutaminaznih protiteles iz seruma bolnikov s celiakijo prepozna rotavirus VP7, kar kaže, da RVO morda igra pomembno vlogo pri patogenezi celiakije (39). Prav tako so ameriški raziskovalci v prospektivni raziskavi otrok z genetsko nagnjenostjo za celiakijo ugotovili, da so pogoste RVO povečale tveganje za nastanek aktivne celiakije. Otroke so sledili od rojstva do starosti 2 leti (40).

Leta 2009 je Hung s sodelavci prvi opisal primer 3-letne deklice, ki je ob rotavirusni driski in izsušitvi razvila še **toksični megakolon**. Deklica je bila do takrat zdrava in ni imela nikakršnih težav na prebavilih, ni prejela zdravil, ni imela bakterijske okužbe prebavil, pa tudi suma na kronično črevesno bolezen, kjer se pojavlja toksični megakolon kot resni zaplet osnovne bolezni, niso postavili. Na osnovi tega so zaključili, da se toksični megakolon lahko pojavi ob prebolevanju rotavirusne driske (41).

Prerenalna **ledvična odpoved** se pri rotavirusni driski lahko pojavi predvsem zaradi izsušitve ob bruhanju in driski. Morita s sodelavci je opisal 4 bolnike z rotavirusno okužbo, ki pa so razvili porenalno ledvično odpoved zaradi zapore sečil s kamni. Bolniki niso imeli znane bolezni ledvičnih kamnov pred rotavirusno okužbo. Prav tako pri njih niso našli strukturnih nepravilnosti sečil ali drugih presnovnih motenj, ki bi bile vzročno povezane z

navedenimi težavami (42).

Tudi Kaneko s sodelavci je raziskoval mehanizem nastanka kamnov v sečilih ob rotavirusni driski. Sklepali so, da bi kamni lahko nastali zaradi znižane vrednosti pH v urinu in zaradi povečanega izločanja sečne kisline, vendar mehanizem nastanka za zdaj ostaja nepojasnen (43).

ZAPLETI ROTAVIRUSNE OKUŽBE NA SRCU, PLJUČIH IN V MIŠICAH

Grech s sodelavci je leta 2001 opisal primer 2-letnega dečka, ki je bil sprejet v bolnišnico zaradi bruhanja, driske, povišane telesne temperature in vročinskih krčev. Ob ustreznem zdravljenju se je dečkovo stanje prehodno izboljšalo, kasneje, 15 ur po sprejemu, pa je nenadoma in nepričakovano nastopila dihalna odpoved z asistolijo. Kljub takojšnjemu oživljanju je deček umrl. Po smrti so histološko dokazali limfocitne infiltrate v pljučih, portalnem žilju, osrčniku in srčni mišici. Dokazali so tudi rotavirusni antigen v blatu in tako sklepali, da je do miokarditisa in pljučnice prišlo zaradi sistemske virusne okužbe, povezane s črevesno rotavirusno okužbo. Druge vzroke za nastanek miokarditisa in pljučnice so izključili (44).

Santosham s sodelavci je v svoji raziskavi ugotavljal vlogo RV pri nastanku pljučnice v otroškem obdobju. V raziskavo je vključil 45 otrok do 5. leta starosti, ki so bili v bolnišnico sprejeti zaradi pljučnice. V 22 primerih so sklepali na povzročitelja glede na rezultat brisa nazofarinksa ali aspirata sapnika. Prisotnost rotavirusa so dokazali v 4 primerih. Vsi otroci so kašljali in imeli znake blage dihalne stiske. Pljučnico so potrdili z rentgenskim slikanjem. Pri enem izmed otrok je bila prisotna tudi blaga driska z dokazano prisotnostjo rotavirusa v blatu. Glede na rezultate raziskave so sklepali, da je pljučnica lahko povezana z okužbo z rotavirusom. Za trdnejšo potrditev bi bile potrebne dodatne študije z večjim številom vključenih otrok (45).

Bonno s sodelavci je leta 1998 objavil primer dveletnega dečka, pri katerem se je razvil akutni miozitis ob rotavirusnem gastroenteritisu. Pri otroku so se

pojavile izrazite oteklina in podkožni edemi, predvsem na nogah, štiri dni po začetku gastroenteritisa. Ob tem so bile izrazito povišane vrednosti kreatin kinaze in znižane vrednosti serumskih albuminov, imunoglobulinov in komplemента (46).

NENORMALNE LABORATORIJSKE VREDNOSTI OB ROTAVIRUSNI OKUŽBI

Nenormalne vrednosti jetrnih testov

Objavljenih je bilo tudi nekaj raziskav o hepatotoksičnem vplivu rotavirusov in zvišanju vrednosti jetrnih transaminaz, alkalne fosfataze in bilirubina (47–49). Skupina ameriških strokovnjakov je v svojo raziskavo vključila 92 otrok z drisko in/ali bruhanjem zaradi RVO. Med njimi ni nobeden imel znane jetrne bolezni, prekomerne telesne teže ali druge, od prej znane osnovne bolezni, ki bi lahko vplivale na vrednosti jetrnih transaminaz. Ugotovili so, da je zvišane vrednosti AST in ALT imelo 20 % bolnikov, 75 % je imelo povišane samo vrednosti AST. Ko so izključili vse vzorce s hemoliziranim serumom, z zvišano vrednostjo kreatinin fosfokinaze in z nepojasnjenimi povišanimi vrednostmi AST, so zaključili, da je imelo 20–40 % otrok z znano rotavirusno okužbo zvišane jetrne transaminaze zaradi omenjene rotavirusne okužbe. Raziskava ne ponuja podatkov o povezanosti med trajanjem rotavirusnega gastroenteritisa in prizadetostjo jeter (47). Pred tem so opravili še nekaj podobnih raziskotevilo zbolelih otrok, in prav tako poročali o vplivu rotavirusne okužbe na povišane vrednosti jetrnih transaminaz (48–50). V neki drugi retrospektivni raziskavi bolnikov z holestatsko boleznijo so ugotovili, da morda obstaja povezanost tudi med okužbo z rotavirusom skupine C in atrezijo zunajjetrnih žolčevodov pri dojenčkih (51).

Hipokalcemija

Foldenauer s sodelavci je v raziskavo vključil 54 otrok s hudo drisko, pri katerih so opazovali pove-

zanost med rotavirusno drisko in hipokalcemijo. 20 otrok je imelo hipokalcemijo, od teh jih je 7 imelo krče. Z izzvenevanjem znakov driske so se normalizirale tudi vrednosti kalcija. Avtorji so nakazali možnost povezave med rotavirusnim gastroenteritisom in hipokalcemijo pri novorojenčkih (52).

SMRTNI PRIMERI OTROK Z ROTAVIRUSNO OKUŽBO

Smrtni primeri otrok z rotavirusno okužbo so večinoma povezani z izsušitvijo ob driski in bruhanju ter z elektrolitskimi motnjami. Redki so smrtni primeri, ki so povezani samo z zunajčrevesnimi zapleti rotavirusne okužbe.

Opisani so bili trije otroci z rotavirusno okužbo, ki so imeli pred smrtjo v poteku bolezni tudi simptome in znake prizadetosti OŽ. Pri dveh so posmrtno dokazali prisotnost virusa v številnih zunajčrevesnih organih. Pri nobenem niso dokazali neposredne okužbe OŽ. Histološko so pri enem bolniku dokazan akutno nekrozo bele in sive možganovine z izrazito prizadetostjo možganskega debla. Patološke spremembe v možganovini so razlagali predvsem kot posledico okvare mikrožilja z znaki tromboze, nekroze žilne stene in krvavitve, ni pa bilo jasnih vnetnih sprememb v sami možganovini (1).

Morrison s sodelavci je analiziral dva smrtna primera otrok z rotavirusno okužbo, pri kateri so bili v ospredju znaki sistemske rotavirusne bolezni, prizadetost OŽ in srca. Virusno RNA so pri teh otrocih dokazali v mukoznih celicah tankega in debelega črevesa in hkrati v endotelih celicah OŽ in srcu, kar kaže na možnost, da je bilo OŽ posredno prizadeto zaradi poškodbe drobnih žil (4). Anasimova s sodelavci je leta 2009 predstavil primer toksičnega šoka in DIK kot možno obliko generalizirane rotavirusne okužbe in tudi kot vzrok smrti treh novorojenčkov. Prisotnost rotavirusa so dokazali v blatu in krvi ter po smrti v različnih organih. S prisotnostjo metamorfoze velikih celic (značilno za okužbo z RNA-virusi) ne le v črevesju, ampak tudi v ledvi-

cah, jetrih, pljučih in pii mater so posredno potrdili viremijo. Ugotavljali so tudi, da hkratna okužba z rotavirusom in respiratornim sincicijskim virusom patološki proces še poslabša in lahko privede do razvoja nekrotizirajočega gastroenterokolitisa in seroznega peritonitisa (53).

Nekaj nepojasnjenih nenadnih smrti pri dojenčkih so skušali povezati tudi z rotavirusno okužbo. Yolken s sodelavci je poročal o 4 umrlih otrocih, ki so imeli znake blage okužbe zgornjih dihal, pri dveh pa so v aspiratu sapnika dokazali prisotnost rotavirusa. Nihče od otrok ni imel akutnega gastroenteritisa. Druge okužbe so v teh primerih izključili. Zaenkrat vloga rotavirusa pri pojavu nenadne nepojasnjene smrti dojenčka ni jasno opredeljena (54).

ZAKLJUČEK

Mehanizem razsoja rotavirusa po telesu in nastanek patoloških sprememb na zunajčrevesnih organih še ni povsem pojasnjen. Eden glavnih dejavnikov za sistemske oblike bolezni je verjetno viremija, ki po dosedanjih podatkih pogosto spremlja RVO pri otrocih, zlasti v prvih dneh bolezni, ob povišani telesni temperaturi in ob prvi okužbi z rotavirusom v življenju. Z novjšimi preiskavami, predvsem z metodo PCR, so uspeli RV RNA dokazati v krvi, likvorju in številnih drugih organih, v sami možganovini pa še ne. Med zunajčrevesnimi zapleti prevladuje prizadetost OŽ, ki poteka z nenevarno obliko krčev in ima dobro napoved izida bolezni; redkeje poteka s težjimi oblikami encefalopatije. O prizadetosti drugih organov govorijo le posamezni opisi kliničnih primerov. Smrtnih primerov v povezavi s prisotnostjo rotavirusov, kjer razlog ni izsušitev, je malo, način delovanja rotavirusov pa še ni povsem pojasnjen.

LITERATURA

1. Lynch M, Shieh WJ, Tatti K, GentschJR, Ferebee-Harris T, Jiang B et al. The pathology of rotavirus-associated deaths, using new molecular

- diagnostics. *Clin Infect Dis* 2003; 15; 37: 1327-33.
2. SorianoGabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 7-11.
 3. Lynch M, Lee B, Azimi P, Gentsch J, Glaser C, Gilliam S, et al. Rotavirus and central nervous system symptoms: cause or contaminant? Case reports and review. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 932-8.
 4. Morrison C, Gilson T, Nuovo GJ. Histologic distribution of fatal rotaviral infection: an immunohistochemical and reverse transcriptase in situ polymerase chain reaction analysis. *Hum Pathol* 2001; 32: 216-21.
 5. Gilger MA, Matson DO, Conner ME, Rosenblatt HM, Finegold MJ, Estes MK. Extraintestinal rotavirus infections in children with immunodeficiency. *J Pediatr* 1992; 120: 912-7.
 6. Furuya Y, Katayama T, Miyahara K, Kobayashi A, Funabiki T, et al. Detection of the rotavirus A genome from the cerebrospinal fluid of a gastroenteritis patient: a case report. *Jpn J Infect Dis* 2007; 60: 148-9.
 7. Liu B, Fujita Y, Arakawa C, Kohira R, Fuchigami T, Mugishima H, et al. Detection of rotavirus RNA and antigens in serum and cerebrospinal fluid samples from diarrheic children with seizures. *Jpn J Infect Dis*. 2009 Jul; 62: 279-83.
 8. Iturriza-Gomara M, Auchterlonie IA, Zaw W, Molyneaux P, Desselberger U, Gray J. Rotavirus gastroenteritis and central nervous system (CNS) infection: Characterization of the VP7 and VP4 genes of rotavirus strains isolated from paired fecal and cerebrospinal fluid samples from a child with CNS disease. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4797-9.
 9. Yoshida A, Kawamitsu T, Tanaka R, Okumura M, Yamakura S, Takasaki Y, et al. Rotavirus encephalitis: detection of the virus genomic RNA in the cerebrospinal fluid of a child. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 914-6.
 10. Chiappini E, Azzari C, Moriondo M, Galii L, Martino M. Viremia is a common finding in immunocompetent children with rotavirus infection. *J Med Virol*. 2005; 76: 265-7.
 11. Chitambar SD, Tatte VS, Dhongde R, Kalrao V. High frequency of rotavirus viremia in children with acute gastroenteritis: discordance of strains detected in stool and sera. *J Med Virol* 2008; 80: 2169-76.
 12. Lin SC, Hsu HY, Wang PJ, Lee CN, Chang MH, Shen YZ, et al. Rotavirus gastroenteritis associated with afebrile seizure in childhood. *Zhonghua Min Guo Xiao ErKe Yi XueHuiZaZhi* 1996; 37: 204-7.
 13. Sugata K, Taniguchi K, Yui A, Miyake F, Suga S, Asano Y, et al. Analysis of Rotavirus Antigenemia and Extraintestinal Manifestations in Children With Rotavirus Gastroenteritis. *Pediatrics* 2008; 122: 392-7.
 14. Nakagomi T, Nakagomi O. Rotavirus antigenemia in children with encephalopathy accompanied by rotavirus gastroenteritis. *Arch Virol* 2005; 150: 1927-31.
 15. Fischer TK, Ashley D, Kerin T, Reynolds-Hedmann E, Gentsch J, Widdowson MA et al. Rotavirus antigenemia in patients with acute gastroenteritis. *J Infect Dis* 2005; 192: 913-9.
 16. Kawashima H, Inage Y, Ogihara M, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, et al. Serum and cerebrospinal fluid nitrite/nitrate levels in patients with rotavirus gastroenteritis induced convulsion. *Life Sci* 2004; 74: 1397-405.
 17. Goldwater PN, Rowland K, Thesinger M, Abbott K, Grieve A, Palombo EA, et al. Rotavirus encephalopathy: pathogenesis reviewed. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 206-9.
 18. Hung JJ, Wen HY, Yen MH, Chen HW, Yan DC, Lin KL, et al. Rotavirus gastroenteritis associated with afebrile convulsion in children: clinical analysis of 40 cases. *Chang Gung Med J* 2003; 26: 654-9.
 19. Caraballo RH, Gañez L, Santos C, Espeche A, Cersósimo R, Fejerman N. Benign infantile seizures with mild gastroenteritis: Study of 22 patients. *European J of Epi* 2009; 18: 686-9.
 20. Radšel A, Plankar Srovin T, Zakotnik B, Poljanšek Prijatelj M, Ahčan J. Afebrile Seizures in

- Children with gastroenteritis. 27th ESPID Abstractbook; 2009 June 9-13; Brussels, Belgium.
21. Lloyd MB, Lloyd JC, Gesteland PH, Bale JF. Rotavirus gastroenteritis and seizures in young children. *Pediatr Neurol* 2010; 42: 404-8.
 22. Hongou K, Konishi T, Yagi S, Araki K, T. Miyawaki. Rotavirus encephalitis mimicking afebrile benign convulsions in infants. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 354-57.
 23. Dickey M, Jamison L, Michaud L, Care M, Bernstein DI, Staat MA. Rotavirus Meningoencephalitis in a Previously Healthy Child and a Review of the Literature. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 318-21.
 24. Shihara T, Watanabe I, Honma A, Kato M, Morita Y, Ichiyama T, et al. Rotavirus associated encephalitis/encephalopathy and concurrent cerebellitis: report of two cases. *Brain Dev* 2007; 29: 670-3.
 25. Takanashi J, Miyamoto T, Ando N, Kubota T, Oka M, Kato Z, et al. Clinical and radiological features of rotavirus cerebellitis. *Am J Neuroradiol* 2010; 31: 1591-5.
 26. DiFazio, M. P., Braun, L., Freedman, S., Hickey, P. Rotavirus-Induced Seizures in Childhood. *J Child Neurol* 22: 1367-70.
 27. Makino M, Tanabe Y, Shinozaki K, Matsuno S, Furuya T. Haemorrhagic shock and encephalopathy associated with rotavirus infection. *Acta Paediatr* 1996; 85: 632-4.
 28. Salmi TT, Arstila P, Koivikko A. Central nervous system involvement in patients with rotavirus gastroenteritis. *Scand J Infect Dis* 1997; 10: 29-31.
 29. Chou IC, Tsai CH, Tsai FJ. Rotavirus associated with poliomyelitis-like syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 930-1.
 30. Smeets CC, Brussel W, Leyten QH, Brus F. First report of Guillain-Barré syndrome after rotavirus-induced gastroenteritis in a very young infant. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 224.
 31. De La Rubia L, Herrera MI, Cebrero M, De Jong JC. Acute pancreatitis associated with rotavirus infection. *Pancreas* 1996; 12: 98-9.
 32. Hideki K, Shizuko M, Masahiro E, Takashi O. Acute Pancreatitis Associated with Rotavirus Infection. *Indian Pediatr* 2009; 46: 1100-1.
 33. Parri N, Innocenti L, Collini S, Bechi F, Mannelli F. Acute pancreatitis due to rotavirus gastroenteritis in a child. *Pediatr Emerg Care* 2010; 26: 592-3.
 34. Honeyman MC, Stone NL, Harrison LC. T-cell epitopes in type 1 diabetes autoantigen tyrosine phosphatase IA-2: potential for mimicry with rotavirus and other environmental agents. *Mol Med* 1998; 4: 231-9.
 35. Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, Gellert SA, Goldwater PN, Steele CE, et al. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 1319-24.
 36. Blomqvist M, Juhela S, Erkkila S, Korhonen S, Simell T, Kupila A, et al. Rotavirus infections and development of diabetes-associated autoantibodies during the first 2 years of life. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 511-5.
 37. Mäkelä M, Vaarala O, Hermann R, Salminen K, Vahlberg T, Veijola R, et al. Enteral virus infections in early childhood and an enhanced type 1 diabetes-associated antibody response to dietary insulin. *J Autoimmun* 2006; 27: 54-61.
 38. Honeyman MC, Stone NL, Falk BA, Nepom G, Harrison LC. Evidence for molecular mimicry between human T cell epitopes in rotavirus and pancreatic islet autoantigens. *J Immunol* 2010; 184: 2204-10.
 39. Zanoni G, Navone R, Lunardi C, Tridente G, Bason C, Sivori S, 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: 358.
 40. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2333-40.
 41. Hung CW, Wu WF, Wu CL. Rotavirus gastroenteritis complicated with toxic megacolon. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1850-2.
 42. Morita T, Ashida A, Fujieda M, Hayashi A, Ma-

- eda A, Ohta K, et al. Four cases of postrenal renal failure induced by renal stone associated with rotavirus infection. *Clin Nephrol* 2010; 73: 398-402.
43. Kaneko K, Shimo T, Hirabayashi M, Ito T, Okazaki H, Harada Y. Cause of uric acidstones in rotavirus-associated gastroenteritis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2187-8.
44. Grech V, Calvagna V, Falzon A, Mifsud A. Fatal, rotavirus-associated myocarditis and pneumonitis in 2-year-old boy. *Annals of tropical pediatrics* 2001; 21: 147-8.
44. Santosham M, Yolken RH, Quiroz E, Dillman L, Oro G, Reeves WC, et al. Detection of rotavirus in respiratory secretions of children with pneumonia. *J Pediatr* 1983; 103: 583-5.
45. Bonno M, Higashigawa M, Nakano T, Miyahara M, Azuma E, Komada Y, et al. Acute myositis with transient decrease of albumin, immunoglobulin, and complement following rotavirus gastroenteritis. *Acta Paediatr Jpn.* 1998; 40: 82-4.
46. Teitelbaum JE, Daghistani R. Rotavirus causes hepatic transaminase elevation. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 3396-8.
47. Grimwood K, Coakley JC, Hudson IL, Bishop RF, Barnes GL. Serum aspartate aminotransferase levels after rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr* 1988; 112: 597-600.
48. Kovacs A, Chan L, Hotrakitya C, Overturf G, Portnoy B. Serum transaminase elevations in infants with rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastro enterol Nutr* 1986; 5: 873-7.
49. Huang XL, Chen J, Yu YP, Chen LO, Li ZY, Zhao ZY. Viremia and extraintestinal involvement after rotavirus infection. *Zhejiang Da Xue Bao Yi Xue Ban* 2006; 35: 69-75.
50. Riepenhoff-Talty M, Gouvea V, Evans MJ, Svensson L, Hoffenberg E, Sokol RJ, et al. Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Infect Dis* 1996; 174: 8-15.
51. Foldenauer A, Vossbeck S, Pohlandt F. Neonatal hypocalcaemia associated with rotavirus diarrhoea. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 838-42.
52. Anisimova IuN, Tsinzerling AV, Dziubluk IV. Infectious toxic shock in generalized rotaviral infection in newborns. *Arch Patol* 1993; 55: 32-8.
53. Yolken R, Murphy M. Sudden infant death syndrome associated with rotavirus infection. *J Med Virol* 1982; 10: 291-6.

Kontaktna oseba / Contact person:

Prof. dr. Milan Čižman, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja

UKC Ljubljana

Japljeva 2

SI-1000 Ljubljana

Prispelo / Received: 6. 4. 2011

Sprejeto / Accepted: 31. 7. 2011