

VIROVÉ GASTROENTERITIDY

MUDr. Helena Ambrožová, Ph.D.¹, RNDr. Jana Schramlová, CSc.²

¹ UK 2. LF, 1. infekční klinika FN na Bulovce, Praha

² NRL – elektronová mikroskopie, SZÚ, Praha

Viry jsou nejčastějšími etiologickými agens průjmových onemocnění u dětí, ale mohou se vyskytovat i u dospělých. Mezi jistě vyvolavaatele patří rotaviry, caliciviry, adenoviry a astroviry, mezi pravděpodobné pak coronaviry, toroviry aj. Probíhají obvykle pod obrazem akutní gastroenteritidy se zvracením, vodnatými stolicemi, bolestmi břicha a horečkou. Nejzávažnější průběh mají rotavirové infekce, které vedou často k dehydrataci. Postihují hlavně batolata kolem 2 let, výskyt je nejvyšší v zimních měsících. Léčba je jen symptomatická, nejdůležitějším krokem je rehydratace. Novinkou v prevenci je registrace dvou nových rotavirových vakcín (RotaTaq, Rotarix) v Evropské unii.

Klíčová slova: gastroenteritida, rotavirus, calicivirus, astrovirus, adenovirus, vakcinace.

Klíčové slova MeSH: gastroenteritida – etiologie, prevence a kontrola; dieťa; gastroenteritída, diagnostika, terapia, dieťa; choroby vírusové; rotavírus; Caliciviridae; Astroviridae; Adenoviridae; vakcíny rotavírusové.

VIRAL GASTROENTERITIS

Viruses are the most frequent etiologic agents of diarrheal diseases in children but can occur in adults, too. Rotaviruses, caliciviruses, adenoviruses and astroviruses rank among certain causative agents, coronaviruses and toroviruses are the presumable etiologic agents. Acute gastroenteritis with vomiting, watery stools, abdominal cramps and fever is a typical clinical picture. Rotaviruses cause the most severe disease. Rotaviral infections often lead to dehydration, affect infants and children about two years and have a marked seasonality with a peak in the cold months each year. The treatment is symptomatic, the most important step is rehydration. New development in the prevention is registration of two rotaviral vaccines in the European Union.

Key words: gastroenteritis, rotavirus, calicivirus, astrovirus, adenovirus, vaccination.

Key words MeSH: gastroenteritis – etiology, prevention and control, child; gastroenteritis – diagnosis, therapy, child; virus diseases; Rotavirus; Caliciviridae; Astroviridae; Adenoviridae; rotavirus vaccines.

Pediatr. prax, 2007; 1: 31–35

Viry jsou nejčastějšími etiologickými agens průjmových onemocnění u dětí, ale mohou se vyskytovat i u dospělých. S jejich zlepšující se diagnostikou výrazně poklesl počet tzv. „kultivačně negativních“ dětských průjmových onemocnění. Přesto je nyní ročně hlášeno v České republice v systému EPIDAT jen něco přes 4 000 případů virových gastroenteritid, tedy podstatně méně než hlavních bakteriálních patogenů (salmonelóz i kampilobakterióz více než 20 000). To souvisí hlavně s nedostatečnou či málo dostupnou diagnostikou hlavně v terénu. Mezi jistě vyvolavaatele patří rotaviry, caliciviry, adenoviry a astroviry, mezi pravděpodobné pak coronaviry, toroviry, picobirnaviry aj. (1).

Nejčastěji se u nás i ve světě vyskytují **rotaviry**, které jsou nejdůležitější příčinou těžkých gastroenteritid u dětí do 5 let po celém světě bez ohledu na socioekonomické podmínky. Ve světě na ně ročně umírá kolem 440 000 dětí, z toho většina v rozvojových zemích (16). V rozvinutých zemích je úmrtí podstatně méně a rotavirové průjmy zde představují hlavně ekonomický problém.

Agens

Rotaviry byly poprvé zjištěny v duodenálních biopsiích u dětí s průjmem v roce 1973 (Bishopová), vedle lidských existují i zvířecí kmeny. Rotaviry jsou obvykle druhově specifické, ale přenos zvířecích druhů na lidi není obvyklý, i když je zřejmě možný. Rotaviry se dělí do skupin A–E, lidská onemocnění

vyvolávají rotaviry ze skupin A–C, ve světě nejobvyklejší je typ A (5). Rotaviry typu B vyvolaly koncem 20. století velké epidemie u dospělých v Číně, v poslední době pak v Indii a Bangladéši, rotaviry ze skupiny C působí spíše sporadická onemocnění dětí a dospělých. Je známo 14 G sérotypů a 20 P genotypů, nejčastějšími sérotypy ve světě jsou G1–G4, na významu v poslední době nabývá sérotyp G9, který by se mohl stát pátým globálním sérotypem (8, 11). Z genotypů je nejobvyklejší P1a.

Patogeneze

Rotaviry postihují tenké střevo a působí zřejmě více mechanismy. Dochází ke změně cylindrických epitelových buněk klků na kuboidní, ke zkrácení a zakrnění klků a nedostatku disacharidáz vedoucímu k intoleranci laktózy a následnému osmotickému průjmu. Malabsorpce laktózy může trvat i několik týdnů. Vedle toho dochází i ke zvýšení sekrece v buňkách krypt či produkci enterotoxinu a zřejmě i indukci sekrece tekutin a elektrolytů aktivací nervového systému střevní stěny.

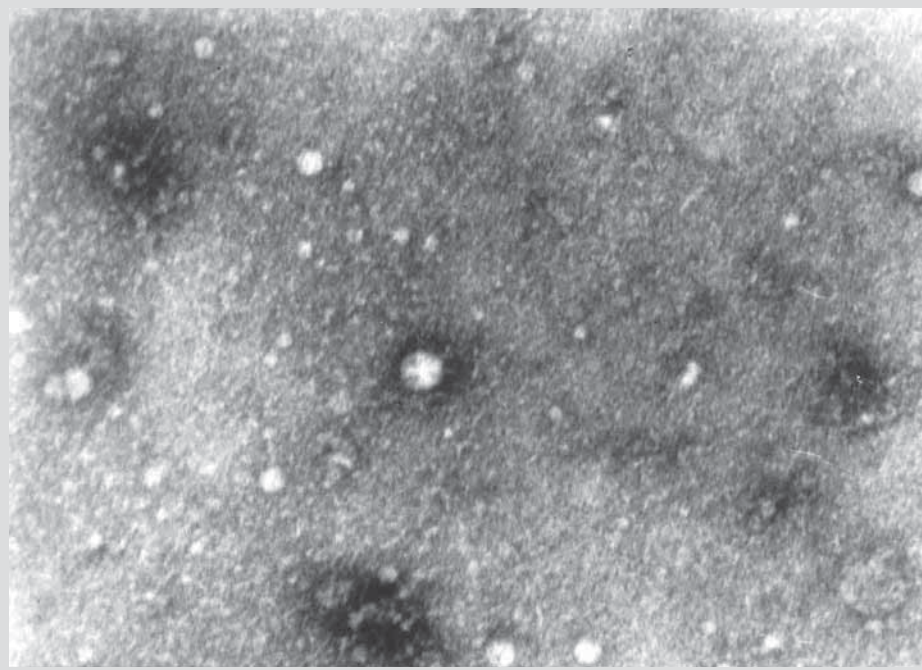
Epidemiologie

Rotaviry se vyskytují po celém světě, způsobují ročně asi 139 milionů případů, je třeba 25 milionů ambulantních vyšetření a 2 miliony hospitalizací (15). Nejvyšší mortalita je u dětí na Indickém poloostrově, o něco nižší pak v Africe, jihovýchodní Asii a Latinské Americe. V rozvinutých zemích je pod-

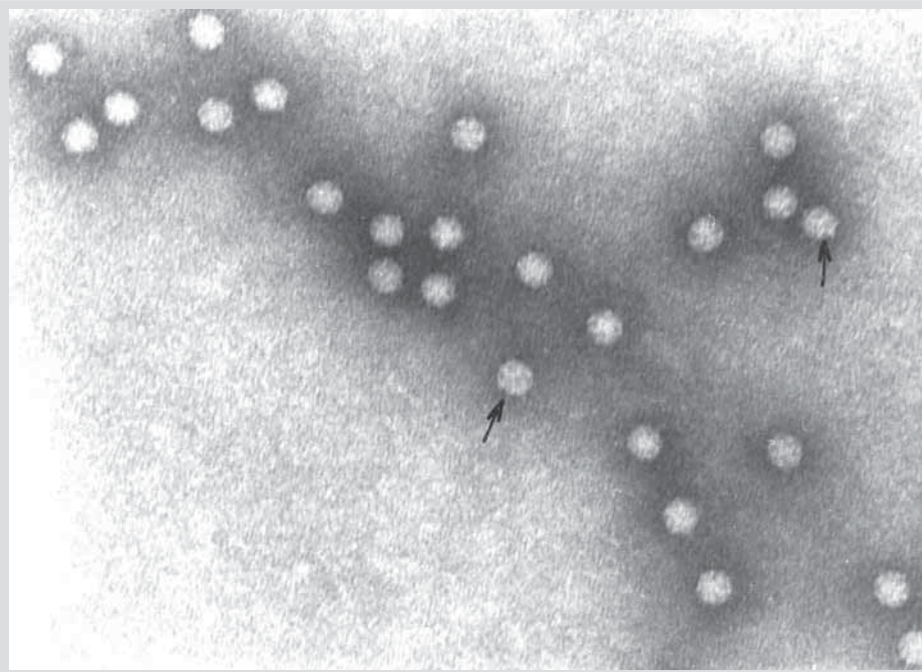
statně nižší, ale i v České republice je každoročně hlášeno několik úmrtí na rotavirovou infekci. Onemocnění postihuje nejčastěji děti do 5 let, maximální incidence je mezi 6 měsíci – 2 lety. V rozvojových zemích onemocní hlavně kojenci, v rozvinutých zemích je nejvyšší výskyt u batolat během druhého roku života. Rotaviry byly opakovaně prokázány i u novorozenců a malých kojenců, ale průběh onemocnění je u nich zpravidla lehčí, bylo zjištěno i asymptomatické vylučování. Onemocnět mohou i starší děti a dospělí včetně seniorů, nejzávažnější průběh má vždy primoinfekce. Reinfekce jsou časté pro nekompletní a krátkodobou imunitu, která vzniká po primoinfekci, a mohou se objevit již po roce. Ke kompletní imunitě je třeba opakovaných infekcí, primárním protektivním mechanismem jsou zřejmě lokální střevní protilátky. Onemocnět mohou i osoby starající se o nemocné s virovou gastroenteritidou (rodiče, ošetřující personál). Až polovina z nich vylučuje virus, ale manifestní onemocnění má jen 30–50% z nich. Rotaviry mohou být i poměrně častou příčinou průjmu cestovatelů.

Pro rotavirové infekce je typická sezónnost. V tropech se vyskytují endemicky během celého roku, zatímco v oblastech s mírným klimatem se jedná o typické onemocnění zimních měsíců. V Evropě i USA dochází k postupnému vrcholu počtu onemocnění. Zatímco ve Španělsku je pozorován v prosinci, ve Francii a Anglii v únoru, v Holandsku a Finsku pak až v březnu (7). V České republice bývá v posledních

Obrázek 1. Astrovirus



Obrázek 2. Caliciviry



letech nejvyšší výskyt v březnu až dubnu, nejnižší od srpna do října. Rotaviry jsou vysoce kontagiózní, infekční dávka je velmi malá. Na rukou vydrží až 4 hodiny, na pevných površích až týdny.

Nejčastěji se přenášejí fekálněorální cestou mezi dětmi, ale též vzduchem a vzácně i vodou a potravinami. Inkubační doba je do 48 hodin. Virus je vylučován stolicí nejvíce na počátku onemocnění, do 20 dnů přestane obvykle vylučovat 70% dětí, ale vylučování může být i delší, mezi 4–57 dny (17). K protrahovanému vylučování mají sklon děti imuno-kompromitované.

Rotaviry nejsou typickými vyvolavateli velkých epidemií, i když byly také popsány. Častější jsou

epidemické výskyty v menších kolektivech (jesle, školky, zařízení pro seniory). Rotaviry jsou i obávanými nozokomiálními patogeny. Většina primoinfekcí u dětí má závažnější průběh s různě těžkou dehydratací vyžadující často hospitalizaci a parenterální rehydrataci. Dehydratace bývá nejčastěji izotonická, ale výjimkou nejsou ani hypertonické dehydratace.

Klinický obraz

Typickým klinickým obrazem je akutní gastroenteritida různé závažnosti od lehké až po těžkou. Onemocnění začíná obvykle horečkou až 40°C, trvající několik dní, a zvracením, trvajícím 1–2 dny. Někdy se onemocnění projevuje jen těmito příznaky,

ale obvykle se přidává průjem trvající 4–5 dnů, někdy i déle. Stolice jsou velmi četné, zelené, vodnaté, bez příměsí hlenu a krve, jejich počet může dosáhnout až několika desítek denně. Děti mají nechutenství, výrazný meteorismus, břicho je přifouklé a bolestivé. Onemocnění bývá často provázeno respiračními příznaky. Laboratorní odchylky odpovídají stupni a typu dehydratace, může být vyšší urea, kreatinin, iontová dysbalance a metabolická acidóza. Prakticky u všech dětí se setkáváme s postižením jater projevujícím se lehkou elevací transamináz. Z komplikací bývají febrilní křeče, známé jsou i encefalopatie. V zahraničí byly opakovaně popsány i meningoencefalitidy s průkazem rotavirů v likvoru (6). Následkem rotavirových infekcí bývá i několik týdnů trvající malabsorpce laktózy, popsány byly i intususcepce. Děti s poruchami imunity mohou mít protrahovaný průběh trvající několik týdnů až měsíců, nebezpečné mohou být rotaviry i pro děti po transplantaci kostní dřeně a ledvin.

Diagnostika

Laboratorní diagnostika spočívá v průkazu rotavirů ve stolici. U nás nejdostupnější, nejrychlejší a nejlevnější metodou je latexová aglutinace, kdy se ze vzorku stolice stanovuje rotavirový antigen. Její senzitivita je kolem 90%. Šetrnější metodou je ELISA s citlivostí kolem 98%, která je u nás dostupná v některých větších laboratořích. Velmi dobrou, ale špatně dostupnou metodou je elektronová mikroskopie či elektroforéza v polyakrylamidovém gelu (PAGE). Nejcitlivější metody k průkazu RNA (RT-PCR) u nás zatím nejsou dostupné. Sérologická vyšetření nemají pro rutinní praxi význam.

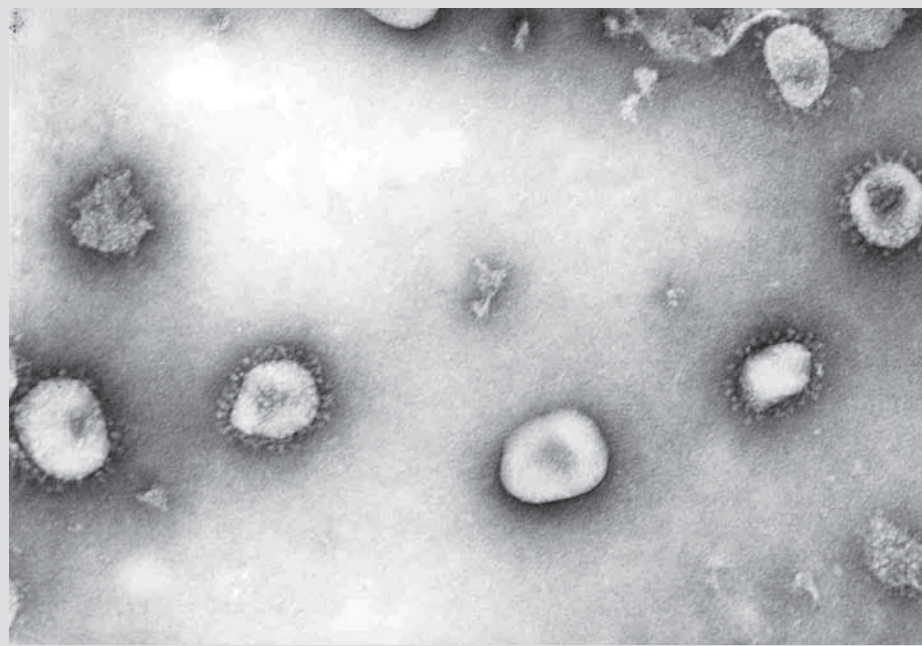
Caliciviry jsou malé kulaté viry obsahující RNA a dělí se do dvou skupin. Do skupiny norovirů patří viry *Norwalk* a *Norwalk-like*, do skupiny sapovirů *Saporo* a *Saporo-like* (12). Výskyt je celosvětový a narůstá, podle našich zkušeností jsou noroviry druhými nejčastějšími vyvolavateli virových průjmů.

Epidemiologie

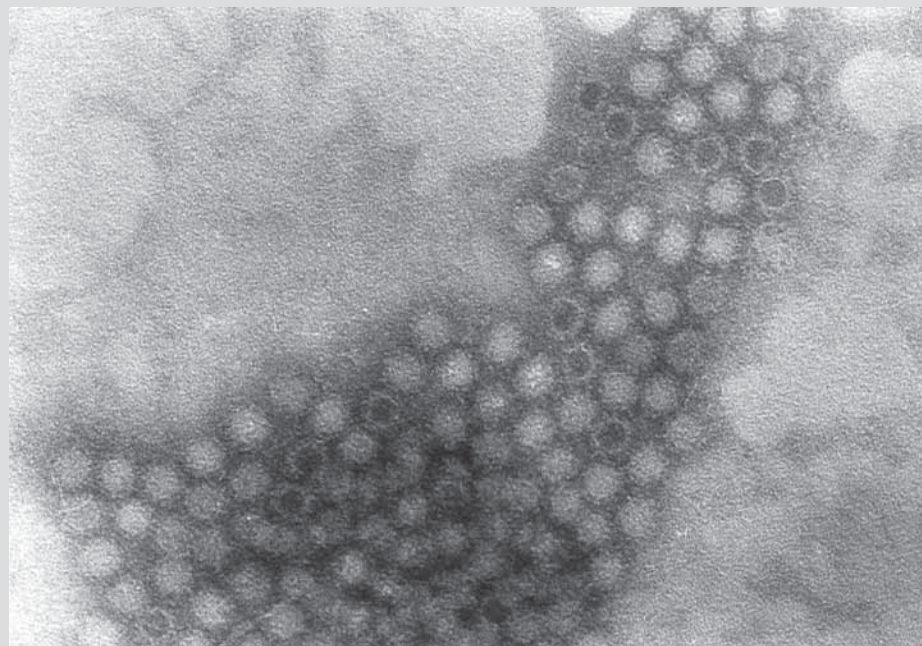
Noroviry jsou známé jako vyvolavatelé řady epidemií ve zdravotnických zařízeních, v zařízeních pro seniory, na výletních a letadlových lodích, v armádě apod., kdy onemocní najednou až tisíce lidí (4, 10). Postihují spíše starší děti a dospělé, ale přibývá i sporadických případů u menších dětí.

Sapoviry se vyskytují u dětí pod 5 let a mohou být i příčinou epidemií mezi dětmi. Infekční dávka je u norovirů velmi nízká – méně než 100 virových částic, k přenosu dochází obvykle fekálněorálně mezi lidmi, ale i kontaminovanou vodou, ledem, potravinami (mušle, ústřice aj.) a vzduchem. Inkubační doba se pohybuje mezi 18–72 hodinami. Virus je vylučován stolicí s maximem v prvních dvou dnech

Obrázek 3. Coronaviry



Obrázek 4. Norwalk-like



onemocnění, pak dochází k rychlému poklesu počtu norovirů ve stolici. Podobně jako rotaviry se noroviry vyskytují především v zimních měsících (13).

Patogeneze

Postihují jejunum, kde vyvolávají reverzibilní histopatologické změny.

Klinický obraz

V klinickém obraze dominuje zvracení, bývá nauzea, křečovitě bolesti břicha, někdy i bolesti hlavy a svalů (tzv. „zimní zvracení“). Pak se objevuje průjem, stolice jsou vodnaté, bez příměsí, průběh onemocnění je většinou afebrilní či subfebrilní. Sapoviry vyvolávají velmi podobné onemocnění, ale jeho prů-

běh je lehčí, průjem a zvracení se mohou vyskytovat i samostatně. Onemocnění trvá obvykle 2–3 dny.

Diagnostika

Diagnostika je u nás možná zatím především elektronovou mikroskopií, ale zavádí se i průkaz antigenu ve stolici metodou ELISA se zvířecími antiséry či monoklonálními protilátkami. Ve světě používané metody PCR u nás zatím nejsou dostupné.

Adenoviry jsou DNA viry bez obalu, měří 65–80 nm a v současné době je známo 51 sérotypů. Některé z nich vyvolávají průjemová onemocnění, známé jsou hlavně tzv. enteroadenoviry – sérotypy 40 a 41. Průjem způsobují i některé další sérotypy – např. 2, 3,

5, které mohou být i etiologickým agens u intususcepcí. Adenoviry jsou rozšířeny po celém světě, onemocnění se objevují po celý rok, postiženy bývají zejména malé děti v prvních letech života. K přenosu dochází fekálně-orální cestou. Onemocnění připomíná lehčí rotavirovou gastroenteritidu s horečkou, zvracením a vodnatými stolicemi, mohou být i bolesti břicha (9). Doba trvání je však delší, obvykle 1–2 týdny. Závažnější průběhy mohou být u imunokompromitovaných pacientů. Diagnostika enteroadenovirů je možná latexovou aglutinací ze vzorku stolice či elektronovou mikroskopií.

Astroviry jsou malé viry připomínající tvarem pěti či šesticípou hvězdu, je známo 8 sérotypů. Jsou celosvětově rozšířeny a jsou důležitou příčinou abakteriálních gastroenteritid zejména u dětí do 2 let, ale i u starších dětí a dospělých (20). Časté jsou epidemie v dětských zařízeních, ve školách, ale i mezi seniory (14). Maximum výskytu je v zimě, k přenosu dochází fekálně-orální cestou, ale i kontaminovanými potravinami, inkubační doba je mezi 3–4 dny. Patogeneze není úplně jasná, může docházet k osmotickému průjmu na podkladě deficitu disacharidáz podobně jako u rotavirů. V klinickém obraze dominuje nauzea, vodnatý průjem, mírně zvýšená teplota, zvracení bývá méně časté. K dehydrataci dochází vzácně, onemocnění trvá většinou do 5 dnů. Děti s astrovirovou gastroenteritidou jsou pro obvykle lehký průběh onemocnění hospitalizovány jen velmi vzácně, léčba bývá ambulantní. Průkaz antigenu ve stolici je možný elektronovou mikroskopií, metodou ELISA či u nás nedostupnými molekulárně – genetickými metodami (PCR).

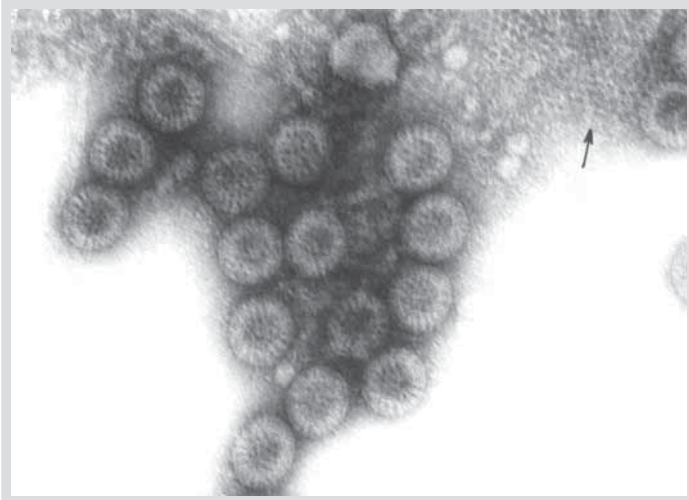
Ze skupiny pravděpodobných vyvolavatelů jsou nejčastější a nejvýznamnější **coronaviry**. Obsahují RNA, průjemová onemocnění vyvolávají tzv. střevní koronaviry. K přenosu dochází fekálně-orální cestou, postiženy bývají hlavně děti do 1 roku, není typický sezónní výskyt. Onemocnění probíhá obvykle pod obrazem hemoragické enterokolitidy s horečkou, bolestmi a rozepětím břicha a průjemem s příměsí hlenu a krve. Někdy mohou být stolice i vodnaté a je přítomné zvracení. Coronaviry byly opakovaně izolovány i od novorozenců s nekrotizující enterokolitidou. Diagnostika koronavirů ve stolici je možná jen elektronovou mikroskopií.

Terapie průjmů

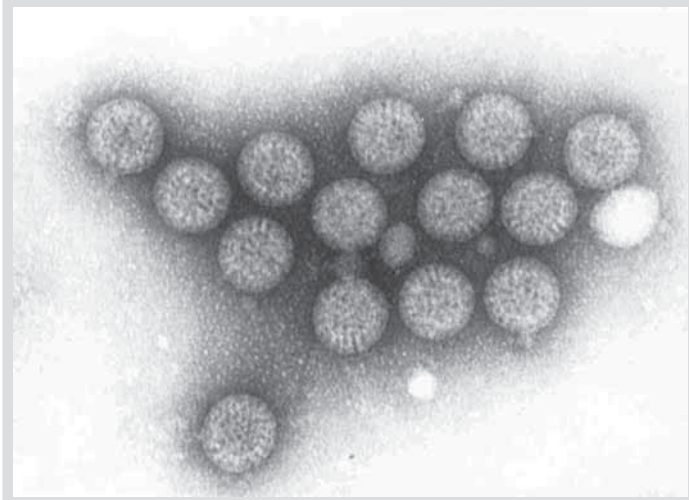
Terapie všech virových průjmů je jen symptomatická a neliší se u jednotlivých virů, specifická léčba neexistuje. Rozhodující je **rehydratace** s úpravou vnitřního prostředí. Je třeba podávat dostatečné množství tekutin, které uhradí bazální potřebu tekutin i ztráty vzniklé průjemem, zvracením a pocením.

Bazální potřeba je nejvyšší u kojenců (150 ml/kg/den) a u batolat (100–120 ml/kg/den). U lehkých a středně těžkých dehydratací obvykle stačí perorální rehydratace, u kojenců a batolat do dvou let se při nechutenství a malém perorálním příjmu osvědčuje i rehydratace

Obrázek 5. Rotaviry II., šipka označuje jejich fragmenty



Obrázek 6. Rotaviry



nasogastrickou sondou. Intravenózní rehydratace je nutná u těžkých dehydratací se ztrátou tělesné hmotnosti nad 10%, u hypertonické dehydratace a při profuzním zvracení. K perorální rehydrataci je možné použít černý čaj, minerálku a orální rehydratační roztoky (Valíkův roztok, Kulišek). Valíkův roztok používáme i při rehydrataci nasogastrickou sondou, intravenózní rehydrataci zahajujeme obvykle fyziologickým roztokem. U těžké metabolické acidózy je nutná i korekce bikarbonátem (pod pH 7,2).

Důležitá je i **dieta**, která závisí na věku dítěte. Koje- né děti se neodstavují, před kojením je možné podat podle věku 50–100 ml rýžového odvaru (nad 6 měsíců věku i mrkvového). U uměle živěných kojenců podáváme zpočátku plné dávky rýžového, případně mrkvového odvaru a podle klinického stavu pak postupně přecházíme na mléko, které mělo dítě před onemocněním. U rotavirových infekcí je u kojenců vhodné podávat mléko s nízkým obsahem laktózy (např. Nutrilon low lactose). U starších kojenců a batolat jsou vhodné mixované či škrábané banány, jablečné a banánové přesnídávky, bramborová a rýžová kaše, zeleninová polévka bez tuku, mixovaná rýže s masem a starší pečivo.

U větších dětí je vhodná šetřící dieta s omezením tuků, nadýmavých a kořeněných potravin.

Z nespecifických protiprůjmových prostředků jsou u virových gastroenteritid vhodná adsorbencia (Smecta, aktivní uhlí) a probiotika (Lactobacillus, Hylak forte aj.). V zahraničí byl podáván u rotavirových gastroenteritid i racecadotril, který inhibuje střevní hypersekreci, a imunoglobuliny perorálně.

Prevence

Prevence virových gastroenteritid byla u nás zatím omezena jen na zábranu přenosu infekce a šíření mezi lidmi. U rotavirů je vhodná v nemocnicích a zařízeních pro seniory izolace pozitivních případů, dostatečná dezinfekce, osobní hygiena doprovázejících rodičů a personálu, především mytí rukou ap. U calicivirů je důležité dostatečné tepelné zpracování některých potravin (mořské plody), zábrana kontaminace vody, vyloučení osob s probíhajícími průjmovými onemocněními či těsně po něm z přípravy jídla v restauracích ap. Novinkou je možnost aktivní imunizace proti rotavirům.

Vakcinace

Po dlouhých letech výzkumu byly v r. 2006 schváleny pro použití v EU včetně České republiky 2 vakcíny – pentavalentní RotaTeq a monovalentní Rotarix. Obě vakcíny napodobují protekci po přirozeném onemocně-

ní, chrání proti vzniku středně těžké až těžké gastroenteritidy, ale nezabrání lehkým onemocněním. Jedná se o živé atenuované vakcíny, které jsou bezpečné, dobře tolerované a bez závažnějších vedlejších účinků – nevyvolávají intususcepce (2, 3, 18, 19). Podávají se perorálně ve třech (RotaTeq), resp. dvou dávkách (Rotarix) od 6. týdne, podávání musí být ukončeno do 24–26 týdnů života. Kontraindikací podání jsou kromě přecitlivělosti na vakcínu intususcepce v anamnéze, imunodeficity, kongenitální malformace gastrointestinálního traktu, těžké akutní infekce, průjem a zvracení. Z vedlejších účinků se mohou objevit některé lehké gastrointestinální příznaky jako nechutenství, průjem, zvracení, plynatost, bolesti břicha. V některých zemích již existuje plošné očkování, u nás zatím širší použití není zavedeno, řeší se vakcinace rizikových skupin, jinak bude očkování dostupné za úhradu. Vakcinace proti ostatním virům zatím není možná; úspěšnému vývoji vakcíny proti calicivirům brání přílišná různorodost jejich sérotypů.

MUDr. Helena Ambrožová, Ph.D.

UK 2. LF, 1. infekční klinika FN na Bulovce
Budínova 2, 180 00 Praha 8
e-mail: ambrozoh@fnb.cz

Literatura

- Begue RE, Gastanaduy A. Acute Gastroenteritis Viruses in J. Cohen and WG. Powderly: Infectious Diseases, Mosby, 2004; 2nd ed., vol. 2: 1971–1982.
- Bernstein DI, Sack DA, et al. Second – year follow – up evaluation of live, attenuated human rotavirus vaccine 89 – 12 in healthy infants. J. Infect. Dis., 2002; 186: 1487–1489.
- Clark HF, Offit PA, et al. The new pentavalent rotavirus vaccine composed of bovine (strain WC3) – human rotavirus reassortants. Ped. Infect. Dis. J., 2006; 7: 577–583.
- From the Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of gastroenteritis associated with noroviruses on cruise ships – United States 2002, JAMA, 2003; 289: 167–169.
- Griffin DD, Kirkwood CD. Et al. Surveillance of rotavirus strains in the United States; identification of unusual strains. The National Rotavirus Strain Surveillance System collaborating laboratories. J. Clin. Microbiol., 2000; 38: 2784–2787.
- Kehle J, Boddien C, et al. First case of confirmed rotavirus meningoencephalitis in Germany. Pediatr. Infect. Dis. J., 2003; 22: 468–470.
- Koopmans M, Brown D. Seasonality and diversity of group A rotaviruses in Europe. Acta Paediatr. Suppl., 1999; 88: 14–19.
- Laird AR, Gentsch JR. et al. Characterization of serotype G 9 rotavirus strains isolated in the United States and India from 1993 to 2001. J. Clin. Microbiol., 2003; 41: 3100–3111.
- Lew JF, Moe CL. et al. Astrovirus and adenovirus associated with diarrhea in children in day care settings. J. Infect. Dis., 1991; 164: 673–678.

- Lopman B, Vennema H. et al. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant. Lancet, 2004; 363: 682–688.
- Martella V, Terio V et al. Detection of the emerging rotavirus G 9 serotype at high frequency in Italy. J. Clin. Microbiol., 2003; 41: 3960–3963.
- Mayo MA. A summary of taxonomic changes recently approved by ICTV. Arch. Virol., 2002; 147: 1655–1663.
- Mounts PS, Ando T, et al. Cold weather seasonality of gastroenteritis associated with Norwalk – like viruses. J. Infect. Dis., 2000; 181: S 284–287.
- Oischi I, Yamazaki KL. Et al. A large outbreak of acute gastroenteritis associated with astrovirus among students in Osaka, Japan. J. Infect. Dis., 1994; 170: 439–443.
- Parashar UD, Hummelman BG, Breesee JS. Et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg. Infect. Dis., 2003; 9: 565–572.
- Parashar UD, Gibson CJ, Breesee SS. Et al. Rotavirus and Severe Childhood Diarrhea. Emerg. Infect. Dis., 2006; vol. 12, No 2: 304–306.
- Richardson S, Grimwood K, et al. Extended excretion of rotavirus after severe diarrhoea in young children. Lancet, 1998; 351: 1844–1888.
- Soares – Weiser K, Goldberg E. et al. Rotavirus vaccine for preventing diarrhea, Cochrane Database Syst. Rev., 2004; CD 002848.
- Vesikari T, Matson DO, Denehy et al. Safety and efficacy of a pentavalent human – bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N. Engl. J. Med., 2006; 354: 11–22.
- Walter JE, Mitchell DK. Astrovirus infection in children. Curr. Op. Infect. Dis., 2003; 16: 247–253.