

INFECȚIA CU ROTAVIRUS

Rotavirus infection

Asist. Univ. Dr. Luminița Marin

*Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București*

REZUMAT

Infecția cu Rotavirus este cea mai frecventă cauză de gastroenterită severă la copiii mici, cu aproximativ 2 milioane de spitalizări în întreaga lume și 453.000 de decese în fiecare an la copiii mai mici de 5 ani. Infecția necesită adesea îngrijiri medicale și spitalizare. Manifestările clinice predominante sunt febra, vărsăturile și diareea; manifestările extraintestinale sunt rare, dar severe. Dehidratarea este cea mai frecventă complicație, iar tratamentul este în principal simptomatic.

Cuvinte cheie: rotavirus, copii, gastroenterită

ABSTRACT

Rotavirus infection is the most common cause of severe gastroenteritis in young children, with about 2 million hospitalizations worldwide and 453,000 deaths each year in children less than 5 years old. The infection often requires medical care and hospitalization. The main clinical features are vomiting and diarrhea; extra-intestinal manifestations are rare, but severe. Dehydration is the most frequent complication. Treatment is mainly symptomatic.

Keywords: rotavirus, children, gastroenteritis

Infecția cu rotavirus este cauza cea mai comună de gastroenterită severă la copiii mici din întreaga lume, ce conduce la aproximativ 2 milioane de spitalizări și 453.000 de decese în fiecare an la copiii mai mici de 5 ani (1,2).

În 1959, Brenner și Horne au descris tehnica de microscopie electronică și astfel au inaugurat o nouă eră în virusologia experimentală și de diagnostic. Rotavirusul a fost descris pentru prima dată ca agent de diaree murină infantilă în 1963 (3). Importanța acestui patogen în gastroenterita umană a fost dată 9 ani mai târziu de către Bishop și colab. (în 1972), când au observat particule în formă de roată la specișenele de intestin de la sugarii cu gastroenterită severă în Australia, utilizând microscopie electronică (4). În 1974, Flewett și colab. (3) au propus numele „rotavirus”, bazat pe aspectul asemănător ca o roată (Fig. 1) (3).



FIGURA 1. Rotavirus (microscopie electronică)
(Sursa: Ellen S. Bass, Dante A. Pappano și Sharon G. Humiston. Rotavirus. *Pediatr. Rev.* 2007)

STRUCTURĂ ȘI CLASIFICARE

Rotavirusul, numit astfel pentru aspectul său asemănător cu o roată (de la cuvântul latin „rota”),

Author for correspondence:

Asist. Univ. Dr. Luminița Marin, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Str. Dionisie Lupu nr. 37, București
E-mail: luminita.marin@gmail.com

este un virus fără anvelopă aparținând genului *Rotavirus*, familia *Reoviridae*. Genomul rotavirusului este compus din 11 segmente de ARN dublu-catenar, fiecare segment codând o proteină non-structurală sau structurală virală (VP). Genomul este protejat de 3 straturi concentrice de proteine: miezul interior, o capsidă internă și un strat extern. Miezul interior este compus din VP1, VP2 și VP3, acoperă genomul și este înconjurat de o capsidă internă compusă în principal din VP6. Stratul exterior este format din VP7 și VP4 și formează componenta proteică. Proteinele virale VP7 și VP4 induc anticorpi neutralizanți specifici implicați în imunitatea protectoare și sunt folosite pentru a defini serotipul rotavirusului (6).

Rotavirusurile sunt clasificate cel mai frecvent în funcție de grupă și serotip. Au fost descrise șapte grupuri de rotavirus (A-G), iar această împărțire se bazează pe proprietățile antigenice ale proteinei VP6. Numai despre virusurile din grupele A, B și C se știe că pot provoca boala la om. Rotavirusurile de grup A sunt cauza principală de a bolilor umane (4). Grupa A de rotavirusuri cu serotipuri G1-G4 și G9 cuprinde cele mai comune tipuri de rotavirus cu importanță clinică. Clasificarea subgrupurilor și serotipurilor este efectuată numai pentru scopuri de cercetare. Serotipurile tind să varieze geografic, precum și între oameni și alte specii. Prezența rotavirusului de grup B, ce produce diareea adultului, a fost raportată în principal în China și Asia de Est, prin utilizarea eșantionărilor globale serologice. Rotavirusul grup C a fost izolat la nivel global, dar tinde să fi găsit doar în mici focare sporadice (3).

Rotavirusurile sunt clasificate în serotipuri pe baza antigenelor de exterior ale capsidului viral, VP7 și VP4. VP7, o glicoproteină, este menționată ca antigenul „tip G”, în timp ce VP4, o proteină protează-sensibilă, este menționată ca antigenul „tip P”. Zece serotipuri G și 11 genotipuri P sunt importante pentru om, iar serotipul G1 și genotipul P8 sunt cele mai comune în întreaga lume. Genomul Rotavirusului este segmentat și astfel permite resortarea genelor, rezultând astfel mai multe combinații de proteine G și P (6).

EPIDEMIOLOGIE

Rotavirusul de grup A este cea mai frecventă cauză de gastroenterită la copii și necesită o atenție medicală și spitalizare deosebită. La nivel mondial se raportează de către Organizația Mondială a Sănătății aproximativ 2,4 milioane de spitalizări și peste 500.000 de decese anual la copiii cu vârstă mai mică de 5 ani (8).

Aproape toți copiii sunt infectați cel puțin odată cu rotavirus până la vârsta de 5 ani. Rata cea mai crescută a gastroenteritei cu rotavirus apare la copii cu vârste între 4 luni și 3 ani (4). Sugarii mai mici de 3 luni au rate mai mici de infecție și, în general, aceasta este asimptomatică (4). Deoarece infecția naturală conferă protecție împotriva infecțiilor ulterioare, boli simptomatice apar mai rar după vârsta de 5 ani (4). Infecția nosocomială este comună la copii spitalizați, dar majoritatea copiilor se infectează prin contact cu membrii intrafamiliali sau cei ce îngrijesc copii și sunt infectați (3). Transmiterea zoonotică este neobișnuită.

Infecția cu rotavirus este mai crescută în lunile de iarnă și primăvară în climatul temperat.

Transmiterea rotavirusului se face pe cale fecal-orală. Numeroase particule sunt prezente în scaunul persoanelor infectate (10). A fost elucidat mecanismul de pătrundere al virusului în celulele intestinale, dar totuși a fost considerat și un mijloc alternativ de transmitere a virusului. Predilecția transmiterii virusului în lunile reci sugerează posibilitatea transmiterii virusului prin aerosoli (3). Rotavirusul a fost izolat din tractul respirator, iar prezența simptomelor respiratorii ce pot însoți diareea cu rotavirus a susținut teoria transmiterii respiratorii a rotavirusului. Nu se știe dacă formarea aerosolilor are loc prin implicarea aparatului respirator (prin tuse sau strănut) sau aerosolii sunt elaborați în timpul actului de vărsătură. În experimentele pe animale s-a dovedit transmiterea acestui virus prin aerosoli (11). Indiferent de sursa de proveniență a rotavirusului, aproape sigur joaca reprezintă un rol important în transmiterea bolii. Rotavirusul rămâne infecțios o perioadă lungă de timp pe suprafețe, mai ales cele neporoase, cum ar fi metalul și plasticul. Astfel, mânerul toaletelor și chiuvetele nedezinfectate pot interveni în propagarea bolii (3).

Mai multe caracteristici, și anume doza infectantă scăzută (mai puțin de 10 particule virale pot cauza infecția), numărul mare de particule prezente în scaun, rezistența virusului în mediul extern și într-o oarecare măsură rezistența la dezinfectante sugerează transmiterea prin alimente (6). De exemplu, în condiții controlate de laborator, la temperatura camerei a fost demonstrat că rotavirusul supraviețuiește pe salata verde până la 25 de zile (12), iar în sucurile neacidulate de fructe câteva ore (13). A fost, de asemenea, demonstrat că supraviețuiește până la 10 zile pe suprafețele de aluminiu și până la 60 zile la temperaturile mai reci (4°C) (14). Utilizarea mijloacelor de dezinfecție împotriva rotavirusului existente în comerț poate fi suboptimală (15). Contaminarea alimentelor cu materii

fecale poate duce la toxiinfecții alimentare mai ales fie prin contaminarea surselor (a apei pentru irigații, prezența culturilor expuse la nămoluri de epurare inadecvat tratate sau practici improprii de fertilizare etc.), fie prin deficiența mijloacelor de igienă a gestionarilor (16,17). Prezența rotavirusului a fost detectată în salată și alte legume (18,19), iar 43% din particulele de rotavirus plasate pe degetele umane supraviețuiesc timp de 60 de minute și ulterior pot contamina suprafețele de mediu (20).

PATOFIZIOLOGIE

În urma ingestiei particulelor de rotavirus, cele mai multe sunt inactivate de suc gastric cu pH scăzut. Cu toate acestea, un număr mic de particule, 1 până la 10, pot supraviețui în stomac, putând infecta astfel intestinul subțire. Odată ce virusul a ajuns în interiorul intestinului, pH-ul crescut și prezența tripsinei induc modificări conformaționale în structura capsinei proteice VP4, aceste modificări fiind importante în legarea de enterocitele mature în mijlocul porțiunii superioare a vilozității (3).

Infecția poate fi asimptomatică. Severitatea gastroenteritei acute cu rotavirus este legată în mare parte de gazdă, în special de vârsta la care apare boala, dar și de subtipurile și serotipurile de rotavirus. La nou-născuți infecția poate fi asimptomatică, dar, în general, predomină scaunele apoase, cu mucus și sânge, distensia abdominală și prezența enterocolitei necrozante (30-40% din cauzele enterocolitei necrozante pot fi date de infecția cu rotavirus). Adulții prezintă mai frecvent infecții asimptomatice. După o incubatie de 1-3 zile boala se manifestă inițial cu febră (ce durează 1-2 zile) și apariția vărsăturilor. Golirea gastrică întârziată joacă un rol important în promovarea vărsăturilor. Majoritatea copiilor au scaune diareice frecvente, de 8 până la de 20 ori pe zi. Diareea este în general apoasă, dar pot fi prezente și elemente de tip mucus sau sânge în scaun. Vărsăturile preced scaunele apoase și se rezolvă în 2-3 zile, în timp ce diareea poate persista timp de 5-8 zile. Copii au de obicei indispoziție și inapetență. Semnele clinice cele mai comune sunt deshidratare izotonă, acidoza metabolică și malabsorbția pentru carbohidrați și grăsimi (4). O caracteristică importantă a infecției cu rotavirus este forma mai severă a enteritei, comparativ cu enterita dată de alți germeni patogeni enterici, complicată mult mai rapid cu deshidratare (4).

Manifestări extraintestinale în special de tip respirator (ca rinoreea și tusea) apar la 20-50% dintre copii infectați. Otita medie poate complica mai mult de 20% dintre cazurile de infecție cu

rotavirus. Au fost raportate cazuri rare de encefalită cu rotavirus, uneori neacompaniate de diaree acută (4). De asemenea, au fost raportate meningite aseptice și pneumonii asociate infecției cu rotavirus. Alte manifestări extraintestinale includ miozita acută, limfohistiocitoza hemofagocitică, paralizia polio-like, dar relația lor cu infecția cu rotavirus rămâne neclară (4). Hepatita a fost menționată la pacienții imunocompromiși. Viremia cu rotavirus a fost demonstrată în bolile severe la copii (4).

Cele mai frecvente complicații ale gastroenteritei produse de rotavirus sunt deshidratarea, tulburările hidro-electrolitice, acidoza metabolică, deficitul nutrițional, erupțiile fesiere (3). Complicațiile rare raportate au fost ruptura gastrică, mieloza centrală pontină, ocluzia intestinală. La copii cu imunodeficiențe răspândirea extraintestinală este frecventă, diareea cronică este prezentă, iar infecția poate duce la boli mult mai grave și deces (3).

INVESTIGAȚII PARACLINICE

Studiile au demonstrat diferențe semnificative între modelele clinice determinate de diferiți germeni patogeni enterici, dar nu au fost elaborate criterii clare sau algoritmi de diagnostic.

Examinarea macroscopică a scaunului pacienților infectați cu rotavirus a relevat un scaun apos sau semilegat care rareori prezintă sânge brut. Oricum prezența sângelui în cantitate mare indică prezența germenilor enteroinvazivi. Leucocitele în materiile fecale ale pacienților cu gastroenterită cu rotavirus în general nu au fost observate. Scăderea bicarbonatului seric, precum și creșterea enzimelor hepatice (nivelul de alaninaminotransferază crește de 2 ori față de valoarea normală) sunt mai frecvent prezente în gastroenterita produsă de rotavirus decât de alți germeni enterici patogeni.

Diagnosticul de rotavirus se pune prin testarea probelor proaspete de materii fecale folosind o varietate de kituri comerciale care detectează antigenul de rotavirus. Aceste kituri folosesc testul enzime-like imunosorbent sau latex-aglutinarea, ce sunt ușor de efectuat, oferă rezultatele rapid și prezintă 90% senzitivitate și 90% specificitate. Prezența rotavirusului poate fi confirmată prin aceste teste în perioada simptomatică, imediat înainte de debutul bolii și câteva zile după dispariția simptomelor. Aceste teste detectează proteina VP6 prezentă în stratul de mijloc al capsinei triplu stratificate. Testele utilizate mai rar sunt contraimmunoelectroforeza osmotică, cultura tisulară, electroforeză în gel de poliacrilamidă, reacția de polimerizare în lanț (PCR). Detectarea de ARN prin PCR în

lichidul cefalorahidian a fost descrisă în câteva cazuri de encefalită și meningită.

O serie de boli ca dizenteria bacilară, sindromul hemolitic uremic, miocardita, insuficiența cardiacă congestivă, ocluzia intestinală, volvulus de intestin, sepsisul, encefalita și meningita pot prezenta simptomatologie asemănătoare cu gastroenterita cu rotavirus cu deshidratare (3).

TRATAMENTUL

Vizează hidratarea pacienților cu gastroenterită cu rotavirus, asigurarea nutriției și tratamentul simptomelor. Corecția hipoglicemiei, a tulburărilor electrolitice, în special hiponatriemia, hipernatriemia sau hipocalcemia este indicată. Corecția acidozei metabolice poate fi efectuată prin suplimentarea cu bicarbonat sau citrat a soluțiilor de rehidratare orală, dacă tolerabilitatea orală permite, această corecție pe cale orală fiind mai bună decât bicarbonatul standard intravenos. Totuși, modul de hidratare orală depinde foarte mult de vârsta pacientului, de severitatea bolii și de simptomele individuale. Copiii care nu prezintă vărsături și nu sunt deshidratați își pot continua dieta corespunzătoare vârstei. Cei care prezintă vărsături (dar nu deshidratare) pot primi fluide la domiciliu (lapte de mamă, formule de lapte, supe, suc de fructe diluat – aceste fluide nu înlocuiesc terapia de rehidratare sau nu sunt substitute pentru terapia pentru rehidratare orală) sau soluții de rehidratare orală. Pentru prevenirea deshidratării la pacienții cu risc se suplimentează aportul de lichide cu soluții de rehidratare orală ca înlocuitor al pierderilor gastrointestinale astfel: 2 ml/kg pentru fiecare scaun emis și 10 ml/kg pentru fiecare scaun apos emis (21).

Copii care prezintă deshidratare ușoară sau medie pot fi rehidratați cu soluții de rehidratare orală (SRO), ce conțin apă, sodiu, potasiu, glucoză sau sirop de orez solid, cloruri, citrat sau bicarbonat. Aceste soluții se administrează în cantități mici, timp de 4 ore, până la un total de 50-100 ml/kg (în funcție de gradul deshidratării, iar suplimentarea de lichide pentru pierderile intestinale se efectuează în modul prezentat anterior). Dacă după 4 ore vărsăturile încetează, se poate restabili alimentația corespunzătoare vârstei (22).

Copiiilor cu deshidratare severă, celor cu deshidratare moderată care nu pot primi SRO datorită vărsăturilor, meteorismului abdominal, ileusului sau letargiei, li se vor administra lichide pe cale intravenoasă, în cantitate de 10-20 ml/kg ser fiziologic sau soluție Ringer lactat până la restabilirea hemodinamică (22) și, de asemenea, până la reluarea rehidratării orale.

Realimentarea se reia cât mai curând posibil și numai în cazul în care au încetat vărsăturile. Dieta clasică cu banană, orez, suc de mere sau mere coapte, pâine prăjită a fost criticată frecvent, fiind considerată o sursă mică de energie, de proteine și grăsimi (22). Recomandările actuale indică întoarcerea cât mai devreme la dieta corespunzătoare vârstei, fără restricții, aceasta incluzând carbohidrați complecși, carne, iaurt și fructe (21,22). Laptele de mamă este alimentul ideal de utilizat în perioada de convalescență a diareei acute și nu numai atunci.

Utilizarea antiemeticelelor de tip antagoniști ai receptorilor dopaminergici (metoclopramid) poate avea efecte negative pe rehidratarea orală (sedare, distonie), dar mai nou clasa de antiemetice bazate pe subtipul 3 de serotonină (ondansetron) este tolerată mai bine. Utilizarea ondansetronului a arătat reducerea vărsăturilor, scăderea necesității de rehidratare intravenoasă și scurtarea duratei spitalizării (23). Agenții anti-diareice utilizați sunt în special racecadotrilum (Hidrasec) sau diosmectita (Smecta), care prezintă o activitate antisecretorie intestinală pură, demonstrată atât la animal, cât și la om. Probioticele de tip *Bifidobacterium* și *Lactobacillus* funcționează ca bariere microbiene împotriva speciilor enterice patogene și pot modula umoral imunitatea împotriva rotavirusului.

Imunoglobulinele umane serice administrate pe cale orală la copii care au avut gastroenterită acută cu rotavirus reduc scaunele diareice și durata spitalizării.

Vaccinurile antirotavirus orale sunt cele mai bune strategii pentru prevenirea morbidității și mortalității date de infecția cu rotavirus. Toate vaccinurile conțin tulpini atenuate și se administrează în doze multiple, sunt concepute pentru a înlocui prima expunere a copilului la tulpini sălbatice de rotavirus cu tulpini care nu cauzează boala, dar vor genera un răspuns imun ce conferă protecție. Două tipuri de vaccin sunt utilizate pe piață, și anume Rotarix (GSK), este un vaccin monovalent, administrat pe cale orală și include un virus uman G1 P (8) și Rotateq (MSD) ce este un vaccin viu, pentavalent uman-bovin, care conține reasortanți reprezentând G1-G4 și tulpini de P. Vaccinul este administrat oral la sugari în trei doze la vârsta de 2, 4 și 6 luni, împreună cu alte vaccinări primare.

REZUMAT

În întreaga lume rotavirusul este un enteropatoogen sezonal ce cauzează cel mai frecvent gastroenterită acută, fiind unul dintre cei mai comuni patogeni ai diareilor acute în special la copil.

Enterocolita ulceronecrotică, bolile respiratorii, encefalitele și alte rare manifestări pot fi cauzate de acest virus. Deshidratarea severă poate apărea ca și complicație, iar terapia se va axa pe rehidratarea pacientului și urmărirea acestuia pentru eventuale

complicații. Imunizarea activă eficientă și sigură este una din metodele de prevenire a infecției cu rotavirus, fiind aplicată la scară din ce în ce mai largă.

BIBLIOGRAFIE

1. Parashar U.D., Hummelman E.G., Bresee J.S., Miller M.A., Glass R.I. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:565-72.
2. Tate J.E., Burton A.H., Boschi-Pinto C., Steele A.D., Duque J., Parashar U.D. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(2):136-41.
3. Ellen S. Bass, Dante A. Pappano, Sharon G. Humiston. Rotavirus. *Pediatr. Rev.* 2007; 183-191
4. Long: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3rd ed, 2008, Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier.
5. Parashar U.D., Hummelman E.G., Bresee J.S., Miller M.A., Glass R.I. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:565-72.
6. Paul A. Gastañaduy, Aron J. Hall, Umesh D. Parashar. Rotavirus. in Morris JG Jr, Potter ME(Editors), Foodborne Infectious and Intoxications. Fourth Edition. Elsevier, 2013, pp 303-11
7. Attoui H. et al., Lefkowitz, virus taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2012, Elsevier Academic Press, London, p. 603-613.
8. Tate J.E., Burton A.H., Boschi-Pinto C., Steele A.D., Duque J., Parashar U.D. 2012. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 12: 136-141.
9. McClain B., Settembre E., Temple B.R., Bellamy A.R., Harrison S.C. X-ray crystal structure of the rotavirus inner capsid particle at 3.8 Å resolution. *J Mol Biol.* 2010; 397(2):587-599.
10. Glass R., Breese J., Jiang B., et al. Gastroenteritis viruses: an overview. Novartis Found Symp. 2001; 238:5-19.
11. Prince D., Astry C., Vonerfecht S., et al. Aerosol transmission of experimental rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis.* 1986;5: 218-222.
12. Badawy A.S., Gerba C.P., Kelley L.M. Survival of rotavirus SA-11 on vegetables. *Food Microbiology* 1985; 2:199-205.
13. Leong Y.K., Xui O.C., Chia O.K. Survival of SA11 rotavirus in fresh fruit juices of pineapple, papaya, and honeydew melon. *J Food Prot* 2008; 71:1035-7.
14. Abad F.X., Pinto R.M., Bosch A. Survival of enteric viruses on environmental fomites. *Appl Environ Microbiol* 1994; 60:3704-10.
15. Abad F.X., Pinto R.M., Bosch A. Disinfection of human enteric viruses on fomites. *FEMS Microbiol Lett* 1997; 156:107-11.
16. Atreya C.D. Major foodborne illness causing viruses and current status of vaccines against the diseases. *Foodborne Pathog Dis* 2004; 1:89-96.
17. Gallimore C.I., Pipkin C., Shrimpton H., Green A.D., Pickford Y., McCartney C., et al. Detection of multiple enteric virus strains within a foodborne outbreak of gastroenteritis: an indication of the source of contamination. *Epidemiol Infect* 2005; 133:41-7.
18. Hernandez F., Monge R., Jimenez C., Taylor L. Rotavirus and hepatitis A virus in market lettuce (*Lactuca sativa*) in Costa Rica. *Int J Food Microbiol* 1997; 37:221-3.
19. van Zyl W.B., Page N.A., Grabow W.O., Steele A.D., Taylor M.B. Molecular epidemiology of group A rotaviruses in water sources and selected raw vegetables in Southern Africa. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72:4554-60.
20. Ansari S.A., Sattar S.A., Springthorpe V.S., Wells G.A., Tostowaryk W. Rotavirus survival on human hands and transfer of infectious virus to animate and nonporous inanimate surfaces. *J Clin Microbiol* 1988; 26:1513-8.
21. King C.K., Glass R., Bresee J.S., Duggan C. Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep.* 2003; 52(RR-16):1-16
22. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. *Pediatrics.* 1996; 97:424-435.
23. Ramsook C., Sahagun-Carreón I., Kozinetz C., et al. A randomized clinical trial comparing oral ondansetron with placebo in children with vomiting from acute gastroenteritis. *Ann Emerg Med.* 2002; 39:397-403.