

ARTYKUŁ PRZEGLĄDOWY
REVIEW PAPER

Hiperaminotransferazemia w przebiegu zakażenia rotawirusem

Elevated serum transaminases in the course of rotavirus infection

Patryk Lipiński¹, Irena Jankowska¹, Anna Liberek²

¹Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

²Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego, Katedra Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

¹Department of Gastroenterology, Hepatology, Feeding Disorders and Pediatrics, Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

²Faculty of Health Sciences with Subfaculty of Nursing, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

STRESZCZENIE

Zakażenia wywołane przez rotawirusy są najczęstszą przyczyną ostrej biegunki u dzieci. Oprócz typowych powikłań, które mogą wystąpić w przebiegu zakażenia (zaburzenia wodno-elektrolitowe, wtórna nietolerancja laktozy), warto pamiętać, że wiremia może prowadzić do infekcji układowej i zajęcia narządów.

Celem niniejszej pracy jest przegląd wybranych badań analizujących określone parametry funkcji wątroby w przebiegu zakażenia o etiologii rotawirusowej.

SŁOWA KLUCZOWE:

rotavirus, zakażenie, zapalenie wątroby, hiperaminotransferazemia.

ABSTRACT

Rotavirus infections constitute the main cause of acute gastroenteritis in children. In the course of rotavirus gastroenteritis, despite typical complications (in the form of water-electrolyte disturbances and lactose intolerance), we should take into account various systemic manifestations due to observed viraemia.

The aim of this manuscript is a review of relevant studies concerning rotavirus gastroenteritis-associated hepatitis.

KEY WORDS:

rotavirus, infection, hepatitis, elevated serum transaminases.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Patryk Lipiński, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, Polska,
e-mail: p.lipinski@ipczd.pl

WPROWADZENIE

Rotawirusy (*rotavirus* – RV) stanowią grupę wirusów RNA należących do rodziny reowirusów (*Reoviridae*), będącą najczęstszą przyczyną ostrej biegunki wśród niemowląt i dzieci do 2. roku życia. Dostępne dane z piśmiennictwa wskazują, że większość dzieci do 5. roku życia przeszła infekcję o etiologii rotawirusowej [1-3].

W krajach wysoko rozwiniętych obserwuje się sezonowość zachorowań na biegunkę o etiologii rotawirusowej – najczęściej choroba występuje w okresie jesienno-zimowym ze szczytem w styczniu i lutym. Nieżyt żołądkowo-jelitowy wywołany przez rotawirusy w krajach rozwiniętych jest drugą co do częstości przyczyną hospitalizacji dzieci (po ostrych infekcjach układu oddechowego) [3-5].

Ze względu na to, że organizm człowieka wytwarza odporność po przebyciu infekcji wywołanej tą grupą wirusów, zakażenia rotawirusowe są rzadkie u osób dorosłych [6, 7]. Wyróżnia się pięć głównych grup tego wirusa (A, B, C, D) oraz dwie dodatkowe (F, G), z czego trzy (A, B i C) wywołują infekcję u ludzi [8]. Grupa A rotawirusa jest najbardziej rozpowszechniona i odpowiada za ok. 90% infekcji o tej etiologii u ludzi.

Wirus przenosi się głównie drogą pokarmową, powodując objawy typowe dla nieżytu żołądkowo-jelitowego: wymioty, biegunkę, nudności. Po raz pierwszy rotawirusy jako czynnik etiologiczny ostrej biegunki u ludzi zostały zidentyfikowane w 1973 r. przez Ruth Bishop z Australii podczas badań elektronomikroskopowych bioptatu dwunastnicy i kału dzieci z objawami nieżytu żołądkowo-jelitowego [9].

Rotawirus po wnikięciu do przewodu pokarmowego uszkadza enterocyty, co może prowadzić do przejściowych zaburzeń wchłaniania i trawienia. Pod uwagę bierze się także mechanizm enterotoksyczny, w którym główną rolę odgrywa najprawdopodobniej glikoproteid NSP 4 (*non-structural protein of rotavirus*) [10].

W przebiegu zakażenia o etiologii rotawirusowej dochodzi również do zajęcia innych niż jelito narządów i układów, m.in. wątroby czy płuc. W warunkach eksperymentalnych, na szczurach zakażonych rotawirusem, Crawford i wsp. wykazali obecność zmian histopatologicznych w wątrobie i płucach w postaci nacieczenia komórkami zapalnymi oraz ognisk martwicy [11]. W latach 90. ubiegłego wieku Schwarz i wsp. zaobserwowali namnażanie cząstek rotawirusa *in vitro* na komórkach wywodzących się z linii komórek wątroby [12].

Wykazano, że zakażenie rotawirusowe, poza najczęstszą drogą pokarmową, rozprzestrzenia się również krwiopochodnie, czego dowodem są stwierdzana antygenemia oraz wiremia [13-15]. W związku z tym wydaje się, że w przebiegu infekcji o tej etiologii do zajęcia innych narządów poza jelitami dochodzi właśnie drogą krwiopochodną [16].

W rozpoznawaniu zakażeń rotawirusowych powszechnie stosuje się test ELISA oraz aglutynacji lateksowej. Najskuteczniejszą metodą zapobiegania zakażeniom RV, a zwłaszcza ciężkiemu przebiegowi zakażenia, jest szczepienie. W Polsce dostępne są dwie żywe, atenuowane szczepionki doustne – monowalentna R1 (Rotarix) oraz pentawalentna R5 – (RotaTeq). Zawierają one odpowiednio szczep ludzkiego rotawirusa RIX4414 (Rotarix) lub reasortanty ludzko-bydłęce (RotaTeq). Obie zarejestrowane są do stosowania u dzieci od 6. do 22.-24. tygodnia życia. Szczepionki przeciw rotawirusom są dobrze tolerowane, mogą być podawane równocześnie z innymi szczepionkami stosowanymi w pierwszym półroczu życia.

Celem niniejszej pracy jest przegląd wybranych badań analizujących wybrane parametry funkcji wątroby w przebiegu zakażenia o etiologii rotawirusowej.

Jako wykładnik uszkodzenia mięszu wątroby w przebiegu ww. infekcji można przyjąć nieprawidłowe wyniki aktywności aminotransferaz – aminotransferazy alaminowej (ALT) i asparaginianowej (AST). Oznaczanie ich aktywności należy bowiem do podstawowych, ogólnie dostępnych testów wskazujących na uszkodzenie hepatocytów. Aminotransferaza alaninowa znajduje się przede wszystkim w cytozolu hepatocytów i jedynie w niewielkim stopniu w nabłonku cewek nerkowych. Z kolei wysoką aktywność AST poza wątrobą (cytoplazma oraz mitochondria) wykazano także m.in. w komórkach mięśni szkieletowych, w mięśniu sercowym, mózgu i płucach. Aktywność tego enzymu wzrasta też w przebiegu hemolizy, ale również w stanie zdrowia, np. po nasilonym wysiłku fizycznym.

Ze względu na to, że aktywność ALT wykazano głównie w hepatocytach, to właśnie ona najlepiej określa uszkodzenie wątroby.

PRZEGLĄD BADAŃ

Z prac analizujących na podstawie aktywności aminotransferaz uszkodzenie wątroby wynika, że stosunkowo często w przebiegu infekcji o etiologii rotawirusowej dochodzi do zajęcia także tego narządu. Należy jednak podkreślić, że wyniki badań pochodzące z różnych ośrodków nie są spójne.

W 1986 r. Kovacs i wsp. pierwsi zaobserwowali w grupie 35 dzieci w wieku 1-22 miesięcy z biegunką rotawirusową podwyższoną aktywność aminotransferaz w surowicy; odpowiednio ALT u 72% i AST u 60% badanych [20].

Grimwood i wsp. w grupie 39 dzieci z biegunką rotawirusową stwierdzili podwyższoną aktywność AST u 21% dzieci; aktywność ALT nie była badana [21].

W doniesieniu z Chin, autorstwa Li i wsp., u dzieci z biegunką rotawirusową i wiremią w 37% przypadków stwierdzono zwiększoną aktywność ALT i aż w 76% przypadków AST [22].

Interesujące są obserwacje Chiappini i wsp., którzy wykazali obecność RNA rotawirusa w surowicy krwi

u 64,3% dzieci z biegunką rotawirusową. Obecności wirerii towarzyszyła wysoka gorączka oraz powikłania pozajelitowe. U 57% dzieci zaobserwowano podwyższoną aktywność ALT [23].

Teitelbaum i wsp. przedstawili wyniki retrospektywnej analizy 92 dzieci (w wieku od 1 miesiąca do 8 lat) leczonych w jednym ze szpitali w New Jersey, w typowym dla tej etiologii okresie jesienno-zimowym – od listopada 2005 r. do marca 2006 r. – z powodu biegunki rotawirusowej. U badanych oceniano aktywność AST oraz ALT, stwierdzając u 20% z nich podwyższoną aktywność AST, a w 71% przypadków podwyższoną aktywność ALT [16].

Wszechstronną analizę przebiegu klinicznego oraz odchyłeń w badaniach laboratoryjnych u dzieci z potwierdzoną biegunką o etiologii rotawirusowej przedstawili w 2000 r. Rytłewska i wsp. Autorzy zbadali bardzo dużą, bo liczącą 773 dzieci, grupę w wieku od miesiąca do 11 lat z terenu Trójmiasta. Obecność antygeny rotawirusowego w kale była potwierdzona testami lateksowym (Latex test Slidex Rota Kit 2 manufactured by bioMerieux). U wszystkich badanych wykluczono inną, pozarotawirusową, etiologię nieżytu żołądkowo-jelitowego. U 12,6% dzieci wykazano podwyższoną aktywność ALT, wyższą niż w przebiegu biegunki o innej etiologii (7,9%) [24].

W 2008 r. Smukalska i wsp. przedstawili wyniki retrospektywnej analizy wyników badań 97 dzieci leczonych na Oddziale Dziecięcym Obserwacyjnym i Chorób Wątroby w Bydgoszczy w 12-miesięcznym okresie (od czerwca 2006 r. do czerwca 2007 r.) z powodu biegunki rotawirusowej z uwzględnieniem oceny funkcji wątroby. U 24% dzieci stwierdzono podwyższoną aktywność ALT przy prawidłowym stężeniu bilirubiny i aktywności gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP) w zakresie wartości referencyjnych. U wszystkich poddanych analizie chorych wykluczono zakażenia wirusami pierwotnie i wtórnie hepatotropowymi: HAV, HBV, HCV, EBV oraz CMV. Autorzy nie stwierdzili istotnych statystycznie zależności między zwiększoną aktywnością ALT i wiekiem chorych. Aktywność ALT u większości dzieci przekraczała wartość 1,5–2-krotności górnej granicy normy. Powrót do wartości referencyjnych obserwowano w okresie od kilku tygodni do nawet 6 miesięcy [13].

Zanelii i wsp. przedstawili przypadek 5-letniej dziewczynki hospitalizowanej z powodu odwodnienia znacznego stopnia i bólu brzucha towarzyszących biegunce z zapaleniem wątroby o etiologii rotawirusowej. W badaniu palpacyjnym stwierdzano powiększenie wątroby, a w wynikach badań laboratoryjnych podwyższoną aktywność aminotransferaz: AST 448 IU/l (norma < 40 IU/l), ALT 225 IU/l (norma < 40 IU/l). Na podstawie obecności wirusa w kale rozpoznano zakażenie rotawirusem. W trakcie 9-dniowej hospitalizacji obserwowano stopniową poprawę stanu ogólnego z normalizacją aktywności enzymów wątrobowych [25].

Akelma i wsp. [26] przedstawili najliczniejszą, jak dotąd, grupę pacjentów z ostrym nieżytem żołądkowo-

-jelitowym, u których dokonali oceny czynności wątroby. W grupie pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność rotawirusa w kale ($n = 272$) stwierdzono podwyższoną aktywność ALT u 15,4%, z kolei AST u 25,4% z nich. W porównaniu z grupą pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność rotawirusa w kale ($n = 370$), stwierdzono podwyższoną aktywność ALT u 6,8% oraz AST u 11,9% z nich [27]. Obserwacje powyższe są zgodne z wynikami badań polskich autorów (Rytłewska i wsp.), którzy podwyższoną aktywność ALT zaobserwowali u 12,6% dzieci z biegunką o tej etiologii [24].

Wielu autorów podkreśla, że wysoka aktywność ALT w ostrym okresie zakażenia o etiologii rotawirusowej nie stanowi czynnika prognozującego ciężkość przebiegu choroby [13, 25, 28–30]. Ważną informacją jest to, że w przebiegu zakażenia rotawirusem nie dochodzi do trwałego uszkodzenia wątroby, jednak normalizację aktywności aminotransferaz stwierdza się w okresie od kilku tygodni do nawet 6 miesięcy [13].

WNIOSKI

W diagnostyce różnicowej podwyższonej aktywności aminotransferaz, zwłaszcza u dzieci z objawami dyspeptycznymi, należy uwzględnić infekcję o etiologii rotawirusowej.

W celu wiarygodnego określenia częstości i stopnia uszkodzenia wątroby w przebiegu zakażenia rotawirusem konieczne jest przeprowadzenie badań wielośrodkowych z wykluczeniem innej etiologii zapalenia wątroby poza infekcją rotawirusową – zwłaszcza u tych chorych, u których uszkodzenie wątroby jest nasilone i przedłuża się w czasie.

OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS i wsp. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565-572.
2. Pediatric ROTavirus European CommiTEE (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 908-916.
3. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ i wsp. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335: 1022-1028.
4. Korycka M. Epidemiology of rotaviral infections among children in Poland. *Przegl Epidemiol* 2004; 58: 649-653.
5. Widdowson MA, Steele D, Vojdani J i wsp. Global rotavirus surveillance: Determining the Need and Measuring The Impact of Rotavirus Vaccines. *J Infect Dis* 2009; 200: 1-8.
6. Nakajima H, Nakagomi T, Kamisawa T i wsp. Winter seasonality and rotavirus diarrhea in adults. *Lancet* 2001; 357: 1950.
7. Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. *Lancet* 2004; 4: 91-99.

8. Sanekata T, Ahmed MU, Kader A i wsp. Human group B rotavirus infections cause severe diarrhea in children and adults in Bangladesh. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2187-21890.
9. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cell of duodenal mucosa from children with viral gastroenteritis. *Lancet* 1973; ii: 1281-1283.
10. Borghan MA, Mori Y, El-Mahmoudy AB i wsp. Induction of nitric oxide synthase by rotavirus enterotoxin NSP4: implication for rotavirus pathogenicity. *J Gen Virol* 2007; 88: 2064-2067.
11. Crawford SE, Patel DG, Cheng E i wsp. Rotavirus viremia and extraintestinal viral infection in the neonatal rat model. *J Virol* 2006; 80: 4820-4832.
12. Schwarz KB, Moore TJ, Willoughby RE Jr i wsp. Growth of a group A rotavirus in a human liver cell line. *Hepatology* 1990; 12: 638-643.
13. Smukalska E, Pawłowska M, Kozielewicz D i wsp. Podwyższona aktywność ALAT w przebiegu biegunki wywołanej przez rotawirusy. *Przegl Epidemiol* 2008; 62: 107-112.
14. Blutt SE, Matson DO, Crawford SE i wsp. Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia. *PLoS Med* 2007; 4: e121.
15. Huang XL, Chen J, Yu YP i wsp. Viremia and extraintestinal involvement after rotavirus gastroenteritis infection. *Zhejiang Da Xue Bao Yi Xue Ban* 2006; 35: 69-75.
16. Teitelbaum JE, Daghistani R. Rotavirus causes hepatic transaminase elevation. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 3396-3398.
17. Celiński K, Cichoż-Lach H. Badania laboratoryjne w diagnostyce chorób wątroby. W: Dąbrowski A (red.). *Wielka Interna. Gastroenterologia. Część 1*. Medical Tribune, Warszawa 2010; 53-59.
18. Jańczyk W, Socha P. Podwyższona aktywność aminotransferaz. W: *Gastroenterologia dziecięca – podręcznik do specjalizacji*. Socha P, Lebensztejn D, Kamińska D (red.). Wydawnictwo Media-Press, Warszawa 2016; 220-222.
19. Lifschitz C, Lebensztejn D. Laboratoryjne wykładniki patologii wątroby. W: *Gastroenterologia dziecięca – podręcznik do specjalizacji*. Socha P, Lebensztejn D, Kamińska D (red.). Wydawnictwo Media-Press, Warszawa 2016; 218-219.
20. Kovacs A, Chan L, Hotrakitya C i wsp. Serum transaminase elevations in infants with rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 873-877.
21. Grimwood K, Coakley JC, Hudson IL i wsp. Serum aspartate aminotransferase levels after rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr* 1988; 112: 597-600.
22. Li N, Yao Y, Ou Q. Preliminary investigation of the relationship between liver lesion and relevant factors in young children with rotavirus diarrhea. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 2001; 15: 51-54.
23. Chiappini E, Azzari C, Moriondo M i wsp. Viremia is a common finding in immunocompetent children with rotavirus infection. *J Med Virol* 2005; 76: 265-267.
24. Rytłewska M, Bako W, Ratajczak B i wsp. Epidemiological and clinical characteristics of rotaviral diarrhoea in children from Gdańsk, Gdynia and Sopot. *Med Sci Monit* 2000; 6: EP117-122.
25. Zanelli G, Tordini G. Is rotavirus a hepatotropic virus? *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1433.
26. Akelma AZ, Kütükoğlu I, Köksal T i wsp. Serum transaminase elevation in children with rotavirus gastroenteritis: seven years' experience. *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 362-367.
27. Zhou R, Xu JL, Wu D, Tang JL. Analysis of prognostic factors for infantile rotavirus infection. *Genet Mol Res* 2015; 14: 790-796.
28. Rauschenfels S, Krassmann M, Al-Masri AN i wsp. Incidence of hepatotropic viruses in biliary atresia. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 469-476.
29. Kawashima H, Ishii C, Ioi H i wsp. Transaminase in rotavirus gastroenteritis. *J. Pediatr Int* 2012; 54: 86-88.