ENTEROVIROSER I NYA SKEPNADER

Nyare kunskap pekar på att enterovirus kan spela en roll i ett bredare sjukdomspanorama än man hittills trott. Kroniska enteroviroser var tidigare ett okänt begrepp. Med hjälp av serologisk och DNA-baserad metodik har nu visats att enterovirus (Coxsackie A och B, echovirus och poliovirus) i vissa situationer stannar kvar i kroppen efter den primära infektionen, som ofta är subklinisk. Mycket talar för att persisterande enterovirus, upprepade infektioner och/eller virusstimulerad autoimmunitet (molekylär mimicry) kan bidra till utvecklingen av sjukdomar med hittills oförklarad patogenes som t ex juvenil diabetes (typ 1), dilaterad kardiomyopati, postpoliosyndrom och möjligen också en del fall av det s k kroniska trötthetssyndromet.

De flesta läkare minns nog från sin utbildning »the devil's grip», en pedagogiskt lyckad beteckning för myalgia epidemica, eller bornholmssjukan, beskriven av dansken Sylwest 1933. Den orsakas av Coxsackie B-virus, som har benägenhet att infektera tvärstrimmig muskulatur. Akut perimyokardit har också Coxsackie B-virus som vanligaste orsak [1-3]. Coxsackie A- och echovirus angriper meningerna och är nu de vanligaste orsakerna till serös meningit i vår del av världen (oftast echo typ 4, 6, 9, 11, 16 och 30, Coxsackie A7 och A9 samt B2-5 [4]).

Herpangina, »höstblåsor» (nyligen föreslagen svensk beteckning för »hand, foot and mouth disease») och finprickigt exantem med feber och myalgi är andra välkända manifestationer av enterovirus. Majoriteten (ca 90 procent) av echo- och Coxsackieviroser är emellertid tysta, subkliniska infektioner [4, 5]. Nyare data antyder dock att dessa virusinfektioner skulle kunna utgöra en faktor i patogenesen av både typ 1-diabetes och en del fall av kardiomyopati, kanske i startögonblicket av ett autoimmunt händelseförlopp.

Poliovaccinet ett stort genombrott

Utvecklingen av poliovaccin och genomförandet av ett vaccinationsprogram med stor täckning utgör den största landvinningen inom enterovirosernas område. Bakgrundsarbetet (främst cellodling och viruskultivering) till detta medicinska framsteg Nobelprisbelönades 1954. Vaccinationsprogrammen har lett till att den amerikanska kontinenten nu är poliofri (senast rapporterades ett fall 1992), och vi är på väg att utrota sjukdomen globalt. Enligt WHOs målsättning skall detta ha skett till sekelskiftet.

Polio finns kvar framför allt i Asien, men också i Medelhavsländerna, Östeuropa och Afrika; 71 fall inträffade i Nederländerna 1992 bland ovaccinerade medlemmar av en religiös sekt, smittan kom från Indien.

Det har nyligen diskuterats om det s k postpoliosyndromet (karakteriserat av progredierande muskelsvaghet årtionden efter den initiala attacken) kan orsakas av kvarvarande virus eller virusrester [6, 7].

Virologi

Picornavirus innefattar syralabila rhinovirus och syrastabila hepatit A- och enterovirus (se separat ruta). Strukturen är i det närmaste sfärisk (Figur 1). Virus har på sin yta en klyfta (Figur 1), som binds till en cellreceptor (för rhinovirus troligen ICAM 1, intercellular adhesion molecule 1). Efter denna bindning tar sig virus in i cellen, varvid RNA frigörs och startar replikationscykeln. Virusproteinerna syntetiseras först som ett »polyprotein», vilket sedan klyvs av viruskodat proteas i elva mindre proteiner: fyra kapsidproteiner, varav ett binds till virus-RNA, två proteaser, ett replikas (RNA-polymeras) och ett helikas, viktigt för RNA-transkriptionen. Ett viralt proteas blockerar cellens proteinsyntes medan två proteiner har okänd funktion.

Virusinfektionens förlopp är snabbt, kanske några timmar, och tämligen irreversibelt. Därefter följer normalt cytolys. Denna kan, enligt nyare rön, i vissa fall följas av en sekundär autoimmun

Karakteristika för picornavirus

Hepatit A	1 serotyp
Rhinovirus	>100 serotyper
Enterovirus	
Polio	serotyp 1–3
Echo	serotyp 1–33
Coxsackie A	serotyp 1–24
Coxsackie B	serotyp 1–6
Enterovirus	serotyp 68–72

Picorna, som betyder litet RNA-virus, är bland de minsta humanpatogena virus vi känner till.

Molekylvikt 8,5 miljoner Dalton (≈2/3 protein, 1/3 »single-/strand»-RNA, motsvarande ca 7 400 baspar).

Diameter 30 nanometer, ikosahedral symmetri (dvs regelbunden 21-siding).

VP1, VP2 och VP3 är yttre kapsidproteiner (21 av varje/viruspartikel).

VP4 är interface-protein lokaliserat mellan kapsid och RNA (21 molekyler/viruspartikel).

Enterovirus och hepatit A-virus är, till skillnad från rhinovirus, syrastabila och kan därför överleva ventrikelns sura pH.

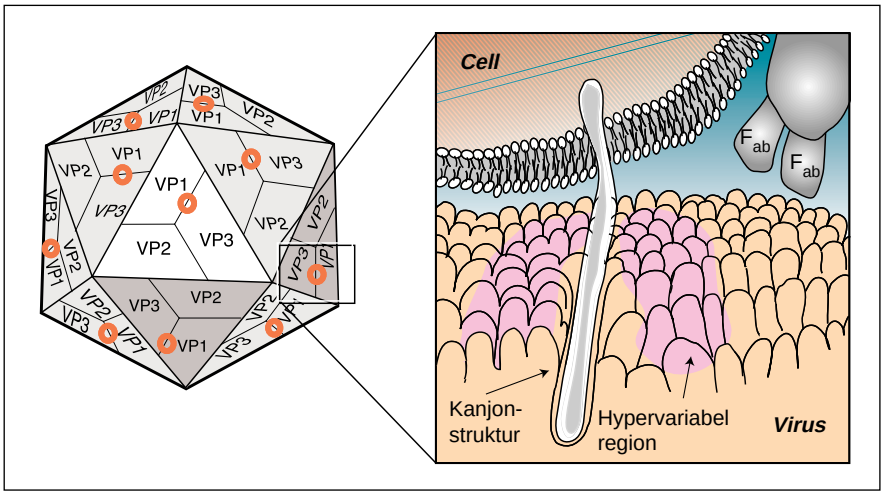
Nyare RNA-sekvensstudier har visat att släktskapen är något annorlunda än nuvarande indelning; troligen kommer därför en hel del av systematiken att förändras de närmaste åren.

Författare

JAN FOHLMAN
docent, avdelningsläkare, infektionskliniken

GÖRAN FRIMAN
professor, överläkare, infektionskliniken

TORSTEN TUVEMO
professor, överläkare, barnmedicinska kliniken; samtliga vid Akademiska sjukhuset, Uppsala.



Figur 1. Enterovirus hör till de minsta humanpatogena virustyperna (t v). Kanjonstrukturen (i detaljbilden t h) interagerar med en receptor på cellytan. Därefter kan virus ta sig in i cellen, »klä av» sina kapsidproteiner, s k »uncoating», och injicera RNA i cellen. Sterling har utvecklat antivirala substanser som binds i klyftan. Därigenom hindras receptorinteraktion och uncoating [70-74], varigenom virusreplikationen hämmas om medlet ges tidigt i förloppet. Fas 2-studier har avbrutits på grund av biverkningar.

inflammation med vävnadsskadliga effekter.

Påverkar enterovirus patogenesen vid typ 1-diabetes?

Historiska samband. Incidensen av typ 1-diabetes (IDDM=insulin dependent diabetes mellitus) har successivt tilltagit (Figur 2 a) under 1900-talet [8]. Ökningen av antalet kända fall har varit progressiv, vilket antyder en tilltagande betydelse av exogena faktorer i patogenesen. Diabetesincidensen varierar kraftigt mellan olika länder (Figur 2 b). Finland, Sardinien och Sverige uppvisar de högsta relativa insjuknandetalen [9].

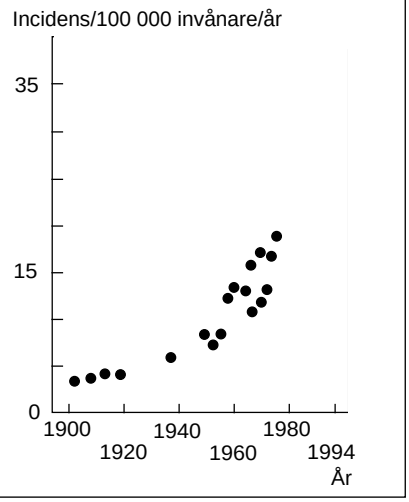
Tanken att en virusinfektion ibland skulle kunna utlösa typ 1-diabetes är ingalunda ny. Det finns epidemiologiska studier som stöder [10, 11], medan andra motsäger ett samband mellan epidemisk parotit och typ 1-diabetes. Man har emellertid konkluderat att om parotit spelar en roll, är den ganska liten och motsvarar bara ett fåtal fall. Barn med kongenital rubella löper ca 20 procents risk att utveckla typ 1-diabetes [12]. Riskökning föreligger däremot inte vid rubellainfektion som inträffar post partum.

Coxsackievirus som tänkbar orsak till typ 1-diabetes aktualiserades på allvar genom brittiska studier på 1960-talet, då en årstidsmässig samvariation kunde påvisas mellan förekomsten av neutraliserande antikroppar mot Coxsackievirus, typ B4, i samhället och insjuknandefrekvensen i typ 1-diabetes [13]. Nyinsjuknade diabetespatienter visade sig också ha högre titrar av neutraliserande antikroppar mot Coxsackievirus, särskilt mot typ B4, än kontroller [14].

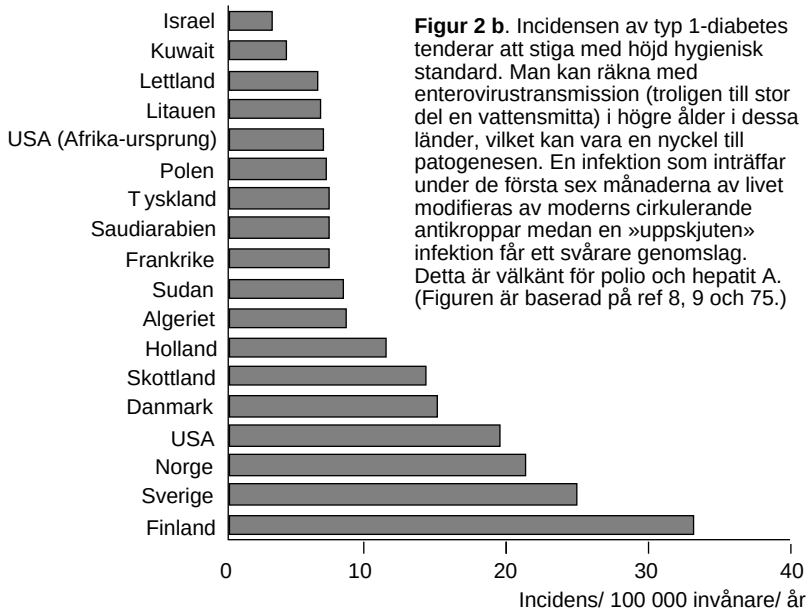
Ett fall av ketoacidos med dödlig utgång hos en fyraårig pojke med nyligen debuterad diabetes rapporterades 1979. Från hans pankreas kunde Coxsackie B4 isoleras, och infekterade möss utvecklade diabetes [15]. Kochs postulat var därmed uppfyllt; det var fråga om en diabetogen stam av Coxsackievirus.

Flera översiktsartiklar rörande virus roll vid juvenil diabetes har nyligen publicerats [16, 17].

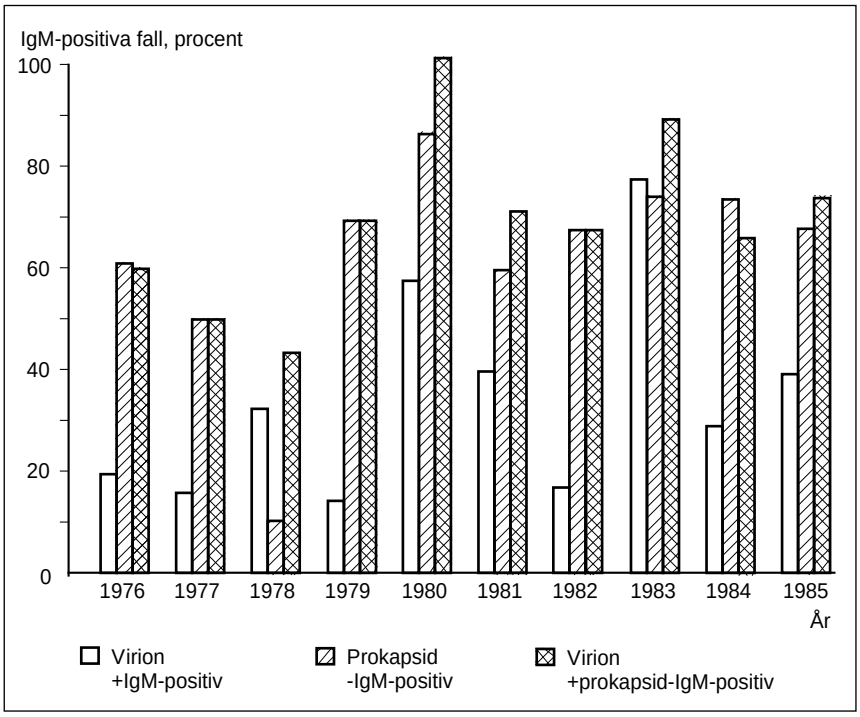
Serologiska samband. Under 1980-talet blev det med nya metoder möjligt att påvisa specifika IgM-antikroppar mot Coxsackie B-virus [18]. Hos barn som nyligen insjuknat i diabetes befanns i genomsnitt 40 procent ha IgM-antikroppar mot Coxsackie B-virus i såväl engelska [18] som svenska studier [19]. Vanligast var IgM mot Coxsackie B4 [20]. Genom ytterligare metodutveckling, varvid antigen med bredare reaktivitet utnyttjades i en radioimmunmetod (RIA), visades att under åren 1982–1984 i genomsnitt 70 procent av diabetesbarnen i Uppsala län hade IgM-antikroppar mot Coxsackie A-, B- eller echovirus (Figur 3), varav, som ovan nämnts, 40 procent mot Coxsackie B [21].



Figur 2 a. Incidensen av typ 1-diabetes tycks vara i ökande, vilket visats i flera studier [8, 9, 76]. Debut av diabetes under det första levnadsåret är ovanligt och förekommer inte alls under första halvåret med undantag för neonatal diabetes.



Figur 2 b. Incidensen av typ 1-diabetes tenderar att stiga med höjd hygienisk standard. Man kan räkna med enterovirustransmission (troligen till stor del en vattensmitta) i högre ålder i dessa länder, vilket kan vara en nyckel till patogenesen. En infektion som inträffar under de första sex månaderna av livet modifieras av moderns cirkulerande antikroppar medan en »uppskjuten» infektion får ett svårare genomslag. Detta är välkänt för polio och hepatit A. (Figuren är baserad på ref 8, 9 och 75.)



Figur 3. Sammanställning av andelen Coxsackie B IgM-positiva IDDM-barn i Uppsala 1976–1985 [19, 21, 77].

År 1995 rapporterades, efter polymeraskedjereaktionsanalys (PCR) på serummaterial, fynd av Coxsackie B hos 64 procent (9/14) av nydebuterade typ 1-diabetiker, mot 4 procent (2/45) av kontrollbarnen [22]. Detta har hittills ej kunnat konfirmeras.

Familjeinfektion. Även om den RIA-metod vi använt är en av de känsligaste och mest specifika serologiska metoderna för att påvisa enterovirus-IgM kan man inte utesluta möjligheten av korsreaktion med pankreasproteiner. Vi undersökte därför syskonen till de nyinsjuknade diabetespatienterna med avseende på IgM-antikroppar mot Coxsackie B-virus. Vi fann Coxsackie-IgM i hög frekvens även hos syskonen, men endast i de familjer där den diabetiska familjemedlemmen var Coxsackiepositiv (Figur 4). Samtliga undersökta medlemmar av samma familj hade med få undantag Coxsackie-IgM av samma serotyp [23]. Detta talar mycket starkt för en klinisk/subklinisk intrafamiljär spridning, och sålunda även för att diabetesbarnens IgM var virusspecifikt och inte orsakat av ett korsreagerande antigen.

Genetisk interaktion mellan virus och värd. Med hjälp av molekylärbiologiska metoder har man kunnat kartlägga de genetiska förutsättningarna för typ 1-diabetes. Om en enäggstvilling har typ 1-diabetes är risken för dess tvillingsyskon 30 procent att få sjukdomen; för en tvääggstvilling är risken densamma som för ett syskon vilket som helst, dvs 5 procent. Det är alltså uppenbart att omvärldsfaktorer starkt bidrar till risken för diabetesutveckling (mer än 70 procent), eftersom till och med enäggstvillingars risk på 30 procent kan bero inte bara på delat arv utan också i viss utsträckning på delad miljö.

Mer generellt gäller att omvärldsfaktorer är beroende av nödvändiga genetiska faktorer, och att båda krävs, åtminstone i majoriteten av fallen.

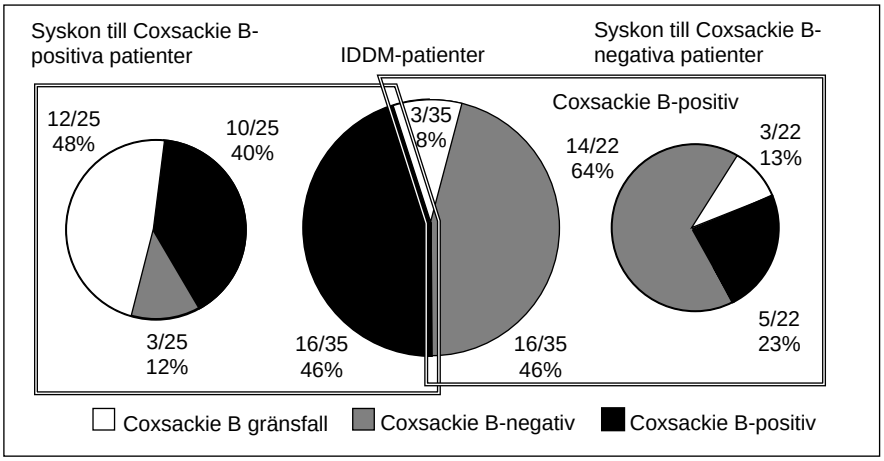
HLA (human leukocyte antigen) klass II är cellmembranbundna proteinmolekyler som presenterar antigen, t ex virusantigen, för T-hjälparceller. De finns på ytan hos makrofager, som är antigenpresenterande celler. Sedan virus tagits upp av makrofager »processas» virusproteinerna, dvs de bryts ned till peptider inne i cellen. Detta sker genom en speciell »mikroorganell» – proteasom, ett proteaskomplex. Därefter transporteras peptiderna till cellytan med hjälp av HLA i intracellulära membransystem.

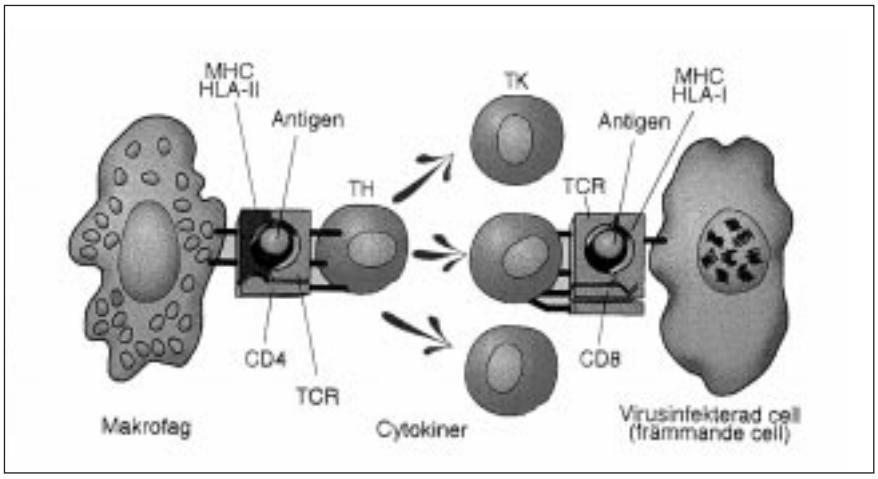
HLA-molekylen kan liknas vid en tulpan. I botten på blomkalken finns sex olika klyftor till vilka viruspeptidantigenerna binds. I och med att bara en huvudklyfta används för bindningen, med en eller två mindre viktiga klyftor, blir antalet möjliga peptider som kan bindas mångfaldigat. Dessutom varierar HLA på både individ- och populationsnivå. Strukturen hos HLA (både klass I och II) är välkänd [24, 25] och även den tredimensionella rymdstrukturen har avslöjats [26-28]. Peptider med nio aminosyrarester binder till fickan på HLA klass I, som finns på alla kärnförande celler, medan peptider med 13–23 aminosyrarester binds till HLA klass II [29]. Ett sådant förändrat HLA klass II uppfattas av T-hjälparceller som ett antigen och en signal till proliferation av cytotoxiska T-celler (via interleukiner). T-dödarceller uppfattar vanliga celler med virus bundet till klass I som »kroppsfrämmande» och lyserar dessa (Figur 5). På detta sätt offras enskilda celler för individens fortlevnad.

Även transplanterade celler/organ uppfattas på detta sätt som främmande (med förändrat HLA), vilket ger avstötningsreaktioner. Detta var en process som ledde till att man upptäckte dessa viktiga molekyler. Kroppens infektionsförsvar ställer således till problem vid organtransplantation. När immunsystemet undertrycks för att kroppen skall acceptera transplantatet får vi också problem med infektioner.

Det måste idag betraktas som okänt vilka cytotoxiska mekanismer (humorala eller cellulära) som orsakat celldöd hos 90 procent av betacellerna vid diabetesdebuten. Den insulit som kan påvisas skulle snarast tala för cellulär cytotoxicitet, alternativt »antibody dependent cell cytotoxicity» (ADCC). Den

Figur 4. Familjestudier visar att enterovirusinfektion med samma serotyp ofta drabbar flera familjemedlemmar i samband med diabetesdebuten [23].





Figur 5. Schematiserat molekylärt skeende i det cellulära immunförsvaret, som är beroende av ett flertal cellmembranbundna molekyler. Några av de mest välkända finns med och innefattar HLA (humant leukocytantigen), T-cellsreceptor (TCR) samt CD4 och CD8. Med hjälp av ett flertal cytokiner och T-hjälparceller (TH) expanderas kloner av cytotoxiska T-dödarceller (TK).

starkaste genetiska koppling som finns vid typ 1-diabetes är kopplingen till MHC (major histocompatibility complex) klass II. Typ 1-diabetiker har HLA-DQ3 och/eller 4 i mer än 95 procent av fallen, enligt den senaste terminologin HLA-DQB1*0302 och/eller DQB1*0201, motsvarande DR3 och DR4 haplotyper enligt äldre terminologi. Vi vet att HLA-DQ2 (nu namngivet HLA-DQB1*0602) skyddar mot diabetes.

Det är rimligt att tänka sig att MHC-kopplingen vid diabetes biokemiskt motsvaras av ett immunologiskt skede i samband med presentationen av mikrobiella antigener på ytan av makrofager. Vi har i ett tidigare arbete funnit ett suggestivt samband mellan värdens vävnadstyp och enterovirus serotyp [30].

I en elegant serie experiment har Oldstone och medarbetare visat att man i djurmodell kan åstadkomma insulit och en betacellsskada som mycket liknar skadan hos diabetiker. I försöksmodellen introducerades en gen från ett virus Lymphocyte Chorio Meningitis Virus, i arvsmassan hos möss (s k transgena möss). Genen uttrycktes bara i betacellerna. Dessa möss var helt friska. Men när man i ett senare skede infekterade djuren med samma virus fick de diabetes [31].

I finska och svenska [32, 33] studier har man funnit att enterovirusinfektion under fosterlivet ökar den framtida risken för att få diabetes i barnaåldern. Vi har hos nydebuterade diabetiker (med Coxsackie B-IgM som tecken på färsk infektion [19]) i elva av sexton fall funnit förhöjda nivåer av neutraliserande Coxsackieantikroppar (IgG) kvarstående från tidigare Coxsackievirusinfektion(er) av annan serotyp. Detta kan tolkas så, att flera på varandra följande enterovirusinfektioner kan krävas för att utlösa autoimmuna reaktioner som slutligen framkallar diabetes, s k »multiple hit hypothesis» (Figur 6). Sekvenslikhet föreligger mellan GAD 65 (glutamic acid decarboxylase) och Coxsackievirus P2-C [34-37]. GAD 65 anses vara det huvudsakliga antigenet vid IDDM. P2-C är ett enzym som används vid replikationen av Coxsackievirus.

Således föreligger möjlighet att den molekylära likheten leder till att autoimmuna reaktioner (som startas av ett enterovirusenzym) riktas mot glutamatdekarboxylas på betacellernas yta (Figur 6). Det finns därmed både epidemiologiska data och en teoretisk förklaringsmodell för enterovirus roll i etiopatogenesen vid diabetes.

Kan Coxsackievirus orsaka kronisk hjärtsjukdom?

Coxsackie B-gruppens virus anses vara de vanligaste etiologiska agens vid akut perimyokardit [1-3]. Frekvensen varierar betydligt i olika undersökningar: mellan 3 och 78 procent [38]. Bland virusorsaker till kardiovaskulär sjukdom är, enligt WHOs övervakningssystem, Coxsackie B klart dominerande på listan med 34,6/1 000 fall; därnäst följer influensa med 29,1/1 000 fall. Totalt sett svarar enterovirus för 68,4/1 000 och övriga virus för 32,1/1 000 fall [38].

Flera efterundersökningar visar att prognosen vid akut myokardit är god; patienten blir symtomfri och hjärtfunktionen restitueras även i de flesta fall där den varit nedsatt i akut skede [39-41]. De patienter som söker läkare med akut perimyokardit utgör sannolikt toppen av ett isberg, eftersom obduktionsstudier visar att myokarditärr som tecken på genomgången myokardit förekommer hos 1,1–3,5 procent av alla som obduceras, oavsett dödsorsak [42, 43]. Detta stöder antagandet att flertalet fall är subkliniska, eller i varje fall inte ger symtom som för patienten till läkare.

Det förefaller också sannolikt att myokardit är orsak till fler fall av plötslig, oväntad död än vi idag med säkerhet kan diagnostisera. Vid olycklig påverkan på hjärtats retledningssystem kan även en minimal myokardit ge dödlig arytmi. I USA har myokardit angetts som orsak till 10 procent av plötslig, oväntad död hos unga idrottsmän [44]. Bland unga svenska orienterare som avlidit plötsligt och oväntat var den vanligaste histopatologiska förändringen myokardit [45]. Vi har också i ett inte obetydligt antal fall sett senkomplikationer efter akut myokardit [46].

Patogenesen till dilaterad kardiomyopati (DCM) är mångfasetterad. Inte bara infektiösa orsaker finns; många invärtesmedicinska sjukdomar kan ge upphov till kardiomyopati. I ca 20 procent föreligger inflammatoriska infiltrat i hjärtat hos patienter som i övrigt uppfyller kriterierna för DCM, men i regel saknas sjukhistoria för akut myokardit som avklingat. Det har länge varit känt att kardiomyopatipatienter oftare än kontroller har titrar av neutraliserande antikroppar mot Coxsackievirus [47].

Det har emellertid ej gått att isolera virus från hjärtat med etablerade odlingstekniker eller påvisa virusproteiner med immunologiska metoder.

Det väckte därför stor uppmärksamhet då två olika forskargrupper med hybrid-DNA-teknik lyckades påvisa enterovirusgenom i myokardbiopsi hos upp till 50 procent av patienter med DCM [48-50]. Det har också varit möjligt att sekvensbestämma virusgenom från sådana vävnadsprov, varvid homologi med Coxsackievirus erhölls. Fynd av enterovirusgenom rapporteras negativa från 53 kontrollfall med annan hjärtsjukdom, dvs ischemisk hjärtsjukdom, hypertrofisk eller metabol kardiomyopati [50].

I en annan studie där PCR användes fann man emellertid Coxsackiegenom även hos kontroller.

Därför är frågan om enterovirus roll vid kardiomyopati under debatt. Hos barn med kardiomyopati har man sett adenovirus i 39 procent (15/38) och enterovirus i 21 procent (8/38), jämfört med 0/17 i kontrollgruppen. Man har nyligen funnit att persistens av enterovirusgenom i hjärtat vid DCM [51] medför en signifikant sämre prognos (25 procents mortalitet, mot 4 procent i virusnegativ grupp, efter 25 månader). Antiviral behandling med interferon har prövats kliniskt i liten skala.

Däremot har immunsuppressiv behandling generellt ej visats vara till nytta för patienter med DCM och inflam-

mation vilket är något oväntat med tanke på den autoimmuna komponenten i patogenesen [52, 53]. I en studie noterades en mortalitet på 56 procent på fyra år, vilket tydligt indikerar allvaret hos denna sjukdom. DCM ligger bakom knappt hälften av alla hjärttransplantationer.

Liksom vid typ 1-diabetes är autoimmuna mekanismer involverade i kardiomyopatins patogenes [3]. De startar redan i tidig fas, vilket visats vid experimentell Coxsackiemyokardit, och omfattar såväl det cellulära som det humorala immunsvaret [54]. Vid akut infektion föreligger ett stort överskott (hundrafalt) av virus (»plus-strand») RNA-strängar, men förhållandet mellan plus- och minus-strand utjämnas vid persistens [55]. Det kan således röra sig om en »kvalitativt förändrad» infektion av låggradig natur, möjligen en cell-till-cell-infektion. I en experimentell modell var initialt 13 procent av myokardcellerna infekterade, mot 0,01 procent i det kroniska stadiet [50].

Det finns emellertid inga bevis för att enterovirus kan inkorporeras i värdgenomet. Nyligen har visats att selenbrist kan »driva» mutationer hos enterovirus så att de blir mer »myokarditogena» [56]. Detta kan tänkas ha en vidare implikation, t ex beträffande kostfaktorers betydelse för uppkomsten av hjärtsjukdom [57] som bl a Keshan-sjukdomen, en selenbristorsakad kardiomyopati som förekommer i selenfattiga distrikt i bl a Kina.

Enterovirus vid kroniskt trötthetssyndrom

Vid kroniskt trötthetssyndrom har man med hybridiseringsteknik funnit enterovirus i skelettmuskelbiopsier [58]. Virus etiologiska roll vid detta tillstånd är dock kontroversiell. Historiskt sett har virus ibland visat sig vara tillfälliga »passagerare» utan kausal roll. Det gäller exempelvis vid vissa myopatier [59]. Det är oklart om dessa fynd har någon relevans i patogenesen vid kroniskt trötthetssyndrom.

Vid fynd av virus i »kliniskt aktuell vävnad» är det svårare att avfärda en etiologisk roll [60]. Några av våra patienter vid infektionskliniken i Uppsala med höga titrar av IgM mot Coxsackievirus har också påvisbart enterovirus-RNA i skelettmuskelbiopsi.

Behandlingsmöjligheter och profylax

I cellkultur och djurförsök kan enterovirus växt hämmas på olika sätt. Antiserum är endast effektivt om det ges före virusinokulation. Hos försöksdjur med akut Coxsackieorsakad myokardit är interferoninducerande substanser effektiva endast om de ges inom två dygn efter infektionen [61]. Även linomid, en substans som stimulerar de lymfocyter som kallas naturliga dödarceller har gynnsam effekt i samma modell [61, 62], så även selen [63]. Den specifika antivirala substansen WIN 54 954 har god effekt om den ges inom några dygn [64, 65]. Vissa förhoppningar har knutits till denna drog som förkylningsmedicin, eftersom den är effektiv även mot rhinovirus.

För att bli användbara till patienter med organmanifestationer av enterovirus, t ex myokardit eller meningit, bör substanser ha effekt även om de insätts senare i förloppet. Vaccination mot enteroviroser har diskuterats som en möjlighet att förebygga kardiomyopati och diabetes [66, 67]. Enterovirus roll vid dessa tillstånd behöver emellertid först preciseras tydligare. Immunsuppression vid dilaterad kardiomyopati har ej varit generellt framgångsrik [53]. Vid typ 1-diabetes har man sett bibehållen insulinproduktion vid cyklosporinbehandling [68], men frångått denna terapi då effekten endast var kortvarig och dessutom behäftad med biverkningar.

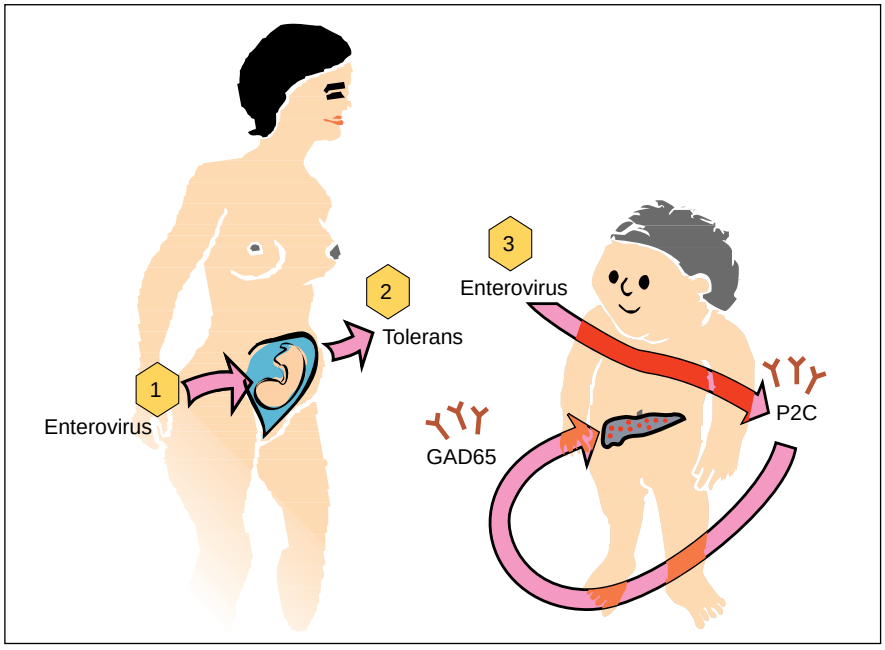
Nyligen har också presenterats att nedreglering av GAD 65 med diazoxid skyddar betacellerna och minskar insulinbehovet för patienterna [69].

Konklusion

Aids har brutalt påmint oss om att utslagning av nyckelfunktioner i immunsystemet kan leda till en lång rad opportunistiska infektioner, som kan bli mycket allvarliga. Vi har fått upp ögonen för möjligheten att både tidigare kända och okända mikroorganismer kan dyka upp i delvis nya kliniska skepnader. Varje individ (utom enäggstvillingar) har en unik genetisk uppsättning, en egen vävnadstyp och ett unikt molekylärt och cellulärt immunförsvar. Det är sannolikt att subtila »immundefekter» är vanliga, och i en del fall kan leda till avvikande reaktioner på infektioner. Styrningen av immunförsvaret sker bl a genom hjälparceller av typ Th1 och Th2. Dessa kan ge mycket olika svar, som innefattar den stora mängd interleukiner (cytokiner, lymfokiner, kemokiner) som man nu vinner allt större klarhet om.

Vid felaktiga signaler i detta komplicerade nätverk kan oönskade immunreaktioner uppstå, vilket är välkänt, t ex vid dengueinfektion. »Immune enhancement», sammanhängande med att det finns fyra olika serotyper av virus, kan leda till det allvarliga tillståndet hemorragisk denguefeber. Således uppstår ibland oönskad autoimmunitet, och i vissa fall kanske persistens av mikrober. Mycket talar för att diabetes mellitus och kardiomyopati kan bli den deletära följden av en sådan subtil immundefekt.

Vi vill gärna förespråka en modell (Figur 6) där en viss form av »tolerans» uppstår vid en intrauterin enterovirusinfektion, såsom sker vid det kongenitala rubellasyndromet. En senare enterovirusinfektion med någon av de övriga 68 serotyperna kanske då inte utlöser ett adekvat immunsvar. Alternativt sker en förstärkningsaktivering av B-cellskloner och antikroppsbildning med specificitet mot P2-C, som då även är riktade



Figur 6. Föreslagen modell för patogenesen till typ 1-diabetes med en tidig (intrauterin) första virusinfektion, toleransutveckling och en utlösande andra virusinfektion, som via molekylär mimicry mellan P2C och GAD 65 orsakar betacellsskada.

mot GAD 65, och betacellsskada uppstår.

Med stor sannolikhet kommer vi att inom en snar framtid få se både profylax och effektiv behandling av enterovirusorsakade sjukdomstillstånd.

Referenser

9. Dahlquist G, Blom L, Holmgren G. The epidemiology of diabetes in Swedish children 0–14 years – a six-year prospective study. Diabetologia 1985; 28: 802-8.
12. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Fedun B, Taub F, Dobersen MJ, McEvoy RC et al. Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with the congenital rubella syndrome. Review in Infections Diseases 1985; 7 suppl 1: 170-6.
15. Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL. Virus-induced diabetes mellitus: isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 1979; 300: 1173-9.
16. Fohlman J, Friman G. Is juvenile diabetes a viral disease? Ann Med 1993; 25: 569-74.
17. Rewers M, Atkinson M. The possible role of enteroviruses in diabetes mellitus. In: Rotbart HA, ed. Human enterovirus infections. Washington DC: ASM Press, 1995: 353-85.
18. King M, Bidwell D, Shaikh A, Voller A, Banatvala J. Coxsackie-B-virus-specific IgM responses in children with insulin-dependant (juvenile-onset; type 1) diabetes mellitus. Lancet 1983; 1: 1397-9.
19. Frisk G, Fohlman J, Kobbah M, Ewald U, Tuvemo T, Diderholm H, Friman G. High frequency of Coxsackie-B-virusspecific IgM in children developing type I diabetes during a period of high diabetes morbidity. J Med Virol 1985; 17: 219-27.
23. Frisk G, Friman G, Tuvemo T, Fohlman J, Diderholm H. Coxsackie B virus IgM in children developing insulin dependent diabetes mellitus: evidence for its induction by a recent or current infection. Diabetologia 1992; 35: 249-53.
24. Trägårdh L, Rask L, Wiman K, Fohlman J, Peterson P. Complete amino acid sequence of pooled papain-solubilised HLA-A, B and C antigens: Relatedness to immunoglobulins and internal homologies. Proc Natl Acad Sci 1979; 77: 1129-33.
29. Engelhard VA. Structure of peptides associated with class I and II MHC molecules. Ann Rev Immunol 1994; 12: 181-207.
30. Fohlman J, Böhme J, Rask L, Peterson PA, Frisk G, Diderholm H et al. Matching of host genotype and serotype of Coxsackie B virus in the development of juvenile diabetes. Scand J Immunol 1987; 26: 105-10.
32. Hyöty H, Hiltunen M, Knip M, Laakkonen M, Vähäsalo P, Karjalainen J et al. A prospective study of the role of Coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Diabetes 1995; 44: 652-7.
33. Dahlquist G. Etiological aspects of insulin dependent diabetes mellitus. Autoimmunity 1993; 15: 61-5.
34. Solimena M, de Camilli P. Coxsackieviruses and diabetes. Nature Medicine 1995; 1: 23-4.
35. Atkinson MA, Bowman M, Campbell L, Darrow BL, Kaufman DL, MacLaren NK. Cellular immunity to a determinant common to glutamate decarboxylase and Coxsackie virus in insulin-dependant diabetes. J Clin Invest 1994; 94: 2125-9.
50. Kandolf R, Klingel K, Zell R, Selinka HC, Raab U, Schneider-Brachert W et al. Molecular pathogenesis of enterovirus-induced myocarditis: Virus persistence and chronic inflammation. Intervirology 1993; 35: 141-51.
51. Why H, Meany B, Richardson P, Olsen E, Bowles N, Cunningham L et al. Clinical and prognostic significance of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. Circulation 1994; 89: 2582-9.
56. Beck MA, Shi Q, Morris CV, Levander OA. Rapid genomic evolution of a non-virulent Coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. Nature Medicine 1995; 5: 433-6.
64. Fohlman J, Pauksen K, Ernst A, Eggertsen G, Ilbäck NG, Woods M et al. Treatment of experimental myocarditis with the antiviral WIN 54 954 reduces mortality. Circulation. 1996; 94: 2254-9.
66. Fohlman J, Ilbäck NG, Friman G, Morein B. Vaccination of Balb/c mice against enteroviral mediated myocarditis. Vaccine 1990; 8: 381-4.

En fullständig referenslista kan erhållas från Docent Jan Fohlman, Infektionskliniken, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala.

Summary

Enteroviroses in disguise – causing more morbidity than previously thought?

Jan Fohlman, Göran Friman, Torsten Tuvemo

Läkartidningen 1997; 94: 2555-60.

Enteroviruses (Coxsackie A and B, echovirus, poliovirus) belong to a group of small RNA-viruses, picornavirus, which are widespread in nature. Enteroviruses cause a number of well-known diseases and symptoms in humans, from subclinical infections and the common cold to poliomyelitis with paralysis. The development of polio vaccines is the greatest accomplishment within the field of enterovirus research and the background work was awarded the Nobel prize in 1954.

New knowledge implies that enteroviruses play a more important part in the morbidity panorama than was previously thought. Chronic (persistent) enteroviroses were formerly unknown. Serologic and molecular biology techniques have now demonstrated that enteroviral genomes, in certain situations, persist after the primary infection (which is often silent). Persistent enteroviral infection or recurrent infections and/or virus-stimulated autoimmunity might contribute to the development of diseases with hitherto unexplained pathogenesis, such as post polio syndrome, dilated cardiomyopathy, juvenile (type 1) diabetes and possibly some cases of chronic fatigue syndrome.

Correspondence: Docent Jan Fohlman, Dept of Infections Diseases, Akademiska sjukhuset, S-751 85 Uppsala.