

# Enterovirusinfeksjoner diagnostisert i Midt-Norge i perioden 1992–2001

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Enterovirus kan gi sykdomsbilder som spenner fra milde forkjølelser til livstruende tilstander med multiorgansvikt.

**Materiale og metoder.** Vi presenterer en epidemiologisk oversikt over enterovirusinfeksjoner diagnostisert ved Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs Hospital i perioden 1992–2001. Materialet består av 438 pasienter. Polymerasekjedereaksjon (PCR), dyrking og i enkelte tilfeller elektronmikroskopi har vært benyttet til påvisning av agens. Kliniske opplysninger er hovedsakelig hentet fra henvisningsremitter og pasientjournaler. 172 av isolatene er typebestemt.

**Resultater.** Meningitt, gastroenteritt, luftveisinfeksjon og feber er de hyppigste sykdommene. ECHO-virus 30, ECHO-virus 6 og coxsackievirus A16 er de vanligste typene i materialet vårt. Barn  $\leq 2$  år utgjør 33 % av pasientene.

**Fortolkning.** Materialet illustrerer det vide spekteret av sykdommer som enterovirusinfeksjoner kan forårsake. Fordelingen mellom de ulike sykdomsbildene er stort sett som forventet. Den kliniske betydning av enterovirusfunn ved gastroenteritt er omdiskutert. Enterovirus er den vanligste årsaken til serøs meningitt og undersøkelse med enterovirus-PCR bør derfor være rutine ved slik sykdom. Materialet illustrerer også at PCR er langt mer sensitiv enn dyrking for påvisning av enterovirus. Dyrking er likevel et viktig supplement som bør opprettholdes.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

**Interessekonflikter:** Ingen

**Andreas Christensen\***

*andchris@c2i.net*

**Svein Arne Nordbø**

Laboratorium for medisinsk mikrobiologi  
St. Olavs Hospital  
7006 Trondheim

\* Nåværende adresse:

Medisinsk avdeling  
Sykehuset i Vestfold, Tønsberg  
3116 Tønsberg

Slekten enterovirus tilhører familien picornavirus og omfatter gruppene poliovirus, coxsackievirus, ECHO-virus og nyere enterovirus. Dette er meget robuste RNA-virus uten membran. De tåler magesyre og invaderer kroppen via tarmslimhinnen. Fekaloral smitteåte er vanligst. Poliovirus er nå erklært utryddet i Europa (1), men virus fra de andre tre gruppene (ofte omtalt som non-poliovirus) er fortsatt vanlige årsaker til infeksjoner i Norge. Asymptomatiske infeksjoner i hals og gastrointestinaltractus forekommer hyppig. Symptombgivende infeksjoner spenner fra milde forkjølelser til livstruende tilstander med multiorgansvikt.

Vi har gjennomgått data fra 438 pasienter med positivt utslag på enterovirustester utført ved St. Olavs Hospital, Trondheim i perioden 1992–2001. En epidemiologisk oversikt med hovedvekt på klinisk bilde og virusfunn presenteres. Vurderinger av valg av prøvemateriale og testmetode gis også.

## Materiale og metoder

Avdeling for mikrobiologi, St. Olavs Hospital, Trondheim mottar prøver til enteroviruspåvisning fra Sør-Trøndelag, Nord-Trøndelag og Møre og Romsdal som har et samlet folketall på 633 000 (1999). I spesielle tilfeller er prøver tilsendt fra andre deler av landet.

Alle pasienter med positiv enterovirus-polymerasekjedereaksjon (PCR) eller -dyrking i perioden 1992–2001 er inkludert i studien. Prøvesvarene er hentet fra avdelingens database. Serologiske prøver er ikke tatt med. Opplysninger om klinisk bilde er innhentet fra henvisningsremitter. For 78 av pasientene var opplysningene på remissen mangelfulle og gjennomgang av pasientjournal ble nødvendig. I 11 tilfeller var det behov for å ringe pasientens egen lege for å få de nødvendige opplysningene, og for fire pasienter lyktes det ikke å skaffe kliniske opplysninger.

Vi delte pasientene i kliniske hovedkategorier (tab 1). Pasienter med både gastroenteritt og feber er plassert i febergruppen.

Fecesprøver tatt ved spørsmål om gastroenteritt er også undersøkt med henblikk på adenovirus (ELISA), rotavirus (ELISA) og tarmpatogene bakterier (dyrking). I spesielle tilfeller er fecesprøvene undersøkt med henblikk på Clostridium difficile-toksin (ELISA), (n = 13), enteropatogen Escherichia coli (dyrking), (n = 26), enterohemoragisk E coli (dyrking), (n = 7) eller tarmpatogene parasitter (mikroskopi), (n = 25).

En egenutviklet revers transkriptase-PCR (RT-PCR) til enteroviruspåvisning basert på arbeidet til Glimåker og medarbeidere (2) ble etablert ved vår avdeling i 1994. De siste fem årene er alle prøver fra pasienter med mistenkt enterovirusinfeksjon undersøkt med denne metoden. Før dette ble PCR brukt i tilfeller der dyrking var negativ og det likevel var sterk klinisk mistanke om enterovirusinfeksjon. PCR er også benyttet på cellekulturmateriale der man har funnet cytopatogen effekt forenlig med enterovirus.

Alle prøvene er dyrket i cellekultur. I perioden 1992–96 ble Vero-celler, humane embryonale fibroblaster (HE-celler) og en egenetablert cellelinje utviklet fra humant malignt glioblastom (TMG-celler) benyttet. Siden 1996 har kun HE- og TMG-celler vært i bruk. Inntil 1994 ble enterovirus identifisert på grunnlag av cytopatogen effekt i cellekultur, kloroformresistens og negativ reaksjon med adenovirusspesifikke antistoffer. Fra og med 1994 har enterovirus-PCR erstattet de to sistnevnte undersøkelsene. Enterovirusspesifikke fluorescerende antistoffer har vært benyttet til identifikasjon på cellekulturmateriale i samme periode.

## Fakta

- Enterovirus kan forårsake sykdomsbilder som spenner fra milde forkjølelser til livstruende tilstander med multiorgansvikt
- Asymptomatiske infeksjoner er vanlig, og man skal derfor være forsiktig med fortolkningen av positive funn – spesielt i avføringsprøve
- Polymerasekjedereaksjon (PCR) er den mest sensitive diagnostiske metoden, men dyrking er et viktig supplement

Enterovirus fra cellekulturer ble inntil 1997 sendt til Folkehelseinstituttet for serotyping med konvensjonell nøytralisasjonstest. Virustyping ved hjelp av gensekvensering og databasert sekvensanalyse ble etablert som metode ved vår avdeling samme år (3). Før sekvensering av enterovirus kan utføres er det foreløpig nødvendig med oppformering i cellekultur. Typeinndeling kan derfor fortsatt kun gjøres i de tilfeller der viruset vokser i cellekultur.

## Resultater

I alt 438 pasienter er inkludert i materialet, hvorav 61 % er menn. Det er klar overvekt av barn (tab 2). Barn som er to år gamle eller yngre, utgjør 33 % av pasientene. Barn inntil fem år utgjør 49 %.

Antall påvisninger av enterovirusinfeksjoner har økt i løpet av studieperioden (fig 1). I alt 172 isolater er typet (tab 3). ECHO-virus som gruppe dominerer klart med 109 påvisninger fulgt av coxsackievirus A med 32 og coxsackievirus B med 26 påvisninger. Meningitt er den vanligst registrerte sykdommen i vårt materiale (tab 1). Gastroenteritt, feber og luftveisinfeksjoner er også vanlige diagnoser.

Feces fra pasientene med gastroenteritt er som nevnt også undersøkt med henblikk på andre tarmpatogene agenser. *Campylobacter jejuni* er påvist hos to pasienter. Adenovirus, rotavirus, enterohemoragisk *E. coli* og *Clostridium difficile*-toksin er påvist hos en pasient hver. Enterovirus er eneste funn hos de resterende 99 pasientene, hvorav 80 er i gastroenterittgruppen og 19 i febergruppen.

Det er en klar assosiasjon mellom coxsackievirus A16 og hånd-fot-munn-sykdom samt herpangina (tab 4). Denne virustypen er påvist hos totalt 20 pasienter. Åtte er i hånd-fot-munn-sykdomsgruppen og seks i herpanginagruppen.

99 av enteroviruspåvisningene er gjort i spinalvæske, 233 i feces, 78 i hals og 44 i nasopharynx. Sjeldnere prøvematerialer er vesikkelvæske, placentavev, urin, serum, myokardvev og fostervev. 189 av funnene er gjort utelukkende i feces og 71 utelukkende i spinalvæske. For ti av meningitttilfellene er funnet gjort kun i feces. Dyrking har som eneste metode gitt diagnosen for 94 pasienter. Dette gjelder hovedsakelig for tiden før PCR ble etablert. Etter dette er bare 14 tilfeller påvist kun ved dyrking. PCR alene har gitt diagnosen for 147 pasienter, og begge metoder for 195 pasienter. Ved tre anledninger er infeksjon tilfeldig påvist ved hjelp av elektronmikroskop med vanlig negativ kontrastteknikk.

## Diskusjon

I undersøkelsesperioden ble det påvist enterovirus hos 438 pasienter ved vår avdeling. Den betydelige økningen i studieperioden skyldes sannsynligvis bedret diagnostikk, særlig etablering av PCR i 1994. Mulighetene for å få typet enterovirus er blitt anseelig forbedret etter at sekvensering ble innført.

Antallet typede isolater økte derfor sterkt fra og med 1997.

Enterovirusinfeksjoner opptrådte hovedsakelig i årets to siste kvartaler (fig 1). Dette er et velkjent fenomen i land i den tempererte sone (4). Enterovirusinfeksjoner kommer i årvisse bølger, og i vårt materiale var det ulike typer fra år til år. Dette er hovedtrenden i data fra andre deler av verden også, men utbrudd med samme type kan forekomme to år på rad (4, 5).

I 1999 var det et utbrudd med 14 tilfeller av ECHO-virus, 11-infeksjoner ved kuvøseavdelingen ved St. Olavs Hospital, Trondheim. Seks av tilfellene var påvisninger hos asymptomatiske pasienter i forbindelse med screening ved avdelingen. Fem pasienter hadde feber og dårlig allmenntilstand. En pasient utviklet meningitt, og to pasienter hadde kun mild febersykdom. Alle overlevde. De øvrige ansamlingene av enterovirusinfeksjoner var spredt over større geografiske områder og kan ikke karakteriseres som utbrudd.

Sammenhengen mellom enterovirus og gastroenteritt er omdiskutert. Flere eldre studier har vist en slik sammenheng hos små barn. Men ettersom disse studiene ble utført før rutinemessig testing på adenovirus, rotavirus og enteropatogen *E. coli* var tilgjengelig, er det stor usikkerhet knyttet til dem (6). En nyere ikke-kontrollert studie fra Nederland gir støtte til hypotesen om en slik sammenheng (7). Man fant her diaré sykdom hos 21 % av nyfødte med enterovirusinfeksjon. Asymptomatiske infeksjoner med enterovirus er vanlig. Pasienter med slik infeksjon skiller også ut virus, og funn av enterovirus i avføring kan derfor være et tilfeldig funn. Første trinn i diagnostikken av gastroenteritter må dermed være å undersøke overfor andre tarmpatogene agenser. I vårt materiale er prøver fra 80 av de 83 pasientene negative. Aldersfordelingen i pasientgruppen viser betydelig overvekt av små barn. Det er først og fremst i denne aldersgruppen man tidligere har sett en sammenheng. Disse forholdene mener vi taler for at en stor del av pasientene i vårt materiale har hatt en aktuell infeksjon. Enterovirusets primære infeksjonsfokus er tarmepitelet, og patologiske undersøkelser har vist at viruset forårsaker inflammasjon i tarmmucosa (8). Det vil derfor være rimelig å anta at viruset i det minste kan gi endret tarmfunksjon, men det er ennå ingen som har gjort en kontrollert studie som beviser dette.

Det er velkjent at enterovirus kan gi luftveisinfeksjoner. I vårt materiale er dette også en av de store pasientkategoriene. Barn under tre år utgjør 67 % av pasientene. De fleste pasientene med øvre luftveisinfeksjon hadde alminnelige forkjølelssymptomer. En pasient hadde laryngitt. Hos åtte pasienter ble viruset kun påvist i feces.

Encefalittene utgjør 5,5 % av materialet. Andelen er noe høyere enn den man fant ved en gjennomgang av enterovirusprøver inn-

**Tabell 1** Fordelingen av diagnoser hos pasienter med påvist enterovirusinfeksjon i perioden 1992–2001 (N = 422)

Meningitt	110
Gastroenteritt	83
Feber	56
Luftveisinfeksjoner	47
Hånd-fot-munn-sykdom	30
Encefalitt	24
Multiorgansvikt	18
Herpangina	18
Utslett	13
Malign grunnsykdom/immunsvikt	9
Pleurodyni	7
Myokarditt	3
Hepatitt	2
Artritt	1
Hemolytisk anemi	1

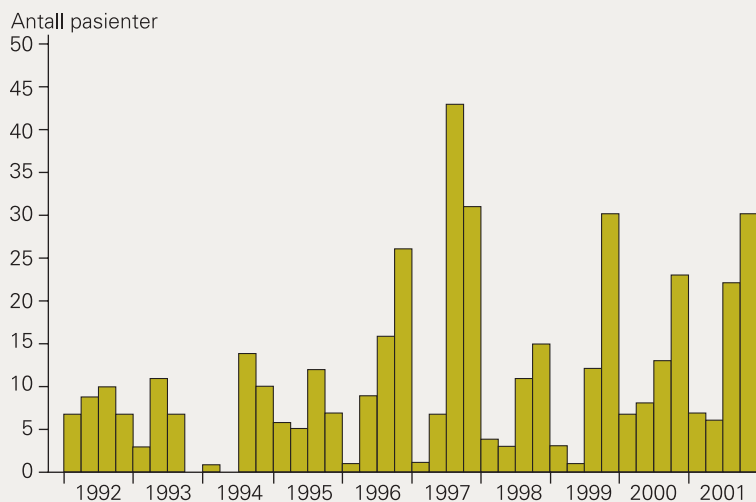
**Tabell 2** Aldersfordelingen for pasienter med påvist enterovirusinfeksjon i perioden 1992–2001. Fordelingen i de to største diagnosegruppene er også vist

Alder (år)	Totalt	Meningitt	Gastroenteritt
0	90	1	24
1	56	1	14
2	34	0	15
3	18	0	5
4	17	1	4
5–9	44	12	6
10–19	30	11	5
20–29	57	36	4
30–39	56	36	2
40–49	11	6	0
50–59	12	5	0
≥ 60	13	1	4
Sum	438	110	83

**Tabell 3** Fordelingen av virustyper identifisert i prøver fra pasienter med påvist enterovirusinfeksjon i perioden 1992–2001 (n = 172)

ECHO-virus 3	1
ECHO-virus 4	1
ECHO-virus 5	1
ECHO-virus 6	27
ECHO-virus 7	5
ECHO-virus 9	3
ECHO-virus 11	13
ECHO-virus 13	10
ECHO-virus 18	8
ECHO-virus 19	1
ECHO-virus 25	6
ECHO-virus 30	29
ECHO-virus 31	1
Coxsackievirus A9	12
Coxsackievirus A16	20
Coxsackievirus B2	3
Coxsackievirus B3	5
Coxsackievirus B4	5
Coxsackievirus B5	12
Coxsackievirus B6	1
Enterovirus 71	8

**Figur 1**



*Kvartalsvis fordeling av enteroviruspåvisninger gjort ved Avdeling for mikrobiologi, St. Olavs Hospital i perioden 1992–2001*

**Tabell 4** Virustyper fordelt på diagnoser. Typene er rangert etter hyppighet. Alle typer påvist minst to ganger ved en diagnose er tatt med

Meningitt	ECHO 30, ECHO 6, ECHO 13, coxsackie B5, coxsackie A9 og ECHO 11
Gastroenteritt	ECHO 6, ECHO 18, coxsackie A9, coxsackie B3, coxsackie B4, ECHO 7, ECHO 25, ECHO 30, ECHO 11 og coxsackie B2
Feber	ECHO 11, coxsackie A9, coxsackie A16, coxsackie B4 og ECHO 7
Luftveisinfeksjon	Coxsackie B5, ECHO 6 og ECHO 11
Hånd-fot-munn-sykdom	Coxsackie A16 og enterovirus 71
Herpangina	Coxsackie A16
Pleurodyni	ECHO 6
Encefalitt	ECHO 6

sendt til Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i 1997–99. Her fant man en andel på 4,1 % (9). Få typer er utført på disse prøvene i vårt materiale. I 12 av tilfellene er virus påvist i spinalvæske, og i tre av tilfellene i serum. For disse 15 må diagnosen anses som sannsynlig. De øvrige påvisningene er gjort i hals- og fecesprøver, og deres kliniske betydning er dermed mer usikker. 11 av pasientene hadde somnolens, trykksymptomer og hodepine som hovedsymptomer. For fire pasienter var ataksi mest fremtredende og for ytterligere fire var det kramper som dominerte. Tre pasienter hadde pareser, én pasient hadde synstap og én parestesier. Tilfellene var jevnt spredd i alle aldersgrupper. Kramper og ataksi var hyppigere i de yngste aldersgruppene.

I studieperioden er det en tydelig opphopning av hånd-fot-munn-sykdom høsten 2001. Som forventet er coxsackievirus A16 klart vanligste agens i vårt materiale. Deretter følger enterovirus 71 som også er kjent for å kunne gi denne sykdommen.

Pasientene med utslett utgjør en relativt liten gruppe. Alle pasienter med utslett og eventuelt feber er inkludert. Pasienter med hånd-fot-munn-sykdom er ikke inkludert. Fire pasienter hadde petekkialt, én vesikulært og de øvrige ukarakteristisk makuløst utslett.

I sykdomsgruppen «multiorgansvikt» finner vi nesten utelukkende spedbarn. Tre pasienter døde intrauterint, en av dem hadde hydrops fetal. De øvrige 15 hadde alle sepsisliknende klinisk bilde med multiorganaffeksjon. I alt døde fem (letalitet 28%). Dette er på nivå med tall fra en amerikansk studie (10). Tre isolater er typet: coxsackievirus A16, ECHO-virus 13 og enterovirus 71. I andre oversikter er ECHO-virus 11 og coxsackievirus B2 og B5 hyppigste årsaker til dette sykdomsbildet (7). Alle unntatt én av pasientene var nyfødte. Denne ene var en to år gammel gutt som døde plutselig og uventet. Enterovirus ble påvist i nasopharynx og lungevev.

Pasienter med malign grunnlidelse eller

immunsvikt er samlet i en egen kategori. Det er vanskelig å avgjøre hvorvidt disse pasientenes symptomer kan tilskrives grunn sykdommen eller en enterovirusinfeksjon. Virusfunnene har derfor usikker betydning.

Sjeldnere sykdomsbilder i vårt materiale er pleurodyni, myokarditt, hepatitt, artritt og hemolytisk anemi. Pleurodyni og myokarditt er sjeldne, men velkjente tilstander i denne sammenheng. Det finnes gode holdpunkter for at enterovirus kan forårsake disse sykdommene (11). Sammenhengen mellom enterovirusinfeksjon og hepatitt er dokumentert for spedbarn, men er mer omdiskutert hos større barn og voksne (12). Artritt og hemolytisk anemi er ikke tidligere beskrevet ved enterovirusinfeksjon. Funne er gjort i henholdsvis halsprøve og feces og er dermed av usikker klinisk betydning.

Enterovirus 71 ble første gang beskrevet i 1974 og har vist seg å kunne forårsake polio-liknende sykdom med pareser (13). Viruset er også beskrevet i sammenheng med hånd-fot-munn-sykdom. I vårt materiale er det åtte pasienter med enterovirus 71-infeksjon. To pasienter hadde hånd-fot-munn-sykdom, en herpangina og en petekkialt utslett og feber. Videre er det verdt å nevne to pasienter med meningitt. Ingen pasienter hadde nevrologiske utfall.

Dyrking er den klassiske metoden for påvisning av enterovirus. Metoden er mindre sensitiv enn PCR, men det er likevel flere grunner til at man bør opprettholde tilbudet. Det er viktig av epidemiologiske årsaker ettersom det foreløpig er nødvendig å dyrke virus før typing kan utføres. Dyrking kan dessuten fungere som kvalitetssikring for PCR og har også det fortrinn at man iblant kan gjøre uventede funn av andre virus.

PCR har forbedret enterovirusdiagnostikken betydelig i løpet av de ti siste årene. PCR på spinalvæske er i dag en meget sensitiv og spesifikk undersøkelse ved spørsmål om enterovirusmeningitt. Enterovirus er vanligste årsak til serøs meningitt, og denne undersøkelsen bør derfor være med i standardrepertoaret ved slik sykdom. Undersøkelsen gir hovedsakelig prognostisk informasjon. Tidlig diagnostisering av enterovirusmeningitt bidrar dessuten til økonomiske besparelser ved at liggetid i sykehus forkortes.

De fleste funnene i vårt materiale er gjort i fecesprøver. Ofte er dette det eneste materialet viruset kan påvises i. Det er derfor viktig å sende inn fecesprøve også ved spørsmål om infeksjon i andre organer enn gastrointestinaltractus – spesielt ved alvorlige infeksjoner som myokarditt og multiorgansvikt hos spedbarn. Virus skilles ut i feces i ca. to måneder etter smittetidspunkt og kan være til diagnostisk hjelp også etter at sykdommen er gjennomgått. Funn i feces må likevel tolkes med forsiktighet ettersom asymptomatiske infeksjoner er vanlig. Dette gjelder også ved funn i hals- og nesep prøve. I materialer som spinalvæske, vesikkelvæske, urin,

serum og i vevsprøver vil funn av enterovirus ha høy diagnostisk verdi.

I løpet av 2002 har vi etablert en sann-tids(real-time)-PCR til påvisning av enterovirus. Diagnostikken blir dermed enda raskere og dessuten teknisk enklere. Undersøkelsen kan nå utføres i løpet av en normal arbeidsdag.

#### Litteratur

1. Certification of poliomyelitis eradication – European Region, June 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002 5; 51: 572–4.
2. Glimåker M, Johansson B, Olsen P, Ehrnst A, Forsgren M. Detection of enteroviral RNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis. Scand J Infect Dis 1993; 25: 547–57.
3. Oberste MS, Maher K, Kilpatrick DR, Pallansch MA. Molecular evolution of the human enteroviruses: correlation of serotype with VP1 sequence and application to picornavirus classification. J Virol 1999; 73: 1941–8.
4. Moore M. Centers for Disease Control. Enteroviral disease in the United States, 1970–1979. J Infect Dis 1982; 146: 103–8.
5. Trallero G, Casas I, Tenorio A, Echevarria JE, Castellanos A, Lozano A et al. Enteroviruses in Spain: virological and epidemiological studies over 10 years (1988–97). Epidemiol Infect 2000; 124: 497–506.
6. Steinhoff MC. Viruses and diarrhea – a review. Am J Dis Child 1978; 132: 302–7.
7. Verboon-Macielek MA, Krediet TG, van Loon AM, Kaan J, Galama JM, Gerards LJ et al. Epidemiological survey of neonatal non-polio enterovirus infection in the Netherlands. J Med Virol 2002; 66: 241–5.
8. Iwasaki A, Welker R, Mueller S, Linehan M, Nomoto A, Wimmer E. Immunofluorescence analysis of poliovirus receptor expression in Peyer's patches of humans, primates, and CD155 transgenic mice: implications for poliovirus infection. J Infect Dis 2002; 186: 585–92.
9. Enterovirus surveillance – United States, 1997–1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49: 913–6.
10. Abzug MJ. Prognosis for neonates with enterovirus hepatitis and coagulopathy. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 758–63.
11. Ørstavik I. Enterovirusgruppen – en oversikt. Tidsskr Nor Lægeforen 1971; 91: 87–9.
12. Modlin JF. Coxsackieviruses, ECHO-viruses and newer enteroviruses. I: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, red. Mandell, Douglas and Bennets Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1913.
13. Schmidt NJ, Lenette EH, Ho HH. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system. J Infect Dis 1974; 129: 304–9.