

# Ökat resande – ökad risk för import av viroser

Översikt av Smittskyddsinstitutets diagnostikmöjligheter

**Ett ökat resande till allt fler och allt avlägsnare länder medför också en ökad risk för kontakt med smittämnen som vi inte har i Sverige. Här ges en översikt av tänkbara importviroser, intressanta framför allt ur svensk synvinkel, och av de diagnostiska möjligheter som idag finns tillgängliga vid Smittskyddsinstitutet.**

En importerad virusinfektion kan sägas utgöra en transport av ett agens från ett endemiskt till ett icke-endemiskt område. I vissa fall, såsom vid t ex virushepatiter och HIV, kan det röra sig om i Sverige normalt förekommande virus, men vad vi här vill benämna importviroser är sjukdomar som vi normalt inte har i vårt land. Ett ökat globalt resande med snabba flyg, som gör att man på några få timmar kan byta kontinent, betyder att smittämnen tämligen obemärkt kan förflyttas till nya områden genom en patient som befinner sig i inkubationsperioden av sin virusinfektion.

Vanligt är att dessa virussjukdomar är vektorburna, dvs överförs till människa via insekter (t ex myggor och fästingar) eller andra djur (t ex smågnagare). Idag känner man till ca 50 vektorburna virus, varav ungefär 50 orsakar sjukdom hos människa [1]. Såväl det ökande antalet fall som den ökande geografiska spridningen av vektorburna viroser är nära förknippade med ändrade klimatförhållanden («växthus-effekten») men också med svåra socioekonomiska förhållanden orsakade av krig, naturkatastrofer och fattigdom.

Tabell I visar exempel på några vik-

**Tabell I.** Importviroser av svenskt intresse. För samtliga viroser utom gula febern finns diagnostikmöjligheter vid virologiska enheten, SMI.

Syndrom	Virus/viros	Geografisk utbredning
Feber	Sandmyggefieber	Medelhavsområdet, Mellanöstern
Feber med exantem, artralgi/myalgi	Denguevirus 1–4	Hela världen (tropiska/subtropiska områden)
	Ross River-feber	Australien
Encefalit	Japansk encefalit	Sydostasien
	St Louis-encefalit, östlig respektive västlig hästencefalit, La Crosse-virus	Nordamerika
	Dobravavirus	Europa
Hemorragisk feber med renalt syndrom	Hantaanvirus	Asien
Hemorragisk feber	Denguevirus 1–4	Hela världen (tropiska/subtropiska områden)
	Gula febern	Sydamerika, Afrika

tiga vektorburna importviroser av svenskt intresse.

## Denguefeber

Denguefeber är idag den globalt sett viktigaste och också den i Sverige oftast diagnostiserade importerade vektorburna virussjukdomen. Under 1990-talet, då vi haft tillgång till en kontinuerligt fungerande diagnostik vid Smittskyddsinstitutet (SMI), har antalet diagnostiserade fall per år varierat mellan 28 och 62 för att under 1998 uppgå till 92 diagnostiserade fall (Tabell II). Den ökningen beror dels på att antalet fall av denguefeber i världen ökar, dels på ett ökat resande till områden där sjukdomen är vanlig, särskilt Thailand.

Denguefeber förekommer i tropiska områden i hela världen. Sjukdomen orsakas av denguevirus (genus flavivirus inom familjen Flaviviridae), som förekommer i fyra serotyper och som sprids med *Aedes*-myggor [2]. Denguefeber utgör ett undantag bland de vektorburna viroserna genom att människan utgör den enda naturliga reservoaren för viruset – i de flesta andra fall är *Homo sapiens* endast en slumpmässig sk terminalvärd (dead-end host).

Symtomen kan variera från influensaliknande med hög feber, utslag och led/muskelsmärter (klassisk denguefeber), till svårare former med inslag av

blödningar i slemhinnor och hud (dengue hemorragisk feber, DHF) och chock (dengue shock syndrome, DSS). Man räknar med att mellan 50 och 100 miljoner människor insjuknar årligen i någon form av denguefeber, inklusive över 200 000 fall av DHF/DSS; de senare med en dödlighet av ca 5 procent [3].

Orsakerna till DHF och DSS har diskuterats i årtal, utan att man nått konsensus. En förklaring skulle vara att patienter med DHF/DSS genom korsreagerande, men ej neutraliserande, antikroppar efter en tidigare denguevirusinfektion av annan serotyp får en svårare infektion på grund av sk antibody-dependent enhancement. Detta innebär att patientens redan existerande denguevirusantikroppar genom immunologiska mekanismer underlättar virusupptaget i mottagliga celler, vilket i sin tur ger upphov till en rad immunpatologiska mekanismer. Även om detta kan utgöra en del av förklaringen, finns det många rapporter om DHF hos patienter utan tidigare genomgången denguefeber, varför även andra faktorer, såsom den aktuella virusstammens virulensgrad, torde spela en roll vid de svårare formerna av denguefeber [4, 5].

Med tanke på de ovan beskrivna immunologiska mekanismer som ses vid denguefeber är det förstärkt att ut-

## Författare

SIRKKA VENE  
med lic

ÅKE LUNDKVIST

docent, båda vid virologiska enheten, Smittskyddsinstitutet, Stockholm.

vecklingen av ett vaccin inte varit komplikationsfri. Även om man i Thailand nu är i gång med vaccinprövningar med flera vaccinkandidater, bl a ett tetravalent vaccin mot alla fyra serotyperna, är det inte troligt att ett effektivt vaccin är i allmänt bruk förrän några år in på nästa sekel [2].

### Japansk encefalit

Utbrott av japansk encefalit (JE) rapporterades 1924 från Japan, och under de senaste 70 åren har sjukdomen spritt sig inom stora områden av Sydostasien, där den förekommer endemiskt i tropiska områden och epidemiskt i tempererade zoner. JE-virus hör, liksom denguevirus, till flavivirusfamiljen, och bärs av Culex-myggor. Virusets huvudsakliga reservoarer är grisar, hästar och vadarfåglar. Det överförs relativt sällan till människa och orsakar då oftast en lindrig eller subklinisk infektion utan encefalitsymtom. Detta till trots insjuknar ca 35 000 människor årligen i en klar encefalitbild, och av dessa dör upp till 40 procent. Långvariga neuropsykiatriska sequelae är vanliga bland dem som överlever [2].

Japansk encefalit har till nyligen va-

rit en mycket sällsynt diagnos bland resenärer till Sydostasien, men på senare år har ett antal fall inträffat bland nordiska patienter. Under 1994 och 1995 insjuknade en svensk kvinna och en dansk man i japansk encefalit efter resor till Bali [6, 7]. Kvinnan tillfrisknade utan sequelae, medan mannen avled i sjukdomen. Under det senaste året har vi vid SMI diagnostiserat tre fall av japansk encefalit hos norska patienter, varav ett post mortem. En patient avled, medan den tredje tillfrisknade efter en lång konvalescens. En av patienterna hade varit på badsemester i Thailand, medan de andra två varit på Filippinerna.

Väl utprovade JE-vacciner för såväl djur som människor finns tillgängliga sedan mer än 30 år, men en del biverkningar har rapporterats, framför allt bland västerlänningar, vilket medfört att man är restriktiv med JE-vaccinationer [8]. Kanske bör man i framtiden överväga vaccination i ökad omfattning, särskilt om utbredningen av japansk encefalit fortsätter att öka.

### Gula febern

Gula febern, en länge fruktad tro-

**Myggor**, tillsammans med fästingar, överför flertalet av de vektorburna importviroserna.

piksjukdom, ses idag i form av smärre sporadiska utbrott i Sydamerika och Afrika. Virus överförs med Aedes-myggor. Under de senaste fem åren har WHO rapporterat mellan 200 och 1 400 fall/år med en dödlighet på 25–50 procent från dessa områden. WHO har därför rekommenderat intensifierade vaccinationskampanjer och sjukdomsövervakning i de berörda länderna. Ett mycket effektivt attenuerat vaccin introducerades redan på 1930-talet och används än idag i modifierad form. Vaccination av resenärer till endemiska områden är i allmänhet ett krav, vilket avspeglas i det faktum att under senare år endast två fall av gula febern hos resenärer har rapporterats till WHO. I båda fallen hade de ovaccinerade resenärerna (från USA respektive Schweiz) varit i Brasilien [9].

### Sandmyggefieber

Sandmyggefieber, som förekommer endemiskt i många Medelhavsländer och som på 1980-talet diagnostiserades hos drygt 30 svenska Cypernturister,

rapporteras idag framför allt från Italien [10, 11]. Sjukdomen orsakas av phlebovirus (familj Bunyaviridae), som förekommer i flera serotyper. Symtomen är i huvudsak influensaliknande, alternativt meningoencefalit, beroende på virustyp. Patienterna tillfrisknar i allmänhet inom 1–2 veckor. Sedan 1993 har vi sett endast två fall bland svenskar, vilka insjuknade efter resor till Malta respektive Italien. De svenska fallen från Cypern, liksom sandmyggefieber hos tyska turister i Toscana, är typiska exempel på vad som inträffar när icke immuna individer hamnar i ett för sandmyggefieber endemiskt område. Det är sannolikt att en ytterligare utbyggnad av turistorterna kring Medelhavet i framtiden kan medföra en ökning av antalet fall av sandmyggefieber bland utländska besökare.

### Hantavirusinfektioner

Hantavirus orsakar två kända former av sjukdom hos människa: »hemorrhagic fever with renal syndrome» (HFRS) och »hantavirus pulmonary syndrome» (HPS).

HFRS karaktäriseras framför allt av feber, njurpåverkan och, i svårare fall, blödningar. Dödligheten i HFRS varierar från mindre än 0,1 procent vid Puumalavirusinfektioner till ca 10 procent vid infektioner orsakade av Dobravavirus och Hantaanvirus.

HPS saknar de för HFRS mycket typiska symtomen av njurpåverkan, istället drabbas patienterna av ARDS (acute respiratory distress syndrome) med en dödlighet på nära 50 procent. Olika former av HFRS har rapporterats från Asien och Europa medan HPS sedan 1993 rapporterats från Nord- och Sydamerika.

Hantavirus utgör ett genus inom familjen Bunyaviridae och sprids till människa från asymtomatiskt infekterade gnagare via aerosol från viruskontaminerade gnagarexkrementer [12]. Efter upptäckten av Sin Nombre hantavirus, som orsakar HPS, har en rad tidigare ej kända hantavirus karaktäriserats, och antalet unika sero- eller genotyper kan idag räknas till minst 20. Det har länge varit oklart huruvida Dobrava hantavirus, isolerat från större skogsmus (*Apodemus flavicollis*) i f d Jugoslavien (1988), orsakar human sjukdom eller inte. Under 1996 kunde två oberoende forskarlag, dels i USA och dels vid SMI, visa att Dobravavirus orsakar en svår form av HFRS i Grekland, Albanien och Bosnien-Hercegovina [13, 14]. Detta ökade vårt intresse för Dobravavirus, och vi har nu kunnat bevisa att ett stort HFRS-utbrott i Ryssland 1992/93 uteslutande orsakades av Dobravavirus [15]. Vidare har vi hittat en variant av Dobravavirus i Estland

Tabell II. Antal diagnostiserade fall av några vektorburna infektioner i Sverige 1994–1998.

	År					Totalt
	1994	1995	1996	1997	1998	
Denguefeber	41	43	28	29	92	233
Sandmyggefieber	0	1	0	0	1	2
Japansk encefalit	1	0	0	0	0	1
Ross River-feber	0	0	1	0	0	1
Rickettsios/Q-feber <sup>1</sup>	5	13	14	18	20	70
Fästingburen encefalit (TBE) <sup>2</sup>	116	53	31	80	63	343
Ockelbovirus <sup>2</sup>	0	46	1	12	15	74
Puumalavirus <sup>2</sup>	116	246	177	111	518	1 168

<sup>1</sup>Importerad vektorburen sjukdom av differentialdiagnostiskt intresse.

<sup>2</sup>Inhemsk vektorburen virusinfektion som diagnostiseras även på andra laboratorier.

och nyligen även kunnat visa att viruset orsakar humana infektioner över hela Estland [16]. Vi har helt nyligen även visat att Dobravavirus orsakar mycket svåra fall av HFRS i Tyskland och i Slovenien [17, 18]. Det är därmed mycket sannolikt att Dobravavirus förekommer över stora delar av Europa, t ex i Rumänien, Polen och övriga Baltikum. Dobravavirusinfektion måste därför betraktas som en fullt tänkbar importviro, särskilt hos resenärer från östra delarna av Europa.

### Diagnostik

Under 1998 utfördes vid virologiska enheten vid Smittskyddsinstitutet, SMI, drygt 600 analyser på serumprov från patienter med misstanke om en »exotisk» infektion efter utlandsresa, vilket är en markant ökning jämfört med tidigare år. Av Tabell II framgår antal serologiskt ställda diagnoser under 1994–1998 av vektorburna infektioner, inklusive rickettsioser/Q-feber, som ofta är en differentialdiagnos till några av de sjukdomar som diskuterats ovan. De är också vektorburna, men orsakas av obligat intracellulära bakterier och diagnostiseras i mindre omfattning än t ex denguefeber.

Diagnostik av de importviroser som ovan beskrivits är ofta en fråga om en kombination av såväl kunskaper om sjukdomarnas symtom och epidemiologi och vektorernas beteenden som kännedom om särdrag och släktskap hos enskilda virus och deras förmåga att utlösa immunologiska svar hos den infekterade patienten. Symtomen är sällan entydiga, och differentialdiagnoserna vid misstänkt denguefeber kan således inkludera bl a malaria, rickettsioser, leptospiros, influensa, gula febern och Ross River-feber beroende på var patienten varit. Dessutom kan ett och samma virus ge mycket olika symtom hos olika individer, alltifrån subkliniska till mycket allvarliga.

Även om man idag utvecklat molekylärbiologiska metoder för påvisning

av virusgenetiskt material för många av de virus som nämnts ovan, är sådana mindre användbara i den praktiska verkligheten. Ofta är virus/virusgenom inte längre påvisbart t ex i blod eftersom patienten inte är viremisk vid symtomdebuten och/eller att provtagning skett för sent i sjukdomsförloppet. För att kunna hålla en acceptabel nivå avseende diagnostik av importviroser har vi på SMI valt att i första hand använda oss av serologi, trots de problem detta ibland kan innebära.

Särskilda svårigheter förekommer vid diagnostik av flavivirusinfektioner, på grund av de omfattande serologiska korsreaktionerna inom denna grupp [19]. Detta kan i praktiken medföra att serum från en patient med en flavivirusinfektion, t ex denguefeber, ibland reagerar positivt i ett serologiskt test för en annan flavivirusinfektion, t ex fästingburen encefalit (TBE) [20]. Det är därför av största vikt att uppgifter om patientens kliniska bild samt data avseende insjukningsdatum, utlandsvistelse och eventuella vaccinationer sammanvägs med laboratoriesvaret.

Andra svårigheter finns vid diagnostik av hantavirusinfektioner. Trots att många hantavirus sannolikt inte alls infekterar människa och andra hantavirus orsakar alltifrån fullständigt asymtomatiska infektioner till olika former av mycket svåra sjukdomstillstånd är alla idag kända hantavirus mycket lika genetiskt och serologiskt. Den serologiska korsreaktiviteten är ofta mycket hög, vilket i stor utsträckning förvirrat situationen vad gäller de olika hantavirustypernas utbredning, kanske främst i Europa. Serologiska snabbmetoder som immunfluorescens-, ELISA- och immunoblot-metoder, vilka är utmärkta metoder för generell hantavirusdiagnostik, kan inte användas för att fastslå vilken typ av hantavirus som orsakat en infektion. Den enda användbara metod som idag finns beskriven är neutralisationstest [14]. Alla kända typer av hantavirusin-

fektioner kan idag med stor säkerhet analyseras/konfirmeras med kvalitets-säkrade serologiska och molekylärvirologiska metoder på SMI.

### SMI tar gärna emot prov

Virologiska avdelningen, SMI, tar gärna emot prov från patienter med misstänkta importvirus. Aktuella diagnostiska möjligheter framgår av Tabell I. En kort patientanamnes, inklusive uppgifter om insjukningsdatum, provtagningsdatum och resmål, är viktig vid bedömning av vilka undersökningar som kan vara relevanta.

### Referenser

- Karabatsos N. International catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates. 3rd ed. San Antonio, TX: American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1985.
- Monath TP, Heinz FX. Flaviviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. Fields Virology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 961-1034.
- Gubler DJ. Arboviruses as imported disease agents: the need for increased awareness. Arch Virol Suppl 1996; 11: 21-32.
- Halstead SB. Immune enhancement of viral infection. Progress in Allergy 1982; 31: 301-62.
- Rosen L. The emperor's new clothes revisited, or reflections on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. Am J Trop Med Hyg 1977; 26: 337-43.
- Wittesjö B, Eitrem R, Niklasson B, Vene S, Mangiafico J. Japanese encephalitis after a 10-day holiday in Bali. Lancet 1995; 345: 856-7.
- Buhl MR, Black FT, Andersen PL, Laursen A. Fatal Japanese encephalitis in a Danish tourist visiting Bali for 12 days. Scand J Infect Dis 1996; 28: 189.
- CDC. Inactivated Japanese encephalitic vaccine. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993; 42(RR-1).
- WHO. Yellow fever 1996-1997. Wkly Epidemiol Rec 1998; 46-47.
- Eitrem R, Niklasson B, Weiland O. Sandfly fever among Swedish tourists. Scand J Infect Dis 1991; 23: 451-7.
- Schwarz TF, Gilch S, Jäger G. Travel-related Toscana virus infection. Lancet 1993; 342: 803-4.
- Plyusnin A, Vapalahti O, Vaheeri A. Hantaviruses: genome structure, expression, and evolution. J Gen Virol 1996; 77: 2677-87.
- Antoniadis A, Stylianakis A, Papa A, Alexiou-Daniel S, Lampropoulos A, Nichol S. Direct genetic detection of Dobrava virus in Greek and Albanian patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. J Infect Dis 1996; 174: 407-10.
- Lundkvist Å, Hukic M, Hörling J, Gilljam M, Nichol S, Niklasson B. Puumala and Dobrava viruses cause hemorrhagic fever with renal syndrome in Bosnia-Herzegovina: evidence of highly cross-neutralizing antibody responses in early patient sera. J Med Virol 1997; 53: 51-9.
- Lundkvist Å, Apekina N, Myasnikov Y, Vapalahti O, Vaheeri A, Plyusnin A. Dobrava hantavirus outbreak in Russia. Lancet 1997; 350: 781-2.
- Nemirov K, Vapalahti O, Lundkvist Å, Vasilenko V, Golovljova I, Plyusnina A et al.

Isolation and characterization of Dobrava hantavirus carried by the striped field mouse (*Apodemus agrarius*) in Estonia. J Gen Virol 1999; 80: 371-9.

- Meisel H, Lundkvist Å, Gantzer K, Bär W, Sibold C, Krüger DH. First clinical case of infection by Dobrava hantavirus in Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 17: 884-5.
- Avsic-Zupanc T, Petrovec M, Furlan P, Kaps R, Elgh F, Lundkvist Å. Hemorrhagic fever with renal syndrome in the Dolenjska region in Slovenia – a 10-year survey. Clin Infect Dis 1999; 28: 860-5.
- Calisher CH, Monath TP. Togaviridae and Flaviviridae: The Alphaviruses and Flaviviruses. In: Lennette EH, Halonen P, Murphy FA, eds. Laboratory diagnosis of infectious diseases. Principles and practice. Vol II. New York, NY: Springer-Verlag, 1988: 414-34.
- Dobler G, Jelinek T, Frosner G, Nothdurft HD, Löscher T. Kreuzreaktivität von Patientenseren mit akutem Dengue-Fieber mit Frühsommer-Meningo-Enzephalitis-Tests. Wien Med Wochenschr 1997; 147: 463-4.

### Summary

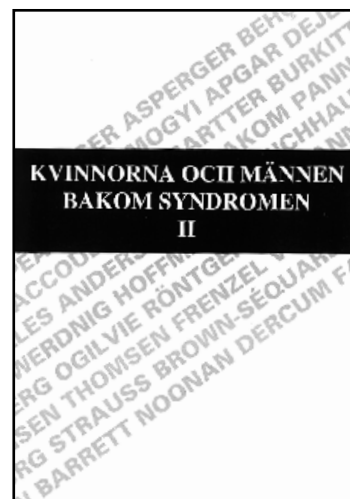
**Increased travel, increased risk of imported viruses; the diagnostic capacity of the Swedish Institute for Infectious Disease Control reviewed**

Sirkka Vene, Åke Lundkvist

*Läkartidningen 1999; 96: 2838-41.*

The increase in global travel, especially by air, has facilitated the spread of infectious agents from one part of the world to another. Returning travellers are often vectors for viral disease import to Sweden. While dengue fever has been quite frequently diagnosed during the past five years, especially in travellers returning from Thailand, only isolated cases of sandfly fever, Japanese encephalitis and Ross River fever have been seen. Dobrava virus was recently shown to have caused a severe form of haemorrhagic fever with renal syndrome in several European countries, and thus constitutes a risk for travellers to areas where it is endemic.

*Correspondence:* Sirkka Vene, Swedish Institute for Infectious Disease Control, SE-171 82 Solna, Sweden.  
E-mail: sirkka.vene@smi.ki.se



## Ännu en syndrombok!

• Boken "Mannen bakom syndromet" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i Läkartidningen under perioden 1990–1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

• Denna bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ här:

..... ex "Kvinnorna och männen bakom syndromen" à 190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

ADRESS.....

POSTNUMMER/POSTADRESS

Insändes till Läkartidningen,  
Box 5603, 114 86 Stockholm.

Telefax 08-20 76 19