

Inte bara RSV kan ge bronkiolit hos små barn

Humant metapneumovirus kanske näst vanligaste orsaken



MARIA AMÉR, ST-läkare, infektionskliniken, Visby lasarett; vid tiden för artikeln vid Astrid Lindgrens barnsjukhus och klinisk mikrobiologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna maria.amer@hsf.gotland.se
RUTGER BENNET, överläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjuk-

huset, Solna
MARGARETA ERIKSSON, överläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
MARIA ROTZÉN-ÖSTLUND, biträdande överläkare, Klinisk mikrobiologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Respiratoriskt syncytialvirus (RSV) är den vanligaste orsaken till nedre luftvägsinfektion, bronkiolit, hos små barn [1]. Vid 2 års ålder har de flesta barn antikroppar som tecken på genomgången infektion. För diagnostik av RSV-infektion tas rutinmässigt nasofarynxaspirat för snabbdiagnostik med immunfluorescens, odling och under senare år PCR. Trots kliniskt typisk RSV-infektion förblir dock prov från vissa barn negativa, vilket är en källa till frustration bland barnläkare. Orsaken kan vara att provet togs för tidigt eller för sent i sjukdomsförloppet, att det inte blev representativt eller att annat etiologiskt agens orsakade sjukdomen.

Holländska barnläkare övertalade därför virologen Albert Osterhaus att ånyo undersöka nasofarynxaspirat som samlats in under 20 år från barn med nedre luftvägsinfektion. Hos 28 barn, utan epidemiologisk koppling till varandra, identifierades år 2001 ett tidigare okänt paramyxovirus som benämndes humant metapneumovirus (hMPV). När man screenade frysta serumprov kunde man konstatera att hMPV hade funnits i populationen i åtminstone 50 år [2].

Metapneumovirusinfektioner

Sedan hMPV identifierades har det isolerats från samtliga kontinenter. I tempererade zoner påvisas hMPV framför allt under senvinter och vår, och fynden sammanfaller då ofta med RSV-säsongen [3, 4]. I flera internationella studier varierar andelen positiva hMPV-prov från 5 till 15 procent. Skillnader i frekvens av hMPV kan bero på vilken grupp av patienter som undersökts. Som exempel kan nämnas en retrospektiv studie av prov som sparats under 25 år, en prospektiv kohortstudie av luftvägsinfektioner hos barn under 1 år och en studie av en grupp barn som sjukhusvårdats för svår nedre luftvägsinfektion [5-7]. I en svensk studie från Halland, där nasofarynxaspirat från 212 barn under 10 års ålder med övre och nedre luftvägsinfektion undersöktes, var 10 procent av barnen infekterade med hMPV [8]. Frekvensen varierar också mellan säsonger [6].

hMPV drabbar framför allt barn under 5 års ålder. Bland 5-åringar påvisas antikroppar hos mer än 90 procent. Symtomen liknar dem vid RSV-infektion, med stor spridning av svå-

righetsgraden från lättare övre luftvägssymtom till bronkiolit och pneumoni med behov av respiratorvård. Sannolikt är hMPV den näst vanligaste orsaken till bronkiolit hos små barn [6]. För både RSV och hMPV gäller att asymtomatiska infektioner tycks vara ovanliga, att prematuritet, hjärt- eller lungsjukdom och nedsatt immunförsvar är riskfaktorer för allvarlig infektion och att primärinfektionen inte ger livslång immunitet [3, 4]. Liksom för övriga luftvägsvirus är saminfektion med andra virus vanligt. Hos vuxna med underliggande sjukdom har hMPV såväl som RSV påvisats som en orsak till svåra luftvägsinfektioner och död [9]. Även nosokomial smitta finns beskrivet [10].

Egna undersökningar. Vi beslöt att undersöka förekomsten av hMPV hos de barn som sjukhusvårdades för luftvägsinfektioner på Astrid Lindgrens barnsjukhus under RSV-säsongen 2006-2007. Barn med luftvägssymtom undersöktes rutinmässigt först med immunfluorescens för RSV, influensa A- och influensa B-virus, därefter kompletterat med virusodling. Vi inkluderade patienter 0-7 år med RSV som preliminärdiagnos, där två nasofarynxaspirat undersökta enligt ovan var negativa. Totalt togs prov på 465 patienter. Ett eller flera luftvägsvirus påvisades hos 271 barn, däribland RSV hos 204 barn. Prov från 51 barn selekterade enligt ovan analyserades vidare med PCR för hMPV och RSV. Av dessa var 17 positiva för hMPV. Två av barnen med hMPV var samtidigt infekterade med adenovirus typ 5 respektive typ 6. Således var det totalt 6 procent av barnen med luftvägsvirus som visade sig ha hMPV, eller 30 procent av de barn där vi trots omfattande diagnostik saknade etiologi. Resultatet redovisas i Tabell I. Barn med RSV hade en lägre medianålder (3 månader) än de med hMPV (4 månader).

Fallbeskrivningar

Fall 1. En pojke, barn 3 av 3 i en sammanboende familj, inkom vid 29 dagars ålder. Pojken var född i vecka 36. Han hade vårdats på neonatalavdelning och i hemsjukvården men var utskriven och välmående. De senaste dagarna hade samtliga i familjen blivit förkylda. Dagen före inläggning hade pojken lite hosta. Följande morgon var han slö och ambulans tillkallades. Vid ankomsten till akutmottagningen var pojken allmänpåverkad, temperaturen var 36,3 grader och saturationen 90 procent på luft. Över lungfälten auskulterades slembiljud. På misstanke om sepsis och meningit gjordes blododling och lumbalpunktion. I blodgasanalys påvisades respiratorisk acidosis. Pojken lades in på intensivvårdsavdelning för behandling med antibiotika intravenöst, kontinuerligt positivt luftvägstryck (CPAP) och adrenalininhalationer. På lungröntgen syntes bilaterala infiltrat. Följande dag var pojken förbättrad och överfördes till vårdavdelning. Efter fem dagar kunde han skrivas ut. Immunfluorescens och virusodling för RSV, influensa A- och B-virus var negativa, PCR för hMPV positivt. Vid återbesök efter fyra veckor var pojken återställd, och infiltraten hade gått i regress.

SAMMANFATTAT

Flera nya luftvägsvirus, varav humant metapneumovirus (hMPV) är ett, har identifierats de senaste åren.

Med PCR-teknik kan etiologisk diagnos ställas hos fler patienter med virusinfektioner.

hMPV-infektion ger en kli-

nisk bild som liknar den som ses vid infektion med respiratoriskt syncytialvirus, RSV.

En del barn med klinisk RSV-infektion har i själva verket hMPV-infektion, vilket är viktigt att vara medveten om när barn samvårdas.

TABELL 1. Fynd i nasofarynxsekret från 465 barn perioden 1 juli 2006–30 juni 2007.

	Antal	Immunfluorescens	Odling ¹	PCR ² (aktuell studie)
RSV	204	194	10	0
Adenovirus	16	1	15	
Influensa A-virus	23	14	9	
Influensa B-virus	2	1	1	
Parainfluensa 1-virus	3	0	3	
Parainfluensa 2-virus	3	2	1	
Parainfluensa 3-virus	21	2	19	
Metapneumovirus	17	ej utfört		17

¹ Inkluderar fynd i odling där immunfluorescens varit negativ eller ej utförts.
² 61 barn negativa i snabbdiagnostik och/eller odling.

Fall 2. En 5 månader gammal flicka, barn 3 av 3 i en sammanboende familj, kom på remiss till akutmottagningen med fyra dagars anamnes på feber upp till 40 grader, tilltagande slemmig hosta, diarré och försämrat matintag. Dagen innan hade man sökt akutmottagningen vid ett annat sjukhus där flickan hade fått inhalera adrenalin och natriumklorid med god effekt. På akutmottagningen tycktes flickan medtagen. Temperaturen var 37,3 grader och saturationen 95 procent på luft. I status noterades krepitationer vid auskultation och bukandning.

Flickan misstänktes ha en RSV-infektion och lades in på vårdavdelning. Under natten försämrades hon med sjunkande saturation. Lungröntgen visade infiltrat i höger ovanlob och spridda infiltrat bilateralt. Flickan behandlades i fem dagar med inhalationer av adrenalin och natriumklorid samt syrgas och kunde därefter skrivas ut. I blodprov sågs ett högt antal vita blodkroppar med en del omogna celler. Vid senare kontroll hade blodbilderna normaliserats. Prov för kikhosta och immunfluorescens för RSV, influensa A- och B-virus var negativa. PCR för hMPV utföll positivt.

DISKUSSION

Vi analyserade förekomsten av hMPV bland de patienter som initialt bedömdes som RSV-infekterade men där upprepade provtagning varit negativ. Bland dessa patienter hade 30 procent hMPV. Med andra urvalskriterier skulle hMPV antagligen ha påvisats hos fler barn, till exempel fångade vi inte upp eventuella saminfekterade med RSV. Urvalskriterierna gjorde sannolikt också att medianåldern var så låg och att ålderskillnaden var mindre än om samtliga barn hade undersökts med avseende på båda virus.

Att vara medveten om förekomsten av hMPV kan ha betydelse vid snabbtestning av barn på akutmottagningar, där ett

negativt RSV-prov hos en patient med andningsbesvär inte utesluter viral genes med potentiell utveckling av allvarliga symtom. Om man vårdar barn med kliniskt misstänkt RSV på samma sal är det viktigt att känna till möjligheten att något av barnen i själva verket är smittat av hMPV. Vårt intryck är att barn med hMPV är klara för hemgång något dygn tidigare än barn med RSV. Symtomen beror annars i stor utsträckning mer på barnets ålder än på etiologin.

Flera nya luftvägsvirus har identifierats på senare år. hMPV (2001) följdes av humant coronavirus NL-63 (HCoV-NL63) (2004), humant coronavirus HKU1 (HCoV-HKU1) (2004) och humant bocavirus (2005) [4, 5]. Dessutom har kunskapen om rhinovirus (HRV) betydelse ökat och en ny grupp (HRV-C) påvisats [11].

Molekylärbiologisk diagnostik har gjort det möjligt att snabbt påvisa flera virus. Såväl internationellt som vid flera laboratorier i Sverige har nu detta lett till att man erbjuder testning mot flertalet luftvägsvirus med PCR [12, 13]. Vid klinisk mikrobiologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, har vi valt att först utföra PCR för RSV, influensa A- och B-virus. Om utvidgad diagnostik önskas görs PCR mot adenovirus, bocavirus, coronavirus, enterovirus, hMPV, influensa A- och B-virus, parainfluenzavirus, rhinovirus och RSV. I Göteborg inkluderades också mykoplasma. Som tidigare rekommenderas nasofarynxmaterial eller nasofarynxsekret taget med pinne i Virocultrör. Bronksköljvätska kan undersökas på samma sätt. Med molekylärbiologisk diagnostik kan etiologiskt agens identifieras hos en större andel barn och vuxna med akuta luftvägsinfektioner, och våra kunskaper om dessa infektioner kommer att öka.

■ Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna

REFERENSER

- Bennet R, Eriksson M. RS-virus-infektion vanligaste enskilda orsaken till sjukhusvård hos barn. Profylax vid hög risk önskvärd men lokal epidemiologi bör avgöra. *Läkartidningen*. 2000; 97:1123-6.
- van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RAM, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001;7:719-24.
- Kahn JS. Epidemiology of human metapneumovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:546-57.
- Sloots TP, Whitley DM, Lambert SB, Nissen MD. Emerging respiratory agents: New viruses for old diseases? *J Clin Virol*. 2008;42: 233-43.
- Lambert S, Allen K, Druce J, Birch C, Mackay I, Carlin J, et al. Community epidemiology of human metapneumovirus, human coronavirus NL63, and other respiratory viruses in healthy preschool-aged children using parent-collected specimens. *Pediatrics*. 2007;120(4): e929-37.
- Caracciolo S, Minini C, Colombrita D, Rossi D, Miglietti N, Vettore E, et al. Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with acute respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:406-12.
- Williams J, Harris P, Tollefson S, Halburnt-Rush L, Pingsterhaus J, Edwards K, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med*. 2004; 350:443-50.
- Koetz A, Nilsson P, Lindén M, van der Hoek L, Ripa T. Detection of human corona virus NL63, human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in children with respiratory tract infections in south-west Sweden. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:1089-96.
- van den Hoogen BG. Respiratory tract infection due to human metapneumovirus among elderly patients. *Clin Infect Dis*. 2007;44: 1159-60.
- Boivin G, de Serres G, Hamelin ME, Côté S, Argouin M, Tremblay G, et al. An outbreak of severe respiratory tract infection due to human metapneumovirus in a long-term care facility. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1152-8.
- Lau SK, Yip CC, Tsoi HW, Lee RA, So LY, Lau YL, et al. Clinical features and complete genome characterization of a distinct human rhinovirus (HRV) genetic cluster, probably representing a previously undetected HRV species, HRV-C, associated with acute respiratory illness in children. *J Clin Microbiol*. 2007;45 (1): 3655-64.
- Brittain-Long R, Nord S, Olofsson S, Westin J, Anderson LM, Lindh M. Multiplex real-time PCR for detection of respiratory tract infections. *J Clin Virol*. 2008;41: 53-6.
- Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(4):716-47.