

Humant metapneumovirus – forekomst og klinisk betydning

Sammendrag

Bakgrunn. Humant metapneumovirus ble første gang påvist i 2001 hos barn med luftveisinfeksjon.

Metode. Vi har gjennomgått publiserte kliniske materialer og egne erfaringer etter å ha testet for viruset i tre vinterseonger, og presenterer pasienter som illustrerer typiske sykdomsbilder.

Resultater. Humant metapneumovirus forårsaker sannsynligvis 10 % av luftveisinfeksjoner der man tidligere ikke har kunnet påvise agens. Viruset finnes over hele verden og har en karakteristisk epidemisk utbredelse. De fleste synes å ha gjennomgått en infeksjon med viruset før fem års alder. Reinfeksjoner er sannsynligvis vanlig. Viruset forårsaker oftest mild forkjølelse. Barn, eldre og kronisk syke er disponert for mer alvorlig sykdom og sykehusinnleggelse. Vinteren 2002–03 påviste vi humant metapneumovirus hos 50 av 236 innlagte barn (21 %). De fleste ble innlagt under et kort utbrudd av to måneders varighet. Viruset har mange likhetstrekk med respiratorisk syncytialt virus (RSV), men vi har observert en større andel alvorlige tilfeller av pneumoni ved humant metapneumovirus sammenliknet med respiratorisk syncytialt virus.

Fortolkning. Humant metapneumovirus er en hyppig årsak til øvre og nedre luftveisinfeksjon hos barn. Viruset kan forårsake alvorlig infeksjon hos risikopasienter. Vi anbefaler at humant metapneumovirus-infiserte pasienter i sykehus identifiseres og isoleres.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 2756

Kari Ravndal Risnes

kari.risnes@stolav.no

Avdeling for barn og ungdom

Andreas Radtke

Svein Arne Nordbø

Avdeling for medisinsk mikrobiologi

Anne Thora Grammeltvedt

Avdeling for bildediagnostikk

Henrik Døllner

Avdeling for barn og ungdom

St. Olavs Hospital HF

7006 Trondheim

Ved hjelp av moderne genteknologiske metoder identifiserte nederlandske forskere i 2001 et nytt virus isolert i nasopharynxsekret fra barn med luftveisinfeksjon, humant metapneumovirus (1). Genetiske studier viste at det var et paramyxovirus, og man klassifiserte det som det første humane virus i slekten metapneumovirus (1). Viruset likner kjente luftveispato gener som respiratorisk syncytialt virus (RSV) og parainfluenzavirus (1). Den karakteristiske epidemiske forekomst, resultater fra enkelte dyreforsøk (1) og det faktum at viruset oftest ikke kan isoleres fra friske barn (1–3), taler også for at det er en kausal sammenheng mellom virusseksposisjon og sykdomsutvikling. Siden 2001 har man funnet humant metapneumovirus i nasopharynxsekret i Australia (4), Canada (5), USA (3, 6, 7), Hongkong (2), Japan (8) og flere europeiske land (9–11), slik at det er grunn til å tro at viruset finnes i hele verden.

Sesongvariasjon

Humant metapneumovirus ser ut til å være et epidemisk virus med størst forekomst om vinteren. Forekomsten varierer sannsynligvis betydelig fra år til år på ulike steder (6, 7, 12). Vinteren 2002–03 påviste vi humant metapneumovirus i nasopharynxsekret hos 50 (21 %) og respiratorisk syncytialt virus hos 36 (15 %) av barn innlagt med luftveisinfeksjon på Avdeling for barn og ungdom, St. Olavs Hospital (11). Under en kort epidemi fra den 15. november 2002 til den 15. januar 2003 utgjorde humant metapneumovirus nesten 60 % av isolatene (fig 1), og alle tilfeller av respiratorisk syncytialt virus ble påvist etter epidemien med humant metapneumovirus. Vi har fortsatt å teste rutinemessig for viruset, og fra mai 2003 til november 2004 påviste vi kun ett tilfelle. Fra november 2004

har vi sett et økende antall infeksjoner. 35 barn har testet positivt i løpet av tre måneder. Liknende utbrudd er rapportert fra andre deler av landet (13).

Forekomst og risikogrupper

Barn

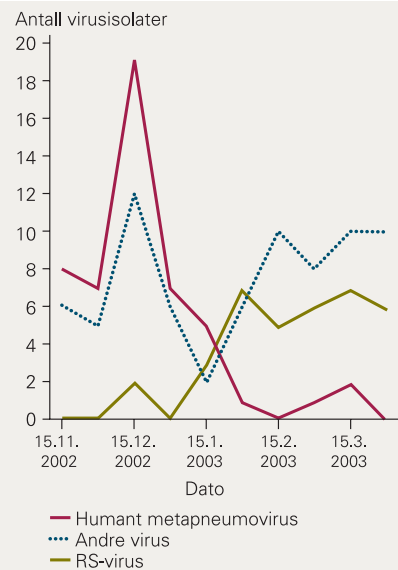
van den Hoogen og medarbeidere fant at 400 tilfeldig utvalgte friske barn alle testet negativt for humant metapneumovirus og antyder at asymptomatisk bærertilstand hos barn ikke er vanlig (1). De samme forfattere påviste også antistoffer mot viruset hos 25 % av barn yngre enn ett år og hos alle over fem år (1). Dette tyder på at humant metapneumovirus kan være et vanlig forekommende virus som rammer mange barn tidlig. Den første rapporten indikerte at viruset var årsak til om lag 10 % av nedre luftveisinfeksjoner hos barn der man tidligere ikke har kunnet påvise et agens. I en populasjonsbasert studie fra primærhelsetjenesten fant man humant metapneumovirus hos 12 % av barn med nedre luftveisinfeksjon og hos 15 % av dem med øvre luftveisinfeksjon. Bare 2 % av barna infisert med humant metapneumovirus ble hospitalisert (3). Blant hospitaliserte barn med luftveisinfeksjon er forekomsten 4–7 % (6, 7, 14). Forekomsten blant spedbarn innlagt med luftveisinfeksjon er rapportert å være opptil 25 % (10). I vår studie var median alder på barn innlagt med humant metapneumovirus-infeksjon 12 måneder. Barn under to år som hospitaliseres for humant metapneumovirus synes oftest å være friske fra tidligere, mens barn over fem år hyppigere har tilgrunnliggende sykdom (12). Egne og andres observasjoner tyder på at over halvparten av barn innlagt med humant metapneumovirusinfeksjon kan ha kronisk sykdom som astma, cystisk fibrose, kongenitt hjertefeil, immunsvikt eller neurologisk sykdom (7, 11). Vi fant en viss overhyppighet av prematurt fødte barn (12 %),



Hovedbudskap

- Humant metapneumovirus opptrer epidemisk i vinterhalvåret
- Alvorlig humant metapneumovirusinfeksjon rammer oftest små barn og kronisk syke
- Humant metapneumovirus-infiserte pasienter i sykehus bør identifiseres og isoleres

Figur 1



Forekomst av humant metapneumovirus, respiratorisk syncytialt virus og andre luftveisvirus (adenovirus, rhinovirus, influensavirus, parainfluenzavirus, cytomegalovirus, herpes simplex-virus, Epstein-Barr-virus og enterovirus) isolert i nasopharynxaspirat ved Avdeling for barn og ungdom, St. Olavs Hospital fra 15. november 2002 til 14. april 2003

mens andre har funnet at opptil halvparten var født prematurt (6, 7).

Voksne

Påfallende mange unge voksne synes å ha mild eller subklinisk humant metapneumovirus-infeksjon, sannsynligvis fordi de gjen-

nom kontakt med barn hyppig eksponeres for viruset og dermed bygger opp en viss immunitet. Falsey fulgte 195 unge voksne i to vinterseonger med hjemmebesøk og testet med serologi og polymerasekjedereaksjon (PCR) (12). Ved luftveissymptomer var forekomsten av viruset 6,6 %, mens så mange som 9,5 % fikk påvist subklinisk infeksjon ved serologisk testing. De samme forfatterne fant at prevalensen av humant metapneumovirus-infeksjon hos en gruppe eldre var 1,7 %, hos hjerte- og lungesyke 2,9 % og hos sykehjemspasienter 5,4 %. Eldre og kronisk syke synes utsatt for alvorlig humant metapneumovirus-infeksjon som krever hospitalisering. Falsey fant viruset hos 6,5 % av 309 eldre og syke innlagt med respirasjonssymptomer, en forekomst i samme størrelsesorden som hos innlagte barn.

Kliniske manifestasjoner

Viruset synes å være assosiert med et bredt spektrum av kliniske manifestasjoner, fra milde øvre luftveisinfeksjoner til alvorlig luftveissykdom som krever hospitalisering og intensivbehandling. Luftveissymptomer er dominerende, men det er også rapportert om tilfeller med diaré, oppkast, utslett og konjunktivitt (2, 9, 10, 11, 15, 16). I vår studie fra 2002–03 hadde de fleste (86 %) høy feber, med en median maksimal temperatur på 39,6 °C. 28 % fikk surstofftilskudd ved innleggelsen (SaO₂ < 90 %), 6 % (tre barn) fikk intensivbehandling og mekanisk ventilasjonsstøtte. Gjennomsnittlig liggetid var tre dager (spredning 1–24 dager) og alle overlevde. I alt 82 % hadde nedre luftveisinfeksjon, de fleste i form av radiologisk verifisert pneumoni (58 %). Barn med pneumoni utviklet høy maksimal C-reaktivt pro-

tein (CRP)-verdi (median 106 mg/l). Vi kan ikke sikkert fastslå hvorvidt disse pasientene hadde en bakteriell infeksjon i tillegg. Under den pågående epidemien har vi på nytt sett påfallende mange barn med pneumoni. Pasient 1 illustrerer pneumoni ved humant metapneumovirus-infeksjon sammen med sannsynlig bakteriell luftveisinfeksjon.

Voksne med humant metapneumovirus-infeksjon har vanligvis mild forkjølelse og influensasymptomer (12). Det er rapportert to tilfeller av letal humant metapneumovirus-infeksjon. En 17 måneder gammel jente med akutt lymfoblastisk leukemi døde etter å ha gjennomgått infeksjon med to ulike stammer med ti måneders mellomrom (17). En 33 år gammel beinmargstransplantert pasient døde etter at en øvre luftveisinfeksjon utviklet seg til respirasjonssvikt (18).

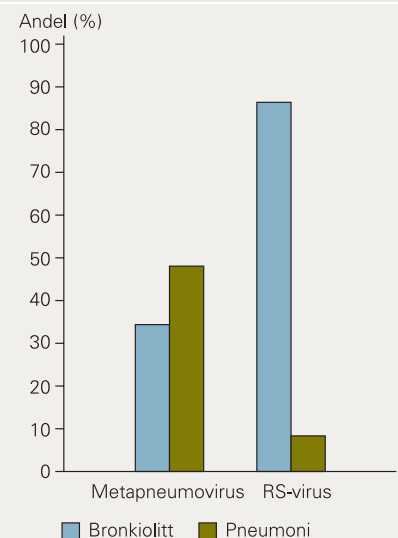
Akutt hvesing

Luftveisvirus er den viktigste årsak til akutt hvesing (bronkiolitt og astma) hos barn (4, 19). Bronkiolitt er oftest forårsaket av respiratorisk syncytialt virus, og astmaforverring utløses hyppigst av rhinovirus. Flere studier antyder en mulig sammenheng mellom humant metapneumovirus-infeksjon og akutt hvesing (2, 11, 16), men hvor stor betydning humant metapneumovirus har i denne sammenheng, er det for tidlig å si med sikkerhet. En finsk studie blant barn innlagt med akutt hvesing påviste hyppigere respiratorisk syncytialt virus (27 %), rhinovirus (25 %) og enterovirus (25 %) enn humant metapneumovirus (4 %) (19). Blant spedbarn fant man humant metapneumovirus hos 11 %, noe som tyder på at viruset kan være en hyppigere årsak til hvesing hos de yngste. Rawlings og medarbeidere fulgte småbarn med astma gjennom to år, men fant ingen sammenheng mellom humant metapneumovirus og astmaforverring (4). Vår erfaring er at viruset ikke bare fører til kortvarige obstruktive episoder hos små barn, men også alvorlig astmaforverring hos større barn (pasient 2).

Sammenlikning med respiratorisk syncytialt virus

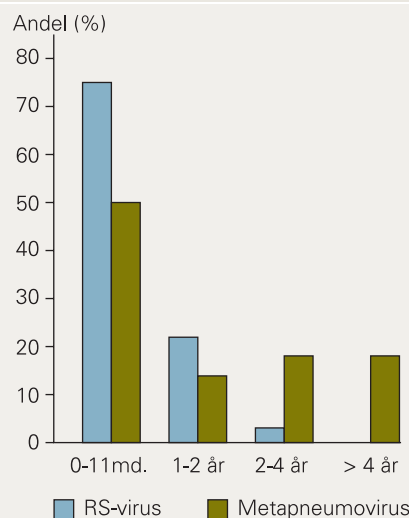
De kliniske manifestasjoner ved respiratorisk syncytialt virus og humant metapneumovirus synes å være relativt like både hos barn og voksne (3, 6, 7, 14, 20). Flere har antydnet at humant metapneumovirus-infeksjon er noe mildere enn respiratorisk syncytialt virus, og dette kan underbygges av at hospitaliseringsraten var høyere for respiratorisk syncytialt virus enn for humant metapneumovirus i en nylig publisert italiensk studie (20). Den samme studien fant imidlertid at familiene til pasienter med humant metapneumovirus hadde flere legebesøk og flere fraværsdager enn familiene til barn med respiratorisk syncytialt virus og influensavirus. Vi fant at humant metapneumovirus hyppigere enn respiratorisk syncytialt virus var assosiert med pneumoni (fig 2), høy feber og høye CRP-verdier. Barn med humant

Figur 2



Andel av barn med humant metapneumovirus og respiratorisk syncytialt virus som hadde bronkiolitt eller pneumoni ved St. Olavs Hospital fra 15. november 2002 til 14. april 2003

Figur 3



Aldersfordeling blant barn innlagt med humant metapneumovirus og respiratorisk syncytialt virus ved St. Olavs Hospital fra 15. november 2002 til 14. april 2003

metapneumovirus-infeksjon hadde en høyere gjennomsnittlig alder og en større aldersspredning enn RS-virusinfiserte (fig 3), og dette passer med andres observasjoner (6, 7, 11, 20). Det er mulig de noe ulike sykdomsbilder kan forklares av disse aldersforskjellene. Klinisk kan det være vanskelig å skille de to virusene, spesielt hos de minste. Pasient 3 illustrerer et spedbarn med humant metapneumovirus-infeksjon som utviklet en alvorlig akutt bronkiolitt som ved en klassisk RS-virusinfeksjon.

Koinfeksjon

Som del av en stor britisk studie undersøkte man 30 barn som ble respiratorbehandlet for alvorlig RS-virusinfeksjon og fant humant metapneumovirus i bronkialskylløvæsken hos 70% av dem (21). Dette tyder på at humant metapneumovirus kan øke risikoen for alvorlig RS-virusinfeksjon. Pasient 4 er et eksempel på dette. I en senere amerikansk studie fant man imidlertid ingen tilfeller av humant metapneumovirus hos 23 barn med alvorlig RS-virusinfeksjon (22). Ti barn i vår studie fikk påvist et annet luftveisvirus sammen med humant metapneumovirus. Cytomegalovirus (CMV) og humant metapneumovirus ble påvist hos seks som alle hadde pneumoni. Cytomegalovirus kan ha en immundempende virkning (23, 24), og det kan derfor tenkes at dette virus øker risikoen for alvorlig humant metapneumovirus-infeksjon.

Isolasjonsrutiner

Norske sykehus har tester og isolasjonsrutiner ved RS-virusinfeksjon. Klinisk kan humant metapneumovirus være vanskelig å skille fra respiratorisk syncytialt virus (22). Humant metapneumovirus overføres som andre luftveisvirus sannsynligvis ved luftveissmitte, og gjennomgått infeksjon synes ikke å gi persisterende immunitet (1, 8). Det finnes minst to ulike serotyper som noen ganger sirkulerer samtidig og som tilsynelatende ikke gir kryssimmunitet (17, 25). Man kan derfor risikere smittespredning ved å plassere pasienter med humant metapneumovirus-infeksjon sammen. Nosokomial smitte er beskrevet (15) og viruset kan forårsake alvorlig infeksjon og dødelig sykdom hos immunosupprimerte (17, 18). Disse forhold taler for at man i sykehus bør identifisere og isolere pasienter med humant metapneumovirus.

Kasuistikker

Pasient 1. En 21 måneder gammel tidligere frisk jente. Hun var forkjølet en uke før hun fikk akutt forverring med temperatur over 40 °C, stønnende respirasjon og generelt utslett og ble innlagt med mistanke om sepsis. Røntgen thorax viste et lite infiltrat basalt i venstre lunge og CRP var 100 mg/l. Hun ble utskrevet neste dag med pågående penicillinbehandling. Hun ble innlagt igjen fem dager senere etter at hun på nytt fikk høy feber. Røntgen thorax viste nå pleuravæske

og infiltrat i høyre lunge (fig 4). CRP var 92 mg/l. Det ble tatt nasopharynxaspirat som var positiv for humant metapneumovirus, mens hun testet negativt for andre luftveisvirus. Antigenpåvisning og serologi for *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae* og *Mycoplasma pneumoniae* var negative. Hun hadde rikelig oppvekst av betahemolytiske streptokokker gruppe A og *Streptococcus pneumoniae* i halsprøve tatt ved første innleggelse. Blodkulturer var negative. Hun ble behandlet med cefotaksim intravenøst og ble utskrevet etter fem dager med amoxicillin. Først ved kontroll tre uker senere var pleuravæsken borte og jenta helt frisk.

Pasient 2. En sju år gammel jente med asthma bronchiale som ble innlagt med økende obstruktivitet etter en forkjølelse. Ved innleggelsen var oksygenmetningen 87% og temperaturen 39,2 °C. Røntgen thorax viste uttalte bilaterale hilusnære infiltrater med atelektatisk preg og en stor atelektatisk fortetning i høyre lungetopp (fig 5). CRP var 13 mg/l. Det ble påvist humant metapneumovirus i nasopharynxaspirat. Hun testet negativt for andre luftveisvirus. På tross av hyppige inhalasjoner (adrenalin, salbutamol og budesonid) og metylprednisolon intravenøst, tilkom forverret hypoksi og økende infiltrater. Initial intravenøs penicillinbehandling ble skiftet til intravenøs erytromycin etter noen dager. Serologi for *Mycoplasma pneumoniae* var imidlertid negativ. Hun fikk oksygentilskudd i sju dager og var innlagt i 11 dager. Hun har ikke hatt akutt astmaforverring senere.

Pasient 3. En 13 uker gammel gutt født etter 29 ukers svangerskap. Etter tre dager med tungpust og dårlig matinntak ble han innlagt i lokalsykehuset. To dager senere ble han overflyttet til St. Olavs Hospital grunnet lange apnéperioder med cyanose. Han var medtatt og hadde cyanoseanfalle med oksygenmetning på 60% ved innleggelse. Røntgen thorax viste buskede perihilære tegnninger. CRP og leukocytall var innenfor normalområdet. Kapillær pCO₂ var 9,9 kPa. Nasopharynxaspirat var positiv for humant metapneumovirus. Tester for andre luftveisvirus var negative. Han fikk behandling med kontinuerlig positivt luftveistrykk (CPAP) i to døgn og var frisk ved utskrivningen til hjemmet etter fem dager.

Pasient 4. En fire år gammel gutt med arthrogryposis congenita og lungehypoplasi som inntil et år tidligere hadde vært trakeotomert grunnet trakeomalasi. Han hadde vært i full aktivitet og uten surstofftilskudd før han ble forkjølet. Etter noen dagers slapphet og hoste ble han innlagt i lokalsykehuset med økende pustebesvær, diaré og konjunktivitt. Røntgen viste perihilære fortetninger, og CRP var 86 mg/l. Han ble behandlet med intensivt inhalasjonsregime, aminofyllin intravenøst, systemiske steroider og antibiotika i form av cefaleksin.



Figur 4 Røntgen thorax av pasient 1 ved andre innleggelse. Infiltrat basalt i høyre lunge og pleuravæske på høyre side



Figur 5 Røntgen thorax av pasient 2 ved innleggelse. Uttalte bilaterale hilusnære infiltrater med atelektatisk preg og en stor atelektatisk fortetning i høyre lungetopp

Etter seks døgn hadde han alvorlig respirasjonssvikt og ble overflyttet til St. Olavs Hospital, hvor han ble respiratorbehandlet i 12 dager. Det var ingen oppvekst av bakterier fra trakeal aspirat. Nasopharynxaspirat var positiv for humant metapneumovirus, negativ for andre luftveisvirus. En høy RS-virustiter på 512 var forenlig med aktuell infeksjon. Han var i fin bedring ved overflytting til lokalsykehuset etter 24 dager.

Manuskriptet ble godkjent 4.5. 2005.

Litteratur

- van den Hoogen BG, De Jong JC, Groen J et al. A newly discovered human metapneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719–24.
- Peiris JS, Tang WH, Chan KH et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 628–33.
- Williams J, Harris P, Tollefson S et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Eng J Med* 2004; 350: 443–50.
- Rawlinson WD, Walluzaman Z, Carter IW et al. Asthma exacerbations in children associated with rhinovirus but not human metapneumovirus. *J Infect Dis* 2003; 187: 1314–8. >>>

5. Viazov S, Ratjen F, Scheidhauer R et al. High prevalence of human metapneumovirus infection in young children and genetic heterogeneity of the viral isolates. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3043–5.
6. Mullins JA, Erdman DD, Weinberg GA et al. Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 700–5.
7. McAdam AJ, Hasenbein ME, Feldman HA et al. Human metapneumovirus in children tested at a tertiary-care hospital. *J Infect Dis* 2004; 190: 20–5.
8. Ebihara T, Endo R, Kikuta H et al. Human metapneumovirus in Japanese children. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 126–32.
9. Boivin G, De Serres G, Cote S et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 634–40.
10. Maggi F, Pifferi M, Vatteroni M et al. Human metapneumovirus associated with respiratory tract infections in a 3-year study of nasal swabs from infants in Italy. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2987–91.
11. Døllner H, Risnes K, Radtke A et al. Outbreak of metapneumovirus infection in Norwegian children. *Ped Infect Dis J* 2004; 23: 436–40.
12. Falsey AR, Erdman D, Anderson LJ et al. Human metapneumovirus in young and elderly adults. *J Infect Dis* 2003; 187: 785–90.
13. MSIS-rapport nr. 51/2004. Oslo: Statens institutt for folkehelse, 2004.
14. van den Hoogen B, Doornum G, Fockens J et al. Prevalence and clinical symptoms of human metapneumovirus infection in hospitalized patients. *J Infect Dis* 2003; 188: 1571–6.
15. Esper F, Boucher D, Weibel C et al. Human metapneumovirus infection in the United States: Clinical manifestations associated with a newly emerging respiratory infection in children. *Pediatrics* 2003; 111: 1407–10.
16. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T et al. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis* 2004; 6: 1095–101.
17. Pelletier G, Dery P, Abed Y. Respiratory tract reinfection by the new human metapneumovirus in an immunocompromised child. *Emerg infect Dis* 2002; 8: 976–8.
18. Cane PA, van den Hoogen BG, Chakrabarti S et al. Human metapneumovirus in a hematopoietic stem cell recipient with fatal lower respiratory tract disease. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 309–10.
19. Jartti T, van den Hoogen B, Garofalo R et al. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet* 2002; 360: 1393–4.
20. Bosis S, Esposito S, Niesters H et al. Impact of Human metapneumovirus in childhood: Comparison with respiratory syncytial virus and influenza viruses. *J Med Virol* 2005; 75: 101–4.
21. Greensill, Namara P, Dove W et al. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 372–4.
22. Lazar I, Weibel C, Dziura J et al. Human metapneumovirus and severity of respiratory syncytial virus disease. *Emerg Infect Dis* 2004; 7: 1318–20.
23. Mocarski AS Jr. Immunomodulation by cytomegaloviruses: manipulative strategies beyond evasion. *Trends Microbiol* 2002; 10: 332–9.
24. Pass RF, Hutto C. Group day care and cytomegaloviral infections of mothers and children. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 599–605.
25. Ebihara T, Endo R, Ishiguro N et al. Early reinfection with human metapneumovirus in an infant. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5944–6.