

VIII – 6.13

Echovirus-Erkrankungen

Von S. DIEDRICH, Berlin

Nach der Einführung der Zellkulturtechnik (1949) wurden in den 1950er Jahren bei Kindern aus dem Stuhl Viren isoliert, die sich von Polioviren und Coxsackieviren unterschieden. Da diesen Viren häufig keine Krankheitsbilder zugeordnet werden konnten, wurden sie als Echoviren (= Enteric Cytopathogenic Human Orphan Viruses) bezeichnet. Echoviren sind im Gegensatz zu Coxsackieviren apathogen für neugeborene Mäuse [1].

1. Erreger

Echoviren sind sphärische, unbehüllte RNA-Viren mit einem Durchmesser von ca. 30 nm. Sie gehören neben den Polio-, Coxsackie A/B- und weiteren Entero-Viren zu der Familie der Picornaviridae, Genus Enterovirus. Die Plus-Strang-RNA ist etwa 7,5 kb lang. Entsprechend der neuen molekularen Klassifikation werden die humanen Enteroviren (HEV) in die Gruppen A–D eingeteilt [2–4]:

- Humane Enteroviren A: Coxsackie-Viren A 2–8, 10, 12, 14, 16, Enterovirus 71
- Humane Enteroviren B: Coxsackie-Virus A9, Coxsackie-Viren B1–6, Echoviren 1–7, 9, 11–21, 24–27, 29–33, Enterovirus 69 und 73
- Humane Enteroviren C: Polioviren 1–3; Coxsackie-Viren A 1, 11, 13, 15, 17–22, 24
- Humane Enteroviren D: Enterovirus 68 und 70

Die 28 aktuellen Serotypen der Echoviren gehören zur Gruppe B (HEV-B). Einige Echovirus-

serotypen wurden im Laufe der Zeit reklassifiziert [5, 6]:

- Echo 8 = Echo 1
- Echo 10 = Reovirus Typ 1
- Echo 28 = Rhinovirus 1A
- Echo 22 = Parechovirus 1
- Echo 23 = Parechovirus 2
- Echo 34 = Coxsackievirus A24

Innerhalb der Echovirusserotypen gibt es eine beträchtliche Variabilität. Die aktuell zirkulierenden Serotypen unterscheiden sich auf genomischer Ebene von den Prototypstämmen, die in den 1950–60er Jahren isoliert wurden (teilweise über 20 % auf Nukleotidebene in der proteinkodierenden Region VP1) [7, 8].

2. Einstufung des Erregers nach Biostoffverordnung

Die Echoviren sind gemäß Biostoffverordnung in die Risikogruppe 2 eingestuft.

Biologische Arbeitsstoffe der Risikogruppe 2 sind Stoffe, die eine Krankheit beim Menschen hervorrufen können und eine Gefahr für Beschäftigte darstellen können; eine Verbreitung des Stoffes in der Bevölkerung ist unwahrscheinlich; eine wirksame Vorbeugung oder Behandlung ist normalerweise möglich.

3. Vektor

Vektoren spielen bei der Echovirusinfektion keine Rolle. Der Mensch stellt das Haupterregerreservoir dar.

4. Epidemiologie

Echovirusinfektionen kommen weltweit vor. In den gemäßigten Klimazonen findet die Mehrzahl der Infektionen im Sommer statt, in wärmeren Ländern das ganze Jahr über. Unzureichende hygienische Bedingungen führen zu einem hohen Infektionsrisiko. Einige Serotypen werden jedes Jahr nachgewiesen (z.B. Echo 30) [9–14], andere Echoviren können nach einer langen, epidemiologisch unbedeutenden Zeit zum Haupterreger großer Meningitisausbrüche werden (z.B. Echo 13) [15–21].

5. Übertragungsmodus

Echoviren werden vorwiegend fäkal-oral übertragen. Kontaminierte Hände spielen bei der Übertragung die Hauptrolle. Da sich die Viren zuerst im Nasopharynx vermehren, ist in den ersten Tagen der Infektion eine aerogene Übertragung des Erregers möglich. Infizierte Personen scheiden die Erreger vor allem mit dem Stuhl und über die Schleimhäute des Nasen-Rachenraumes aus.

Echovirusinfektionen durch kontaminiertes Wasser in Schwimmbädern oder Seen werden gelegentlich beschrieben [22–24]. Auch nosokomiale Echovirusinfektionen kommen vor [25, 26].

6. Inkubationszeit und Ansteckungsfähigkeit

Die Inkubationszeit beträgt in der Regel zwei bis zehn Tage (1–30). Die Virusausscheidung im Stuhl kann gelegentlich über mehrere Wochen erfolgen, meist dauert sie jedoch nicht länger als eine Woche.

Echoviren sind hochinfektiös. Die Infektionsdosis ist nicht genau bekannt, scheint aber

gering zu sein (10–100 Viruspartikel/Gramm Stuhl).

7. Krankheitsbild

Die Infektionen mit Echoviren verlaufen meist asymptomatisch (ca. 95 %) unter Ausbildung neutralisierender Antikörper.

Echoviren sind vorwiegend im Sommer und Herbst bei Kindern anzutreffen, wo sie die primäre Ursache von fieberhaften Infekten und aseptischer Meningitis sind. Nach Eindringen in den Organismus können Echoviren praktisch jedes Organ befallen (ZNS, Verdauungstrakt, Myokard, quergestreifte Muskulatur, Respirationstrakt, Haut). Es gibt keine eindeutige Assoziation der Echovirustypen zu bestimmten Krankheitsbildern.

Bei folgenden Krankheitsbildern werden jedoch vermehrt Echoviren nachgewiesen:

- Aseptische Meningitis: alle Serotypen (insbesondere Echo 3, 6, 7, 9, 13, 30)
- Enzephalitis, Ataxie, Guillain-Barré-Syndrom: Echo 2, 6, 9, 19 (3, 4, 7, 11, 14, 18)
- Exantheme (maculopapulöse nichtjuckende Exantheme, die einem anfänglich unklaren fieberhaften Infekt folgen und von einer Pharyngitis begleitet werden können): Echo 2, 4, 6, 9, 11, 16, 18
- Respirationstraktinfekte (u.a. Sommergrippe): Echo 1–4, 6, 7, 9, 11, 16, 19, 20, 25
- Konjunktivitis: Echo 7, 11
- Myalgie: Echo 1, 6, 9
- Myokarditis: Echo 1, 6, 9, 19
- Transverse Myelitis: Echo 5, 18, 30 [27–29]
- Hand-Fuß-Mund-Erkrankung (selten): Echo 11 [30]
- Hepatitis (selten): Echo 4, 9, 14
- Uveitis (selten): Echo 11, 19 [31, 32]
- Diarrhoe: alle Serotypen
- Neonatale Infektionen (Gefährdung durch nosokomiale Infektionen, die zu einer generalisierten Erkrankung mit Sepsis, akuter Myokarditis oder Perikarditis sowie Enzephalitis führen können): Echo 7, 11 [33–35]

- Amyotrophe Lateralsklerose (ALS): Beteiligung von Echoviren (insbesondere Echo 7) wird kontrovers diskutiert, ist jedoch nicht bewiesen [36]

8. Differenzialdiagnose

Da Echoviren ähnliche Krankheitsbilder wie die anderen Enteroviren hervorrufen, sollten im Rahmen der Differenzialdiagnostik insbesondere Infektionen durch Coxsackieviren in Betracht gezogen werden. Zur Differenzierung von viralen Meningitiden ist eine schnelle Abgrenzung von anderen neurotrophen Viren wegen möglicher therapeutischer Konsequenzen notwendig (Herpes simplex Viren).

9. Labordiagnostik

Der Erregernachweis erfolgt mittels Virusanzucht in Zellkultur (besonders geeignet sind RD-, CaCo-, BGM-, Vero-Zellen) mit anschließender Typisierung im Neutralisationstest unter Verwendung monospezifischer oder gepoolter Antiseren (LBM- oder RIVM-Serumpools). Einige Serotypen lassen sich schlecht kultivieren (u.a. wegen möglicher Aggregation der Viruspartikel, z.B. Echo 4). Manche aktuell zirkulierenden Serotypen sind schwer typisierbar, weil sie mit den Immunsereen, die gegen die alten Prototypstämme hergestellt wurden, schlechter reagieren (z.B. Echo 18) [37].

Der Virusgenomnachweis mit molekularen Methoden (z.B. RT-PCR) aus Stuhl, Liquor oder Rachenspülwasser entwickelt sich derzeit zum Goldstandard der Enterovirusdiagnostik. Die Serotypbestimmung durch Sequenzierung in der proteinkodierenden Region VP1 liefert valide Daten, wird aber nur in Speziallaboren durchgeführt [38, 39].

Serologische Nachweismethoden spielen eine untergeordnete Rolle, insbesondere hat

der Nachweis von Antikörpern in einem Einzelerum wegen der hohen Durchseuchung der Bevölkerung keinen diagnostischen Wert. Nur ein mindestens vierfacher Titeranstieg im Serumpaar kann aussagekräftig sein (1. Serum aus den ersten Tagen der Akutphase, 2. Serum nach ca. 2–4 Wochen). Die Bestimmung virusspezifischer IgM-Antikörper im ELISA zum serologischen Nachweis einer frischen Infektion ist ebenfalls möglich.

Weitere Details: → *Kapitel VIII – 6.8 Coxsackieviren*

10. Behandlung

Spezifische Maßnahmen zur Therapie stehen nicht zur Verfügung. Daher steht nach wie vor die symptomatische Behandlung im Vordergrund. Das nicht zugelassene Virostatikum Pleconaril wird teilweise mit Erfolg eingesetzt [40, 41].

11. Gesetzliche Regelungen

Sporadische Echovirusnachweise sind derzeit nach § 6, 7 IfSG nicht meldepflichtig. Bei Krankheitsausbrüchen muss jedoch eine Meldung entsprechend den Vorgaben des IfSG erfolgen.

12. Bedeutung als Berufskrankheit

Echovirusinfektionen spielen als Berufserkrankung keine Rolle.

13. Schutzimpfung

Eine aktive Immunisierung gegen Echovirusinfektionen ist nicht verfügbar.

14. Amtliche Impfempfehlungen

Keine.

15. Weitere Prophylaxemaßnahmen

Nosokomiale Echovirusinfektionen können von klinischem Personal durch Vernachlässigung der üblichen Hygiene übertragen werden. Wegen der teilweise fulminanten Verläufe sind Infektionen mit Echoviren auf Neugeborenenstationen besonders gefährlich.

Literatur

- [1] Melnick, J.L.: My role in the discovery and classification of the enteroviruses. *Annu.Rev.Microbiol.* 50, 1–24 (1996)
- [2] Pringle, C.R.: Virus taxonomy at the XIth International Congress of Virology, Sydney, Australia, 1999. *Arch.Virol.* 144, 2065–2070 (1999)
- [3] Huttunen, P., Santti, J., Pulli, T., Hyypia, T.: The major echovirus group is genetically coherent and related to coxsackie B viruses. *J.Gen.Virol.* 77, 715–725 (1996)
- [4] Oberste, M.S., Schnurr, D., Maher, K., al-Busaidy, S., Pallansch, M.A.: Molecular identification of new picornaviruses and characterization of a proposed enterovirus 73 serotype. *J.Gen.Virol.* 82, 409–416 (2001)
- [5] Oberste, M.S., Maher, K., Pallansch, M.A.: Complete sequence of echovirus 23 and its relationship to echovirus 22 and other human enteroviruses. *Virus.Res.* 56, 217–223 (1998)
- [6] Stanway, G., Joki-Korpela, P., Hyypia, T.: Human parechoviruses – biology and clinical significance. *Rev.Med.Virol.* 10, 57–69 (2000)
- [7] Kunkel, U., Diedrich, S., Schreier, E.: Molecular typing of echovirus serotype 4 isolates. *VirusRes.* 80, 87–92 (2001)
- [8] Kunkel, U., Schreier, E.: Genetic variability within the VP1 coding region of echovirus type 30 isolates. *Arch.Virol.* 145, 1455–1464 (2000)
- [9] Oberste, M.S., Maher, K., Kennett, M.L., Campbell, J.J., Carpenter, M.S., Schnurr, D. et al.: Molecular epidemiology and genetic diversity of echovirus type 30 (E30): genotypes correlate with temporal dynamics of E30 isolation. *J.Clin.Microbiol.* 37, 3928–3933 (1999)
- [10] Vieth, U.C., Kunzelmann, M., Diedrich, S., Timm, H., Ammon, A., Lyytikäinen, O. et al.: An echovirus 30 outbreak with a high meningitis attack rate among children and household members at four day-care centers. *Eur.J.Epidemiol.* 15, 655–658 (1999)
- [11] Diedrich, S., Timm, H., Vieth, U.C., Schreier, E., Kunzelmann, M.: Meningitisausbruch, hervorgerufen durch Echovirus 30. *Muench.Med.Wschr.* 139, 26–28 (1997)
- [12] Viral meningitis in England and Wales associated with an increase of echovirus type 30. *Commun.Dis.Rep.* 11, 2–3 (2002)
- [13] Reintjes, R., Vieth, U.C., Lyytikäinen, O., Timm, H., Schreier, E., Petersen, L.: Community-wide outbreak of enteroviral illness due to echovirus 30: Results from a cross-sectional survey and a case-control study. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 18, 104–108 (1999)
- [14] Outbreaks of aseptic meningitis associated with echoviruses 9 and 30 and preliminary surveillance reports on enterovirus activity – United States, 2003. *MMWR* 52, 761–764 (2003)
- [15] Viral meningitis associated with increase in echovirus type 13. *Commun.Dis.Rep.* 10, 277–280 (2000)
- [16] Echovirus Type 13 – United States 2001. *MMWR* 50, 777–780 (2001)
- [17] Diedrich, S., Schreier, E.: Aseptic meningitis in Germany associated with echovirus type 13. *BMC Infect.Dis.* 1, 14 (2001)
- [18] Keino, M., Kanno, M., Hirasawa, K., Watari, T., Mikawa, M., Saito, K. et al.: Isolation of echovirus type 13 from patients of aseptic meningitis. *Jpn.J.Infect.Dis.* 54, 249–250 (2001)

- [19] Kirschke, D.L., Jones, T.F., Buckingham, S.C., Craig, A.S., Schaffner, W.: Outbreak of aseptic meningitis associated with echovirus 13. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 21, 1034–1038 (2002)
- [20] Mullins, J.A., Khetsuriani, N., Nix, W.A., Oberste, M.S., LaMonte, A., Kilpatrick, D.R. et al.: Emergence of echovirus type 13 as a prominent enterovirus. *Clin.Infect.Dis.* 38, 70–77 (2004)
- [21] Narkeviciute, I., Vaiciuniene, D.: Outbreak of echovirus 13 infection among Lithuanian children. *Clin.Microbiol.Infect.* 10, 1023–1025 (2004)
- [22] Kee, F., McElroy, G., Stewart, D., Coyle, D., Watson, J.: A community outbreak of echovirus infection associated with an outdoor swimming pool. *J.PublicHealth.Med.* 16, 145–148 (1994)
- [23] Hauri, A.M., Schimmelpennig, M., Walter-Domes, M., Letz, A., Diedrich, S., Lopez-Pila, J. et al.: An outbreak of viral meningitis associated with a public swimming pond. *Epidemiol.Infect.* 133, 291–298 (2005)
- [24] Faustini, A., Fano, V., Muscillo, M., Zaniratti, S., La, R.G., Tribuzi, L. et al.: An outbreak of aseptic meningitis due to echovirus 30 associated with attending school and swimming in pools. *Int.J.Infect. Dis.* 10, 291–297 (2006)
- [25] Bailly, J.L., Beguet, A., Chambon, M., Henquell, C., Peigue-Lafeuille, H.: Nosocomial transmission of echovirus 30: molecular evidence by phylogenetic analysis of the VP1 encoding sequence. *J.Clin.Microbiol.* 38, 2889–2892 (2000)
- [26] Takami, T., Kawashima, H., Takei, Y., Miyajima, T., Mori, T., Nakayama, T. et al.: Usefulness of nested PCR and sequence analysis in a nosocomial outbreak of neonatal enterovirus infection. *J.Clin.Virol.* 11, 67–75 (1998)
- [27] Barak, Y., Schwartz, J.F.: Acute transverse myelitis associated with ECHO type 5 infection. *Am.J.Dis.Child* 142, 128 (1988)
- [28] Takahashi, S., Miyamoto, A., Oki, J., Azuma, H., Okuno, A.: Acute transverse myelitis caused by ECHO virus type 18 infection. *Eur.J.Pediatr.* 154, 378–380 (1995)
- [29] Unay, B., Kendirli, T., Meral, C., Ibrahimaydin, H., Gumus, I., Ozkaya, E. et al.: Transverse myelitis due to echovirus type 30. *Acta.Paediatr.* 94, 1863–1864 (2005)
- [30] Apisarnthanarak, A., Kitphati, R., Pongsuwann, Y., Tacharoenueng, R., Mundy, L.M.: Echovirus type 11: outbreak of hand-foot-and-mouth disease in a Thai hospital nursery. *Clin.Infect.Dis.* 41, 1361–1362 (2005)
- [31] Lukashev, A.N., Lashkevich, V.A., Koroleva, G.A., Karganova, G.G.: Phylogenetic and serological characterization of echovirus 11 and echovirus 19 strains causing uveitis. *Arch.Virol.* 147, 131–142 (2002)
- [32] Lashkevich, V.A., Koroleva, G.A., Lukashev, A.N., Denisova, E.V., Katargina, L.A., Khoroshilova-Maslova, I.P.: [Acute enterovirus uveitis in infants]. *Vopr.Virusol.* 50 (2005) 36–45.
- [33] Rentz, A.C., Libbey, J.E., Fujinami, R.S., Whitby, F.G., Byington, C.L.: Investigation of treatment failure in neonatal echovirus 7 infection. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 25, 259–262 (2006)
- [34] Willems, A., Benne, C.A., Timmer, A., Bergman, K.A.: Fatal illness associated with pulmonary hypertension in a neonate caused by intrauterine echovirus 11 infection. *Am.J.Perinatol.* 23, 59–61 (2006)
- [35] Chen, J.H., Chiu, N.C., Chang, J.H., Huang, F.Y., Wu, K.B., Lin, T.L.: A neonatal echovirus 11 outbreak in an obstetric clinic. *J.Microbiol.Immunol.Infect.* 38, 332–337 (2005)
- [36] Walker, M.P., Schlaberg, R., Hays, A.P., Bowser, R., Lipkin, W.I.: Absence of echovirus sequences in brain and spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Ann.Neurol.* 49, 249–253 (2001)
- [37] Bendig, J., Earl, P.: The Lim Benyesh-Melnick antiserum pools for serotyping human enterovirus cell culture isolates—still useful, but may fail to identify current strains of echovirus 18. *J.Virol.Methods* 127, 96–99 (2005)
- [38] Oberste, M.S., Maher, K., Kilpatrick, D.R., Flemister, M.R., Brown, B.A., Pallansch, M.A.: Typing of human enteroviruses by partial sequencing of VP1. *J.Clin.Microbiol.* 37, 1288–1293 (1999)
- [39] Norder, H., Bjerregaard, L., Magnus, L.O.: Homotypic echoviruses share aminoterminal VP1 sequence homology applicable for typing. *J.Med.Virol.* 63, 35–44 (2001)
- [40] Aradottir, E., Alonso, E.M., Shulman, S.T.: Severe neonatal enteroviral hepatitis treated with pleconaril. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 20, 457–459 (2001)
- [41] Barnard, D.L.: Current status of anti-picornavirus therapies. *Curr.Pharm. Des.* 12, 1379–1390 (2006)

Echoviren – ÜBERBLICK

- 1. Erreger:** Einzelstrang-RNA Virus, Familie der Picornaviridae, Genus Enterovirus, 28 Serotypen.
- 2. Einstufung nach Biostoffverordnung:** Risikogruppe 2.
- 3. Vektor:** Keine Bedeutung.
- 4. Epidemiologie:** Weltweite Verbreitung, Sommermonate, am häufigsten im Kindesalter.
- 5. Übertragungsmodus:** Fäkal oral, aerogen.
- 6. Inkubationszeit und Ansteckungsfähigkeit:** 2–10 Tage, hochinfektiös, geringe Infektionsdosis.
- 7. Krankheitsbild:** Verschiedene klinische Bilder (aseptische Meningitis/Enzephalitis, Sommergrippe, Exantheme).
- 8. Differenzialdiagnose:** Infektionen durch Coxsackieviren, Abgrenzung von HSV-Infektionen.
- 9. Labordiagnostik:** RT-PCR, Virusisolierung mit anschließender Typisierung (Neutralisationstest).
- 10. Behandlung:** Symptomatisch.
- 11. Gesetzliche Regelungen:** Keine Meldepflicht sporadischer Erkrankungen oder des Virusnachweises nach IfSG.
- 12. Bedeutung als Berufskrankheit:** Keine.
- 13. Schutzimpfung:** Nicht verfügbar.
- 14. Amtliche Impfpfehlungen:** Keine.
- 15. Weitere Prophylaxemaßnahmen:** Händehygiene.

Praktische Hinweise

Auskünfte erteilt das Nationale Referenzzentrum für Poliomyelitis und Enteroviren am Robert Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin. Ansprechpartner: Fr. Dr. med. Sabine Diedrich, Tel.: 01 88 87 54/23 78, Fax: –26 17, E-Mail: diedrichs@rki.de oder Dr. E. Schreier, Tel.: 01 88 87 54/23 79, Fax: –26 17, E-Mail: schreiere@rki.de. Siehe auch Ratgeber Infektionskrankheiten/Enteroviren unter <http://www.rki.de>.