

Kokoppevirus: en relevant ætiologi i Danmark?

Seniorforsker Laurids Siig Christensen & professor Allan K. Hornsleth

Danmarks Fødevareforskning, Afdeling for Virologi, Lindholm, og H:S Rigshospitalet, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling

Kokoppevirus (*cowpoxvirus*) tilhører genus *Orthopoxvirus* inden for familien *Poxviridae*. Det indtog en betydelig plads i virologiens og vaccinologiens historie, da immuniteten imod variola, som malkepiger åbenbart havde erhvervet efter en kokoppeinfektion, ledte *Edward Jenner* på sporet af vaccinationsprincippet [1]. Navnet til trods er det egentlige værtsdyr for kokoppevirus ikke kvæg, men efter alt at dømme gnavere såsom mus og rotter, hvorfra infektionen kan overføres til en lang række dyrearter og mennesker. Kokopper hos mennesker blev i Europa i fordums tid forbundet med kontakt til inficerede køer, men med fundet af kokopper hos katte [2] blev det endeligt klarlagt, at den hyppigste smittevej var eksponering direkte for gnavere eller for kontaminerede/smittede katte. Koppeinfektioner hos katte forekommer med en incidens, som kan variere meget fra egn til egn, og skyldes kokoppevirus erhvervet fra kattens byttedyr. Et andet medlem af *Orthopoxvirus*, *Ectromelia*, inficerer ligeledes gnavere og forekommer bl.a. i forsøgspopulationer af mus og rotter, men dets forekomst er begrænset til gnavere [3].

Et tilfælde af infektion med kokoppevirus er netop for første gang rapporteret i Danmark hos en 13-årig dreng [4].

Klinik

Symptomerne ved infektion med kokoppevirus er lokaliseret til indgangsporte igennem huden og begynder som solitære makulopapuløse eruptioner, der udvikler sig til vesikler og dernæst eventuelt hæmorrhagiske ulcera med senere udtalt skorpedannelse. Autoinokulation kan øge antallet af afficerede hudområder. Hudaffektionen er ofte meget smertefuld og ledsaget af lymfadenitis og feber. Der er rapporteret om enkelte dødsfald, i et tilfælde formentlig grundet en samtidig medikamentel immunsuppression [5], og et fåtal af svære tilfælde af konjunktivitis efter autoinokulation.

Differentialdiagnoser

Artsbeslægtede differentialdiagnoser til kokoppevirus i Danmark er bovin papulær stomatitis-virus og pseudokokoppevirus (*Milkers nodule virus*) samt orf-virus, som alle tilhører genus *Parapoxvirus*. De naturlige værtsdyrearter for disse virus er henholdsvis kreaturer og får. *Parapoxvirus* har en erkendt udbredelse hos kvæg og får i Danmark og optræder hos mennesker, der er beskæftiget ved kvægbrug og fåreavl, som en

erhvervsbetinget, forbigående lidelse, generelt kendetegnet ved blåviolette, faste, granulomatøse noduli – oftest begrænset til hænderne. Andre mulige differentialdiagnoser til kokopper er herpes simplex-virus-infektion, varicella zoster-virus-infektion og en række bakterielle hudinfektioner såsom impetigo contagiosa.

Et andet zoonotisk medlem af genus *Orthopoxvirus* er *monkeypoxvirus* (abekoppevirus), som kan give anledning til symptomer, der ligner symptomerne ved variola, og som grundet en mortalitet på 15% ofte er fremhævet som et muligt bioterrorredskab. Udbredelsen af *monkeypoxvirus*, hvis naturlige værtsdyr ligeledes formodes at være gnavere, var tidligere begrænset til skovområderne i Vest- og Centralafrika, hvor det vides lejlighedsvis at blive overført til mennesker ved tæt kontakt til aber eller tilberedning og fortæring af *bush-meat* (abekød). Spredning fra menneske til menneske sker sjældent. Efter import fra Ghana i april 2003 af en ladning dyr, heriblandt egern og gambianske kæmperotter, til en dyrehandel i Texas, gav virus, indledningsvis via tamme præriehunde, anledning til en sådan spredning, at den nu kan frygtes at være etableret i den vilde fauna på det nordamerikanske kontinent [6]. Fra tamme præriehunde og gnavere holdt som kæledyr er infektionen efter introduktionen til USA i flere tilfælde rapporteret overført til mennesker.

Behandling

Der foreligger ikke et registreret middel til behandling af infektion med kokoppevirus. Stoffet Cidofovir (1-[(S)-3-hydroxy-2-(phosphonomethoxy)propyl]cytosin) hæmmer de virale DNA-polymeraser og dermed multiplikation af en lang række forskellige DNA-virus, såvel in vitro som i dyreforsøg [7]. Stoffet hæmmer også i udtalt grad kokoppevirus i dyreforsøg, og det er foreslået registreret til brug til mennesker ved passende indikation.

Diskussion

Af stamtræet i **Figur 1** fremgår det, at den genetiske diversitet (genetiske afstande læses som summen af de horisontale grene) i kokoppevirus er meget større end i henholdsvis variolavirus og monkeypoxvirus. Det tages som udtryk for, at de to sidstnævnte arter er udviklet ved separate værtsspring fra de globalt udbredte kokoppevirus for relativ kort tid siden. Således antages det, at variolavirus opstod for ca. 5.000 år siden [3].

Det fremgår desuden af stamtræet, at vacciniavirus, som i næsten to århundreder formodedes at være et isolat af kokoppevirus, har en så betydelig genetisk afstand til gruppen af kokoppevirus, at den må regnes for at være en underart. Den grupperes sammen med buffalopoxvirus, hvortil hører koppe-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

virus isoleret fra bøfler og hellige køer i Indien. Snarere end at være kilden til *Edward Jenners* vaccinia formodes forekomst af disse virus i Indien at være et resultat af en spredning som følge af vaccination, således som det også er set i andre egne af

verden [3]. Oprindelsen af *Edward Jenners* vaccinia fortaber sig således i det ikkepublicerede uvisse. I gruppen med vaccinia-virus findes også kamelkoppevirus (ikke vist), hvis værtsspektrum antages at være begrænset til kameler [3].

Det nære slægtskab imellem arter inden for genus *Orthopoxvirus* betyder, at vaccination med vacciniavirus giver immunitet også mod kokoppevirus – og ligeledes mod *monkeypoxvirus*. Med ophør af koppevaccinationen øges den ikke-immune befolkningsgruppe imidlertid hastigt, og tilfælde af kokoppevirusinfektioner hos mennesker er blevet rapporteret med øget hyppighed fra en række lande i Centraleuropa og England – overvejende hos børn [9]. Kokopper er diagnosticeret hos mennesker i Norge [6] og Sverige [10]. Udbredelsen af kokoppevirus i Danmark er ukendt, men infektionen kan – eventuelt på grund af en manglende opmærksomhed og de mange mulige differentialdiagnoser – have en vis udbredelse. Faren for et potentielt værtsspring for en zoonotisk eller *emerging species* af *Orthopoxvirus* betyder, at øget opmærksomhed bør rettes mod kokoppevirus og beslægtede infektioner. De potentielt alvorlige følger af sådanne infektioner samt eventuelle behandlingsmulighed understreger blot yderligere dette behov.

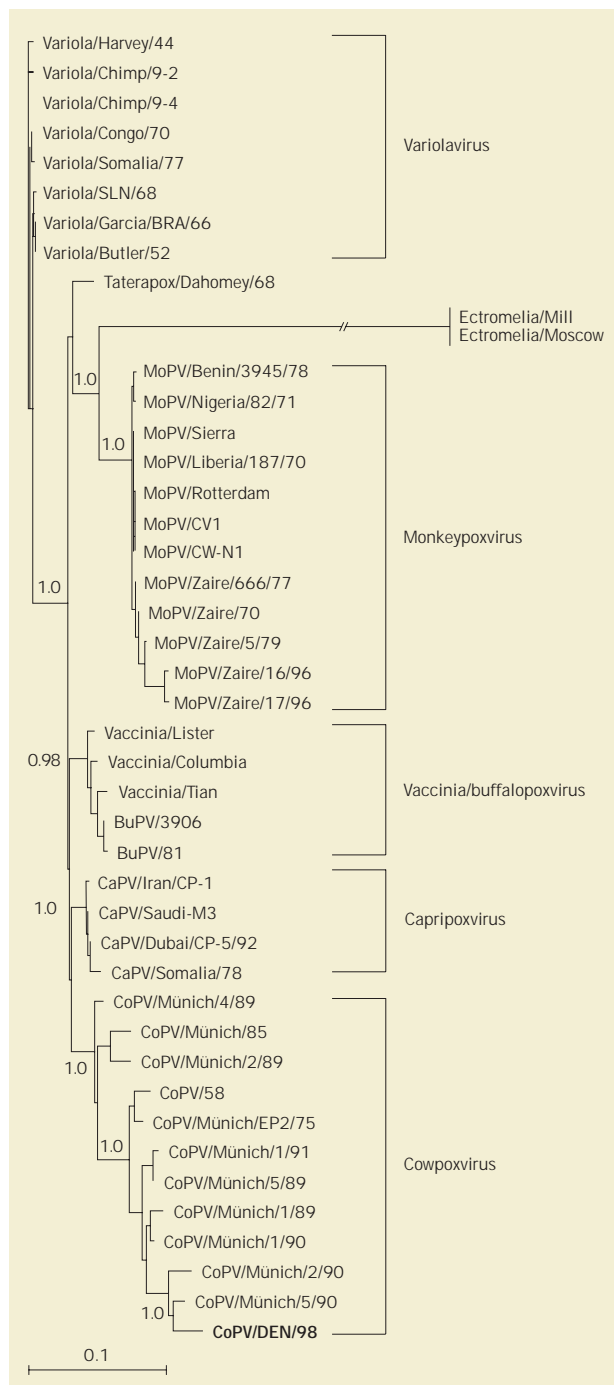
Korrespondance: Laurids Siig Christensen, Danmarks Fødevareforskning, Afdeling for Virologi, Lindholm, DK-4771 Kalvehave. E-mail: lsi@dfvf.dk

Antaget: 4. november 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Jenner E. An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae, a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of cow pox. I: Camac LNB, ed. Classics of medicine and surgery. New York: Dover, 1959:213-40.
- Marennikowa SS, Maltseva NM, Korneeva VI et al. Outbreak of pox diseases among carnivora (felidae) and edentata. J Inf Dis 1979;135:358.
- Fenner F. Poxviruses. I: Fields BN, Knipe DM, Howley PM et al, eds. Virology 1996:1013-44.
- Christensen LS, Nielsen EB, Nowicki J et al. Påvisning af kokoppevirus (cowpoxvirus) i Danmark. Ugeskr Læger 2005;167:1646-7.
- Baxby D, Bennett M, Getty B. Human cowpox 1969-93: a review based on 54 cases. Br J Dermatol 1994;131:598-607.
- Di Giulio DB, Eckburg PB. Human monkeypox: an emerging zoonosis. Lancet Infectious Dis 2004;4:15-25.
- De Clercq E. Clinical potential of acyclic nucleoside phosphanates cidofovir, adefovir and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. Clin Microbiol Rev 2003;16:569-96.
- Tryland M, Sandvik T, Hansen H et al. Characteristics of four cowpoxvirus isolates from Norway and Sweden. APMIS 1998;106:623-35.
- Cronqvist J, Ekdal K, Kjartansdottir A et al. Cowpox – en kattsjuka hos människa. Läkartidningen 1991;88:2605-6.
- Page RDM. Treeview: an application to display phylogenetic trees on personal computers. Comput Appl Biosci 1996;12:357-8.



Figur 1. Dendrogram, der viser den fylogenetiske gruppering af medlemmer af genus *Orthopoxvirus*. Inkluderet er sekvensen (1.258 bp) for virus fra det jf. [4] i Danmark rapporterede tilfælde, betegnet CoPV/DEN/98. Sammenligningen er baseret på de i litteraturen anvendte sekvenser af genet for *cytokin response modifier B* (crmB). Sammenligningen blev foretaget med ClustalX (Gibson T, Higgins D, Thompson J, EMBL, Heidelberg, Germany, maj 1994) ved anvendelse af default-parametre, og dendrogrammet blev gjort visuelt aflæseligt med TREEVIEW [8] version 25, november 1998. Pålideligheden af forgreninger i de væsentlige grupperinger er angivet som *bootstrap*-værdier.