



## Gastrenterite aguda por rotavírus e norovírus num serviço de urgência pediátrica

Cândida Cancelinha<sup>1</sup>, Marjo Salminen<sup>2</sup>, Robin Marlow<sup>3</sup>, Patrícia Silva<sup>1</sup>, Joana Marinho<sup>1</sup>, Leena Puustinen<sup>2</sup>, Adam Finn<sup>3</sup>, Luís Januário<sup>1</sup>, Fernanda Rodrigues<sup>1,4</sup>

1. Serviço de Urgência e Unidade de Infeciologia, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
2. University of Tampere Medical School, Tampere, Finland
3. Schools of Clinical Sciences & Cellular & Molecular Medicine, University of Bristol, UK
4. Centro de Investigação e Formação Clínica, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

### Resumo

**Introdução:** Rotavírus (RV) e norovírus (NoV) são descritos como causa importante de gastroenterite aguda (GEA) na criança, os últimos particularmente em surtos. Os dados nacionais sobre NoV são escassos. Este estudo pretende determinar o papel destes vírus na etiologia da GEA num Serviço de Urgência (SU) pediátrico.

**Material e métodos:** Estudo prospectivo dos casos de GEA observados entre janeiro e maio de 2009 num SU pediátrico de um hospital nível III, com recolha de dados demográficos e clínicos. Foi efetuada pesquisa de NoV, sapovírus, RV, adenovírus, *Campylobacter jejuni*, *Shigella*, *Yersinia* e *Salmonella* spp nas fezes.

**Resultados:** Das 1071 crianças com idade <13 anos com GEA observadas neste período, obteve-se amostra de fezes em 371 (43%), constituindo a população do estudo. Foram identificados um ou mais agentes etiológicos em 179 dos 371 casos (48%), maioritariamente RV (89/371, 24%) e NoV (49/371, 13%). Os genótipos de NoV mais frequentes foram GII.4 e GII.7. Verificou-se co-infecção em 8% dos casos. Os NoV foram mais frequentes nos dois primeiros anos de vida, com febre e vômitos presentes em cerca de metade dos casos. A maioria das infeções ocorreu de forma esporádica.

**Discussão:** Os NoV foram o segundo agente mais frequentemente identificado na GEA observada num SU pediátrico no período de inverno-primavera, após RV. Estes dois vírus foram responsáveis por 34% das GEA neste período. A utilização de uma vacina eficaz contra NoV, combinada com a implementação eficaz das vacinas disponíveis para RV, poderá ter um impacto significativo na GEA pediátrica do inverno-primavera em Portugal.

**Palavras-chave:** norovírus, rotavírus, gastroenterite aguda, criança

*Acta Paediatr Port* 2013;44(4):143-7

### Rotavirus and norovirus acute gastroenteritis presenting to a paediatric emergency service

#### Abstract

**Background:** Rotavirus (RV) and norovirus (NoV) are important causes of acute gastroenteritis (AG) in children, the latter particularly in outbreaks. Data on NoV infection in Portugal are very scarce. This study aimed to determine the role of these viruses in the aetiology of AG in children seen in a paediatric Emergency Service (PES).

**Methods:** Prospective study including all cases of AG, observed from January to May 2009 in a PES of a tertiary hospital. Demographic and clinical data were registered. Stools were tested for NoV, sapovirus, RV, adenovirus, *Campylobacter jejuni*, *Shigella*, *Yersinia* and *Salmonella* spp.

**Results:** A total of 1071 children under 13 years of age with AG were observed of whom 371 (35%) had a stool sample available. One or more pathogens were identified in 179 cases (48%), mainly RV (89/371, 24%) and NoV (49/371, 13%). The main NoV genotypes were GII.4 and GII.7. Coinfection occurred in 8% of the cases. NoV infection mainly affected children under two years of age and fever and vomiting were present in half of them. The majority were sporadic infections.

**Discussion:** NoV was the second most frequent pathogen causing AG in a PES in the winter-spring season, following RV. These two viruses were responsible for 34% of AG in the period. Addition of an effective NoV vaccine, combined with effective implementation of existing RV vaccines, has the potential to make a very substantial impact on paediatric AG in the winter-spring in Portugal.

**Recebido:** 11.09.2013

**Aceite:** 22.10.2013

#### Correspondência:

Cândida Cancelinha  
Serviço de Urgência e Unidade de Infeciologia  
Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
Av. Afonso Romão, Alto da Baleia, 3000-602 Coimbra, Portugal  
candidacancelinha@gmail.com

**Key words:** norovirus, rotavirus, acute gastroenteritis, children

Acta Pediatr Port 2013;44(4):143-7

### Introdução

A gastroenterite aguda (GEA) é uma patologia muito frequente em idade pediátrica e causa importante de morbilidade, sendo a etiologia vírica a mais frequente<sup>1-3</sup>. Dentro deste grupo, o rotavírus (RV) tem constituído o agente etiológico predominante<sup>4-6</sup>. Contudo, nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado a importância dos calicivírus humanos, incluindo norovírus (NoV) e sapovírus, sobretudo em surtos de GEA, tanto em crianças como em adultos<sup>5,7-9</sup>. A infeção em doentes hospitalizados pode ser ainda mais grave<sup>8</sup>. Estima-se que o seu papel pode aumentar proporcionalmente com a redução da GEA causada por RV, no contexto da utilização crescente da vacina<sup>7,10</sup>. Um estudo finlandês recente demonstrou que, após dois anos de vacinação universal contra RV, o NoV se tornou o principal agente de GEA, mas sem alteração na sua incidência global<sup>11</sup>. Apesar dos dados de países em desenvolvimento serem escassos, os NoV parecem assumir nestes um papel igualmente importante<sup>12</sup>.

Os dados nacionais sobre calicivírus humanos como agente etiológico de GEA em Portugal são escassos. Castro *et al.* descreveram o primeiro surto de GEA por NoV em 2004, numa escola do norte do país<sup>13</sup>. Em 2008, outro surto de GEA foi reportado num jantar de estudantes no Porto, documentando-se a sua transmissão através de alimentos e do contacto interpessoal<sup>14</sup>. Em ambos os estudos o genótipo isolado foi GII.4.

As vacinas contra RV estão disponíveis desde 2006 em Portugal, no mercado privado, não incluídas no Programa Nacional de Vacinação. Um programa de vigilância iniciado na mesma altura na região Centro do país, incluindo crianças com idade inferior a 36 meses com GEA, mostrou um papel importante do RV como agente desta infeção, oscilando entre 49% (2006) e 25,7% (2009) dos casos de GEA observados anualmente no inverno-primavera num Serviço de Urgência (SU) pediátrico. Apesar de variações anuais importantes, os genótipos G1P[8] e G9P[8] predominaram claramente<sup>15</sup>. Os países que introduziram a vacina contra RV nos seus programas de vacinação relatam importantes reduções desta doença<sup>11,16,17</sup>.

Uma vacina contra NoV está em fase de desenvolvimento. Um estudo mostrou que uma vacina bivalente composta por partículas de NoV (GI.1 e GII.4), era globalmente bem tolerada e imunogénica<sup>18</sup>.

Este estudo teve como objetivos determinar o papel do RV e NoV na etiologia de GEA num SU pediátrico na região Centro de Portugal e comparar as manifestações clínicas com as de outros agentes microbiológicos identificados neste grupo de doentes.

### Materiais e métodos

Este estudo foi efetuado no SU de um hospital pediátrico nível III, mas que presta também nível de assistência primário e secundário. A sua área de abrangência compreende uma população de cerca de 330000 crianças e adolescentes dos 0 aos 14 anos de idade (Instituto Nacional de Estatística 2009 – <http://www.ine.pt>).

Integrado num projecto de vigilância epidemiológica de GEA por RV nesta comunidade<sup>15</sup>, entre 1 de Janeiro e 15 de Maio de 2009, foi realizado um estudo prospetivo incluindo crianças e adolescentes com idade inferior a 13 anos, observados no SU com GEA. Esta foi definida como a presença de três ou mais dejeções líquidas ou de consistência mais mole que o habitual num período de 24 horas, acompanhadas ou não por febre ou vómitos. Se a criança fosse admitida em Unidade de Internamento de Curta Duração a amostra de fezes era colhida nas primeiras 48 horas de internamento. Nos casos em que a criança tivesse mais que uma observação no SU por GEA, considerava-se novo episódio se tivesse um intervalo livre de sintomas superior a catorze dias. Foram excluídas as crianças em que a obtenção da amostra de fezes não foi possível.

Foram recolhidos dados demográficos e clínicos, através do preenchimento de um questionário que incluía data de admissão, idade, género, características das fezes, presença de febre (temperatura axilar  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), presença de vómitos e sinais desidratação, necessidade de internamento e fluidoterapia endovenosa e evolução clínica. Registou-se, ainda, a existência ou não de contexto familiar ou escolar de GEA.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar e em todos os casos foi obtido consentimento informado escrito dos pais ou representante legal da criança/adolescente.

Utilizaram-se os seguintes métodos microbiológicos:

- Métodos convencionais de coprocultura para *Campylobacter jejuni/coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. e *Yersinia* spp.
- NoV e sapovírus foram identificados como descrito previamente, utilizando técnicas de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR)<sup>19,20</sup>.
- Pesquisa de RV e adenovírus por métodos rápidos de imonocromatografia (Vikia® Biomerieux, France).

### Resultados

Durante o período de estudo foram observadas 1071 crianças com GEA (5% de um total de 23014 admissões no mesmo período). Em 371 foi obtida amostra de fezes, 224 (60%) das quais pertenciam ao género masculino; 229 (62%) tinham idade inferior a 2 anos.

Foi identificado algum agente etiológico em 179/371 casos (48%). RV foi o agente mais frequente (89/371 casos, 24%),

seguido de NoV (49/371 casos, 13%) (Quadro I). O genótipo GII.4 foi o predominante (26/49, 53%), seguido pelo GII.7 (14/49, 29%) (Quadro II). Identificou-se sapovírus em 19/371

**Quadro I.** Agentes etiológicos de gastreenterite aguda (n = 371)

Agente etiológico	Total (%)
<b>Vírus (isolado)</b>	<b>116 (31)</b>
Rotavírus	71 (19,1)
Norovírus	28 (7,5)
Sapovírus	14 (3,8)
Adenovírus	3 (0,8)
<b>Bactérias (isolado)</b>	<b>35 (9)</b>
<i>Campylobacter jejuni</i>	25 (6,7)
<i>Salmonella</i> spp	10 (2,7)
<b>Co-deteção</b>	<b>28 (8)</b>
Rotavírus + Norovírus	12 (3,2)
Norovírus + <i>C. jejuni</i>	5 (1,3)
Rotavírus + Sapovírus	4 (1,1)
Outras combinações	7 (1,9)
Sem identificação	<b>192 (52)</b>

**Quadro II:** Genótipos de norovírus (n=49)

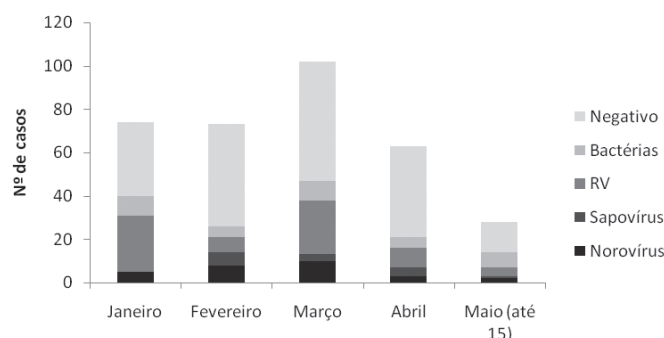
GII.4	GII.7	GII.e	GII.2	GII.b	GI.4
26 (53%)	14 (29%)	5 (10%)	2 (4%)	1 (2%)	1 (2%)

amostras (5%).

O *Campylobacter* foi o agente bacteriano mais frequente (30/371, 8%). Em 28/371 casos (8%) verificou-se co-deteção de mais que um microrganismo, maioritariamente RV e NoV (Quadro I). Não houve co-infecção por NoV e sapovírus nem amostras com isolamento de mais que um genótipo de NoV.

Em 42/371 casos (11%), NoV (n=28) e sapovírus (n=14) foram os únicos agentes identificados. A mediana de idade foi 18 meses (2 – 60 meses) para NoV e 31 meses (5 – 148 meses) para sapovírus. Relativamente à distribuição mensal, verificou-se um predomínio da infeção por NoV entre janeiro

e março (23/28, 82%), o mesmo não se observando para os sapovírus, com flutuações ao longo do período de estudo (Figura). Cinco crianças com infeção por NoV tinham história familiar concomitante de GEA; contudo não foi efetuada investigação microbiológica nos restantes membros. A duração do internamento variou entre um e dois dias, à exceção de uma criança com quadro de bronquiolite associado, que esteve internada durante 17 dias devido ao quadro respiratório. Todos os casos apresentaram boa evolução clínica.



**Figura.** Distribuição mensal dos diferentes agentes microbiológicos de gastreenterite aguda

Os dois principais genótipos de NoV (GII.4 and GII.7) predominaram nos primeiros dois anos de vida (idade mediana 14 e 19 meses, respetivamente), com taxas semelhantes de co-infecção com outros agentes, tal como em crianças mais velhas (38% para o GII.4 e 43% para o GII.7). Contudo, 5/26 (19%) das crianças com infeção por GII.4 apresentaram desidratação com necessidade de fluidoterapia endovenosa, enquanto que não se observou nenhum caso de desidratação com o genótipo GII.7.

As características demográficas e clínicas dos grupos de crianças com infeções isoladas por RV, NoV, sapovírus e GEA bacteriana estão resumidas no Quadro III. Os casos com identificação de mais do que um agente foram excluídos desta comparação, uma vez que não foi possível determinar a qual deles e em que parte são atribuíveis as manifestações clínicas.

**Quadro III:** Comparação de dados demográficos e clínicos entre os diferentes agentes etiológicos de gastreenterite aguda

	Norovírus n = 28	Rotavírus n = 71	Bactérias n = 35	Sapovírus n = 14
Idade mediana e variação (meses)	18 (2-60)	12 (0-148)	23 (6-118)	31(5-148)
Contexto familiar ou escolar de GEA	5/26 (19%)	16/64 (25%)	5/26 (19%)	3/12 (25%)
Frequência de infantário / ama	14/23 (61%)	38/62 (61%)	14/24 (58%)	8/9 (89%)
Vómitos	11/27 (41%)	61/69 (88%)	5/30 (17%)	8/11 (73%)
Febre	16/27 (59%)	38/69 (55%)	18/32 (56%)	5/13 (38%)
Desidratação	4/28 (14%)	25/67 (37%)	5/35 (14%)	4/13 (31%)
Presença de muco / sangue nas fezes	9/22 (41%)	18/66 (27%)	18/26 (69%)	2/8 (25%)
Internamento	10/28 (36%)	24/71 (34%)	3/35 (9%)	1/14 (7%)
Fluidoterapia endovenosa	7/28 (25%)	23/71 (32%)	2/34 (6%)	1/14 (7%)

GEA – gastreenterite aguda

## Discussão

Neste estudo observacional descrevemos as características epidemiológicas e clínicas da GEA em crianças observadas no inverno-primavera num SU de um hospital pediátrico terciário. O NoV constituiu o segundo agente de GEA, após RV. A bactéria mais frequente foi o *Campylobacter jejuni*, à semelhança de outros países do norte da Europa<sup>21,22</sup>. No entanto, este estudo decorreu apenas nos meses de inverno e primavera o que pode condicionar os resultados obtidos, pois é conhecido que a *Salmonella* predomina nos meses quentes<sup>6</sup>. Um estudo no Reino Unido mostrou recentemente um declínio na infeção por *Salmonella*<sup>23</sup>. Esta tendência também se verifica na nossa instituição (dados não publicados).

A co-infeção por NoV e RV é conhecida e foi observada em percentagem semelhante à obtida em dois estudos finlandeses<sup>10,24</sup>.

Os NoV atingiram sobretudo crianças com idade inferior a 2 anos e febre e vómitos estiveram presentes em cerca de metade dos casos. Apesar de estar descrito que as dejeções não contêm habitualmente muco ou sangue<sup>12</sup>, estes estavam presentes em 41% dos casos na nossa série. O facto de se identificar contexto epidemiológico de GEA em apenas 19% dos casos, é consistente com a literatura mais recente, comprovando a importância crescente dos NoV nos casos esporádicos de GEA<sup>10,25,26</sup>. Estes resultados demonstram ainda a importância dos NoV como causa de GEA com necessidade de internamento e hidratação endovenosa. Por sua vez, nos casos de infeção por sapovírus, apenas um necessitou de hidratação endovenosa, sugerindo que estão associados a quadros clínicos mais ligeiros. Tal como descrito em estudos anteriores, a cínica das infeções por NoV foi menos grave que a GEA secundária a RV, no que se refere à presença de vómitos e desidratação<sup>25,27</sup>. As taxas de internamento semelhantes são explicadas pelos casos com vómitos persistentes, convulsões febris associadas ou pela co-existência de outros diagnósticos.

É conhecido que vários genótipos de NoV circulam simultaneamente, sendo GII o mais frequente, em particular GII.4<sup>7,10,12,28,29</sup>. No presente estudo este foi também o genótipo predominante, ocorrendo em 53% dos casos, estando GII.7 presente em cerca de um terço das crianças.

Este estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, apenas 43% das crianças observadas por GEA tiveram amostra de fezes disponível. Em segundo lugar, o período de estudo não permite uma análise longitudinal da epidemiologia da GEA, que pode variar ao longo do ano. O impacto da infeção por NoV pode estar subestimada, uma vez que a definição de GEA utilizada pode ter eliminado alguns casos de GEA que quando observados tinham apenas com vómitos. Não se identificou agente etiológico numa percentagem elevada de casos, superior aos 20 a 35% reportados em estudos anteriores<sup>9-11,25</sup>, mas menor do que a apresentada num estudo recente no Reino Unido, em que ocorreu identificação de gérmem em apenas 40% dos casos<sup>23</sup>. Serão necessários melhores métodos de diagnóstico e, possivelmente, outras etiologias de GEA permanecem ainda por identificar.

## Conclusão

Este estudo constitui o primeiro estudo epidemiológico com identificação de NoV como agente de GEA em Portugal. Este foi o segundo agente, após RV, reforçando a sua importância na etiologia da GEA esporádica. A introdução de uma vacina eficaz contra NoV, com cobertura dos genótipos mais frequentes, combinada com a implementação eficaz das vacinas já disponíveis para RV, poderão ter impacto substancial na GEA pediátrica em Portugal, sobretudo nos meses de inverno.

### Declaração de conflito de interesses:

Fernanda Rodrigues (FR): A Associação de Saúde Infantil de Coimbra (ASIC) e não FR, recebeu apoio para investigação clínica por parte da Sanofi Pasteur MSD. FR foi apoiada em inscrições em Congressos pela Sanofi Pasteur MSD e GSK.

Adam Finn: undertakes research, consultancy and postgraduate educational work for all the major vaccine companies including those with RV and developmental NoV vaccines. He receives no personal remuneration for this work, all income is paid to his employers.

Cândida Cancelinha, Marjo Salminen, Robin Marlow, Patrícia Silva, Joana Marinho, Leena Puustinen, Luís Januário: declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao artigo.

### Agradecimentos:

Os autores agradecem às crianças e suas famílias pela participação neste estudo, assim como à equipa de Enfermagem do Serviço de Urgência do Hospital Pediátrico de Coimbra.

### Prémio:

Calicivírus: uma causa importante de gastroenterite aguda. Prémio S-26 para Internos de Pediatria, melhor trabalho na área da Infeciologia Pediátrica, XII Congresso Nacional de Pediatria 2011, Albufeira.

### Referências

1. Wardlaw T, Salama P, Salama P, Brocklehurst C, Chopra M, Mason E. Diarrhoea: why children are still dying and what can be done. *Lancet* 2010;375:870-2.
2. Vila J, Alvarez-Martinez MJ, Buesa J, Castillo J. Microbiological diagnosis of gastrointestinal infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:406-11.
3. Wihelmi I, Mohedano R, Sánchez-Fauquier A. Rotavirus and other viruses causing acute childhood gastroenteritis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26:S61-5.
4. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1124-31.
5. Lyman WH, Walsh JF, Kotch JB, Weber DJ, Gunn E, Vinjé J. Prospective study of etiologic agents of acute gastroenteritis outbreaks in child care centers. *J Pediatr* 2009;154:253-7.

6. Rodrigues F, Alves MC, Alves AF, Lemos L. Etiologia das gastroenterites agudas em Unidade de Internamento de Curta Duração: estudo prospectivo de 12 meses. *Acta Paediatr Port* 2007;38:13-7.
7. Puustinen L, Blazevic V, Salminen M, Hämäläinen M, Räsänen S, Vesikari T. Noroviruses as a major cause of acute gastroenteritis in children in Finland, 2009-2010. *Scand J Infect Dis* 2011;43:804-8.
8. Lopman BA, Reacher MH, Vipond IB, Sarangi J, Brown DW. Clinical manifestations of norovirus gastroenteritis in health care settings. *Clin Infect Dis* 2004;39:318-24.
9. Gutiérrez-Escolano AL, Velásquez R, Escobar-Herrera J, Saucedo CL, Torres J, Estrada-García T. Human caliciviruses detected in Mexican children admitted to hospital during 1998-2000, with severe acute gastroenteritis not due to other enteropathogens. *J Med Virol* 2000;82:632-7.
10. Räsänen S, Lappalainen S, Salminen M, Huhti L, Vesikari T. Noroviruses in children seen in a hospital for acute gastroenteritis in Finland. *Eur J Paediatr* 2011;170:1413-8.
11. Hemming M, Räsänen S, Huhti L, Paloniemi M, Salminen M, Vesikari T. Major reduction of rotavirus, but not norovirus, gastroenteritis in children seen in hospital after the introduction of RotaTeq vaccine into the National Immunization Programme in Finland. *Eur J Paediatr* 2013;172:739-46.
12. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *N Eng J Med* 2009;361:1776-85.
13. Castro L, Cardoso AI, Rebelo-Andrade H, Gray J, Saraiva M, Gonçalves G. Norovirus outbreak in a school in the north of Portugal. *Euro Surveill* 2004;8:2424.
14. Mesquita JR, Nascimento MS. A foodborne outbreak of norovirus gastroenteritis associated with a Christmas dinner in Porto, Portugal, December 2008. *Euro Surveill* 2009;14:19355. Date of submission:
15. Rodrigues F, Iturriza-Gómara M, Marlow R, Gray J, Nawaz S, Januário L, et al. The evolving epidemiology of rotavirus gastroenteritis in central Portugal with modest vaccine coverage. *J Clin Virol* 2013;56:129-34.
16. Buttery JP, Lambert SB, Grimwood K, Nissen MD, Field EJ, Macartney KK, et al. Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's national childhood vaccine schedule. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:S25-9.
17. Cortese MM, Tate JE, Simonsen L, Edelman L, Parashar UD. Reduction in gastroenteritis in United States children and correlation with early rotavirus vaccine uptake from national medical claims databases. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:489-94.
18. Parra GI, Bok K, Taylor R, Haynes JR, Sosnovtsev SV, Richardson C, et al. Immunogenicity and specificity of norovirus Consensus GII.4 virus-like particles in monovalent and bivalent vaccine formulations. *Vaccine* 2012;30:3580-6.
19. Puustinen L, Blazevic V, Huhti L, Szakal ED, Halkosalo A, Salminen M, et al. Norovirus genotypes in endemic acute gastroenteritis of infants and children in Finland between 1994 and 2007. *Epidemiol Infect* 2012;140:268-75.
20. Kroneman A, Vennema H, Deforche K, Advoort H, Penaranda S, Oberst MS, et al. An automated genotyping tool for enteroviruses and noroviruses. *J Clin Virol* 2011;51:121-5.
21. Räsänen S, Lappalainen S, Kaikkonen S, Hämäläinen M, Salminen M, Vesikari T. Mixed viral infections causing acute gastroenteritis in children in a waterborne outbreak. *Epidemiol Infect* 2010;138:1227-34.
22. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* 1990;22:259-67.
23. Tam C, O'Brien S, Tompkins D, Bolton FJ, Berry L, Dodds J, et al. Changes in causes of acute gastroenteritis in the United Kingdom over 15 years: microbiologic findings from 2 prospective, population-based studies of infection intestinal disease. *Clin Infect Dis* 2012;54:1275-86.
24. Pang XL, Joensuu J, Vesikari T. Human caliciviruses-associated sporadic gastroenteritis in Finnish children less than two years of age followed prospectively during a rotavirus vaccine trial. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:420-6.
25. Junquera C, Baranda C, Mialdea O, Serrano E, Sánchez-Fauquier A. Prevalence and clinical characteristics of norovirus gastroenteritis among hospitalized children in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:604-7.
26. Pang XL, Honma S, Nakata S, Vesikari T. Human caliciviruses in acute gastroenteritis of young children in the community. *J Infect Dis* 2000; 181:S288-94.
27. Huhti L, Szakal ED, Puustinen L, Salminen M, Huhtala H, Valve O, et al. Norovirus GII-4 causes a more severe gastroenteritis than other noroviruses in young children. *J Infect Dis* 2011;203:1442-4.
28. Gonzalez-Galan V, Sánchez-Faugier A, Obando I, Montero V, Fernandez M, Torres MJ, et al. High prevalence of community-acquired norovirus gastroenteritis among hospitalized children: a prospective study. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1895-9.
29. Trang NV, Luan LT, Kim-Anh T, Hau VT, Nhung TH, Phasuk P, et al. Detection and molecular characterization of noroviruses and sapoviruses in children admitted to hospital with acute gastroenteritis in Vietnam. *J Med Virol* 2012;84:290-7.