

KLINICKÁ A EPIDEMIOLOGICKÁ PROBLEMATIKA ZÁPADONILSKÉ HOREČKY

prof. MUDr. Pavel Chalupa, CSc.¹, James William Smith, MD², doc. MUDr. Michal Holub, Ph.D.¹

¹3. klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

²University of Texas Southwestern Medical Center Dallas, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases and North Texas Veterans Healthcare System, Dallas, Texas, USA

Přehled symptomů, laboratorní diagnostiky a epidemiologické surveillance. Aktivita onemocnění byla v ČR zaznamenána roku 1997 po povodních (5 pacientů) a k jednomu importovanému případu z USA do České republiky došlo v roce 2002. Výrazná plasmocytóza a mírná pleocytóza v mozkomíšním moku u pacientů s meningitidou anebo encefalitidou by měly upozornit na možnost infekce WNV.

Klíčová slova: West Nile virus, západonilská horečka, infekce CNS, encefalitis, plasmocytóza, mozkomíšní mok.

Neurol. prax, 2008; 2: 112–114

Seznam zkratk

anti-WNV – protilátky proti viru West Nile

BSL 3 – Biosafety Level 3

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

IFN alfa – interferon alfa

NRL – národní referenční laboratoř

PRNT – plak redukční neutralizační test

RT PCR – Real Time Polymerase Chain Reaction

WNF – West Nile fever, západonilská horečka

WNV – virus West Nile, virus západonilské horečky

Úvod

Původcem západonilské horečky je WNV, který patří mezi flaviviry. Je to RNA virus, řazený do antigenního komplexu japonské encefalitidy B, kam patří ještě viry encefalitidy Murray-Valley, encefalitidy Saint Louis a další, méně často zjišťované viry. Všechny tyto viry jsou přenášeny komáry a mohou u člověka způsobit horečnatá, někdy velmi závažná až smrtelná onemocnění.

Epidemiologické údaje

Zdrojem nákazy jsou různá zvířata a ptáci. Je známo více jak 150 ptačích druhů, které jsou nositeli WNV. U ptáků se virus replikuje a probíhá dlouhodobá, bezpříznaková virémie. Předpokládá se, že zdrojem infekce pro člověka jsou velmi často vrbci. V Izraeli a USA pozorovali, že lidským nákazům předcházelo hynutí vrbců. WNV postihuje i psy, kočky, kozy, veverky a vyvolává i infekci u koní. K přenosu infekce na člověka dochází po sání krve samičkami komárů, nejčastěji rodu *Culex*. Byl také popsán přenos krevní transfuzí, transplantací orgánů, transplacentárně, mateřským mlékem a popsány jsou i laboratorní nákazy (11, 18). V laboratoři s WNV je nutno pracovat v podmínkách BSL 3. WNF patří mezi emergentní infekce.

WNV byl poprvé izolován z krve pacientky s horečnatým onemocněním v Ugandě v provincii West Nile roku 1937 (17). V dalších letech byly kmeny WNV opakovaně zachyceny u lidí, ptáků a komárů

v Egyptě a WNV byl brzy prokázán jako nejrozšířenější člen čeledi *Flaviviridae*. Výskyt viru zahrnuje Afriku, Eurasii, Austrálii a od roku 1999 také nově Severní Ameriku. Do poloviny 90. let minulého století šlo zpravidla o ojedinělá onemocnění nebo menší epidemie v různých částech Afriky, na Blízkém a Středním východě a ve Středomoří. Jednalo se zpravidla o lehký průběh onemocnění a dominujícím příznakem byla horečka (6). Od července do října 1996 probíhala rozsáhlá epidemie WNF v Rumunsku. Bylo zjištěno celkem 835 případů podezření na infekci CNS. Z 509 laboratorně vyšetřených nemocných byla u 77 % (391 případů) potvrzena diagnóza WNF. Ze souboru 352 pacientů s WNF odpovídal klinický průběh ve 40 % meningitidě, ve 44 % meningoencefalitidě a v 16 % encefalitidě. Smrtnost infekce dosáhla 4,3 %, přičemž všichni zemřelí byli starší 50 let (19). Další velká epidemie WNF propukla v červenci 1999 ve dvou oblastech jižního Ruska. První na řece Volze od Volgogradu až po její deltu v Kaspickém moři a druhá u Krasnodaru podél řeky Kubáň. Celkový počet případů byl 826, z toho 40 pacientů zemřelo (15). Poměrně často byly zaznamenány případy WNF v Izraeli, a to stovky případů mezi roky 1950 a 1957; poslední epidemie proběhla v letech 1999–2000, kdy došlo k více než 430 případům WNF včetně 37 případů s fatálním průběhem (20). V r. 1999 byla tato infekce poprvé ověřena v USA s postižením oblasti města New York. V následujících letech se WNV šířil Spojenými státy a v r. 2002 dosáhl západního pobřeží. Stále probíhající šíření WNV v Severní Americe (16) začalo pravděpodobně v roce 1999 introdukcí viru do New Yorku nejspíše komáry, a to z Blízkého východu. Od roku 1999 do roku 2006 bylo v USA zaznamenáno více jak 19 000 případů infekce WNV u lidí. V r. 2001 se WNV objevil také v kanadské provincii Ontario, v r. 2002 se již vyskytoval v 5 kanadských provinciích (Quebec, Ontario, Nova Scotia, Manitoba, Saskatchewan) a v r. 2003 i v Mexiku. Aktuální informace o infekci WNV v USA jsou dostupné na internetu, na strán-

kách CDC <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/index.htm> a <http://westnilemaps.usgs.gov>.

V Československé republice již v roce 1979 prokázala Grešíková a spol., že hemaglutinaci inhibující protilátky k WNV se vyskytovaly v jižních Čechách u 2 % krav i koní a u 4 % zajíců (4). Začátkem 90. let prokazuje Juřicová a spol. protilátky k WNV na jižní Moravě u 8 % lovné zvěře (daňků, divokých prasat, zajíců) a u 10 % kormoránů (12). Po povodni roku 1997 byly neutralizační protilátky k WNV prokázány u 2 % z 619 vyšetřených obyvatel Břeclavska, přičemž u 5 z těchto séropozitivních osob se předtím objevily klinické příznaky kompatibilní s WNF a z toho u 2 pediatrických pacientů byl zjištěn průkazný vzestup titru protilátek mezi akutním a rekonvalescentním vzorkem séra (8). K prvnímu importovanému popsanému případu infekce WNV z USA do ČR, který byl publikován, došlo v roce 2002 (9). V literatuře lze nalézt podobné případy WNF, které byly od roku 2002 importovány z USA do Evropy (5).

Klinické projevy

Převážná většina infekcí WNV proběhne asymptomaticky (asi 80 %), pouze u jedné z přibližně 150 nákaz se objeví meningoencefalitida (13). Obdobné údaje najdeme i v práci Carsona a spol. z roku 2006, který uvádí, že většina infekcí WNV proběhne asymptomaticky, asi u 20 % pacientů se onemocnění manifestuje jako WNF a postižení nervového systému (meningitida, encefalitida nebo akutní chabé parézy) se nevyskytuje více jak v 1 % případů (1). Onemocnění, které se rozvine po inkubační době obvykle 3–6 dnů (maximální rozmezí 2–14 dnů), se nazývá západonilská horečka (angl. West Nile fever). Při výrazném postižení CNS je užíváno také označení západonilská encefalitida (angl. West Nile encephalitis). Virus se nejprve replikuje v kůži a potom v regionálních lymfatických uzlinách. Při této primární virémii je postižen retikuloendotel. Následuje sekundární virémie a během ní se virus může dostat do různých orgánů včetně CNS. Jakmi-

le se objaví prvé príznaky, končí virémie a tvorí se protilátky triedy IgM a pozdžej IgG. Virémie u imunosuprimovaných osob môže pretrvávajúť týždne. Izolace WNV z krvi se zdaří jen zřídka, a to v prvních dnech manifestních příznaků. Po uplynutí inkubační doby patří do klinických příznaků prudký nástup horečky (někdy se zimnicí) a občas je horečka bifázická. Dále je to nechutenství, nevěle, zvracení, bolesti břicha, průjem, bolesti svalů a hlavy, které jsou často ve frontální oblasti a mnohdy úporné. Lze se setkat i s bolestmi hrdla, kloubů, časté a typické jsou retrobulbární bolesti, konjunktivitida, světlolachost, značná únava, neklid, makulopapulózní exantém (nebo erytém) na trupu a končetinách a zarudnutí v obličeji, lymfadenopatie a respirační obtíže. Různé kožní projevy byly popisovány dříve často, což při posledních epidemiích pozorováno nebylo. Výše uvedené obtíže přetrvávají 3–6 dní (6). Při posledních epidemiích však dochází u části pacientů k nervovým příznakům, které jsou častější u osob starších 50 let. Po několika dnech trvajících horeček se rozvine meningeální syndrom s likvorovým nálezem jako při serózní (aseptické) meningitidě, bývá fotofobie, diplopie, svalová slabost, ataxie, třesy, dysartrie, dezorientace, poruchy vědomí až komatózní stav. EEG nálezy je typický pro encefalitu (výrazné vlny

theta nebo delta). Může dojít k asymetrickým chybám parézám, které připomínají poliomyelitu, bývá i porucha močení a defekace. Prognóza těžkých stavů je špatná, parézy dýchacích svalů vyžadují intubaci, pokud nemocní přežijí, nervové příznaky přetrvávají týdny i měsíce.

Diagnostické metody

K typickým laboratorním nálezům WNF patří mírně zvýšená FW, mírná leukocytóza, lymfocytopenie a anémie. U pacientů s neurologickým postižením nacházíme podobné změny v likvoru jako u jiných virových encefalitid, tj. zvýšenou hladinu proteinů a zvýšení počtu lymfocytů. Průkaz anti-WNV protilátek provádíme v krvi nebo likvoru. V krvi se objevují protilátky od 5. dne po infekci. Protilátky triedy IgM přetrvávají několik týdnů, později se tvoří protilátky triedy IgG, které přetrvávají až několik let. Průkaz protilátek je nejčastěji prováděn metodou ELISA, ale je možný i hemaglutinačně-inhibičním testem, nepřímou imunofluorescencí, nebo virus-neutralizačním testem. Séroepidemiologické studie, zaměřené na konkrétní infekce vyvolané flaviviry, komplikuje zkřížená reaktivita protilátek proti jiným flavivirům. Jedná se především o protilátky proti klíšové meningoencefalitidě, dengue horečce a ja-

ponské encefalitidě (3). Jako konfirmační test pro ověření positivity výsledků je používán PRNT. Pro akutní infekci CNS svědčí nález anti-WNV triedy IgM v likvoru. V séru provádíme detekci protilátek na začátku klinických příznaků a je rovněž nutné odebrat druhý vzorek séra za 2–3 týdny. Pro akutní infekci svědčí buď sérokonverze protilátek triedy IgM na IgG, nebo čtyřnásobné zvýšení titru IgG protilátek ve druhém vzorku séra. Po prodělání WNV meningoencefalitidy mohou protilátky triedy IgM v séru přetrvávat 12–16 měsíců. Přímý průkaz viru lze v klinickém materiálu provádět jen v prvních dnech onemocnění, ale jedná se o metody zdoluhavé a nákladné (izolace na buněčných kulturách, naočkování kuřecího embrya, intrakraniální inokulace myši s následným průkazem antigenu pomocí monoklonálních protilátek imunofluorescenční metodou). Jako nejslibnější se jeví přímý průkaz virové RNA pomocí RT-PCR v likvoru (7).

V roce 2003 bylo poprvé upozorněno na význam zvýšeného počtu plazmocytů v likvoru u pacientů s WNV encefalitidou (2). V tabulce 1 jsou uvedeny neinfekční a infekční příčiny plazmocytózy v likvoru. Je dokumentováno, že nález zvýšeného počtu plazmocytů v likvoru (i kolem 40 %) u pacientů s meningitidou anebo encefali-

URUTAL®

BETAHISTINI DIHYDROCHLORIDUM



...overená cesta z labyrintu

- ① symptomatická liečba vestibulárneho vertiga ¹
- ① terapia Menièreovho syndrómu a ochorení, ktoré sú sprevádzané vertigom, tinnitom a poruchami sluchu ¹

1. SPC URUTAL

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

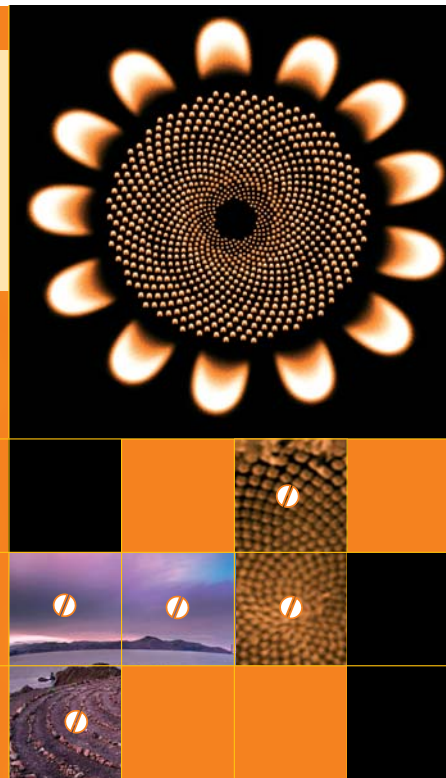
Zloženie: 1 tableta obsahuje 8 alebo 16mg betahistini dihydrochloridum. **Indikácie:** liečba Menièreovho syndrómu a príbuzných ochorení, ktoré sú sprevádzané závratmi, tinnitom, poruchami sluchu, nauzeou a vracaním. Symptomatická liečba vestibulárneho vertiga. **Dávkovanie:** odporúčaná dávka pre dospelého je 8-16 mg betahistinu trikrát denne. V závislosti od efektu liečby sa môže počiatočná dávka znížiť alebo zvýšiť, do celkovej dennej dávky 48 mg betahistinu. Efekt liečby sa zvyčajne prejaví za niekoľko dní, prípadne týždňov, optimálny účinok až za niekoľko mesiacov. V prípade strácania sluchu je dôležité začať liečbu betahistínom, čo najskôr, aby sa predišlo progresii ochorenia a úplnej strate sluchu. Odporúča sa užívanie lieku počas jedla, aby sa znížili ťažkosti zažívacieho traktu. **Kontraindikácie:** Urutal tablety sa nesmú používať v prípade precitliveneosti na ktorúkoľvek zložku lieku. **Špeciálne upozornenie:** Betahistín je potrebné užívať opatrne u pacientov s feochromocytómom. U pacientov s peptickým vredom v anamnéze a najmä u pacientov v aktívnom štádiu vredového ochorenia, je potrebné opatrne podávanie betahistinu. Je potrebná opatnosť pri užívaní betahistinu u pacientov s bronchiálnou astmou. **Liekové a iné interakcie:** nie sú známe. **Používanie v gravidite a počas laktácie:** používanie lieku v gravidite a počas laktácie sa neodporúča. **Nežiaduce účinky:** sú najčastejšie mierne, prechodné napr. vyrážka, svrbenie, žihľavka, ťažkosti tráviaceho traktu. Ťažkosti sa zmiernia užívaním lieku počas jedla, alebo znížením dávky. **Balenia:** tablety 100x8mg a 60x16mg. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Belupo, s.r.o. Bratislava, Slovenská republika.

DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU február 2007

Liek sa vydáva len na lekárske predpis. Pred preskripciou lieku si pozorne prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku.



Belupo s.r.o., Cukrová 14, 813 39 Bratislava, Tel.: 02/5932 4330, fax: 02/5932 4331, e-mail: belupo@belupo.sk, www.belupo.sk



litidou, podložený pozitivní anamnézou by měl vždy vést k podezření na infekci WNV. V České a slovenské neurologii a neurochirurgii bylo recentně publikováno krátké sdělení, zaměřené na význam správné diagnostiky plazmocytů v likvoru, které může upozornit na možnost onemocnění WNV (10).

Léčba

Terapie je zatím pouze symptomatická. Léčba ribavirinem ve vysokých dávkách nebyla úspěšná, zkouší se kombinace ribavirinu s IFN alfa. Na zvířatech se zkouší zabránit replikaci viru nukleosidovými analogy, která in vitro působí jako inhibitory nukleosidtrifosfatázy WNV.

Rekonvalescence a následky

Rekonvalescence po proběhlé WNF je obvykle rychlá u dětí, ale u dospělých bývají dlouhodobé myalgie a celková slabost. Po proděláním encefalitidy u věkově pokročilých severoamerických pacientů byly ještě po roce po onemocnění přítomny významné funkční poruchy např. únava u 67 %, poruchy paměti u 50 %, obtíže při chůzi u 49 %, svalová slabost u 44 % a deprese u 38 % nemocných seniorů (14). Obdobné výsledky prezentuje i studie z roku 2006, ve které byly sledovány dlouhotrvající následky po proděláním infekce WNV u souboru 49 pacientů z USA (1). Tito pacienti byli vyšetřeni v průměru za 13 měsíců (rozmezí 10,5 až 15,8 měsíců) od průkazu infekce WNV. Pacienti udávali únavu, problémy s pamětí, velkou slabost, obtíže při vybavování slov a bolesti hlavy. Významným zjištěním je skutečnost, že tyto obtíže byly přítomny jak po proděláním lehkých, tak závažných průběhů onemocnění.

Prevence

Prevenčí před WNF je ochrana před komáry, vakcína pro humánní použití zatím k dispozici není. Jako nadějná se jeví živá, atenuovaná rekombinantní vakcína ChimeriVax-WN02. V endemických oblastech při riziku WNF by byla možná vakcinace proti japonské encefalitidě B, která poskytuje i zkříženou ochranu proti WNV. Ke vzniku lidských nálezů by mohlo dojít, pokud budou v obydlených oblastech promořeni ptáci vysokou hladinou WNF, dále při větším množství komárů šířících nákazu a jsou-li vhodné klimatické podmínky pro replikaci viru v komárech. Malá replikace viru a nepravděpodobný přenos je při 18 °C, ale vysoká pravděpodobnost přenosu infekce je při 30 °C, k čemuž může v ČR dojít pouze během krátkých horkých období v létě. Surveillance WNF by měla zahrnovat monitorování:

1. populace komářích vektorů a její promořenosti WNV (komáři se chytají do pastí, umístěných poblíž čistíren odpadních vod, nebo zavlažovacích polí),
2. volně žijících obratlovců na protilátky k WNV,
3. mrtvých a nemocných divokých ptáků na tento virus,
4. sentinelové metody vyšetřování domácích ptáků (např. kuřata chovaná v klecích, přístupných místním komárům, lze opakovaně testovat na přítomnost a sérokonverze protilátek proti WNV),
5. koní na onemocnění WNF,
6. lidské populace na WNF (letní chřipkovitá onemocnění, exantémy podobající se spalničkám, aseptické meningitidy nebo encefalitidy).

Vzhledem k tomu, že od roku 1999 došlo k překvapivě rychlému a masivnímu rozšíření infekce WNV po celých Spojených státech a Kanadě, kde

Tabulka 1. Příčiny plazmocytózy v mozkomíšním moku

Neinfekční příčiny	sclerosis multiplex myelom leukemie lymfom
Infekční příčiny	Výrazná plazmocytóza (kolem 40 %) WNV (meningo)encephalitis Mírná plazmocytóza (1–6 %) Bannwarthův syndrom u neuroborreliózy Virové meningoencefalitidy způsobené: enteroviry (včetně Coxsackie virů) virem spalniček virem parotitis epidemica virem lidské imunodeficiency (HIV) virem varicella-zoster Zřídka se vyskytující plazmocytóza neurosyphilis tbc meningitida neurocysticercóza

jsou podobné klimatické podmínky jako u nás, je třeba na tuto infekci myslet a nepodceňovat ji ani v ČR. Sérologický průkaz infekce WNV v ČR provádí NRL pro arboviry Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Partyzánské nám. 7, 702 00 Ostrava, vedoucí MUDr. Jiří Januška, tel. +420 596 200 310.

Do našich diferenciálně diagnostických úvah třeba zahrnout WNF nejen po návratu z rizikových oblastí světa, ale také myslet na možnost případné autochtonní nákazy.

*Práce byla podpořena výzkumným záměrem
MŠMT ČR č. MSM 0021620806.*

prof. MUDr. Pavel Chalupa, CSc.

3. klinika infekčních a tropických nemocí
1. LF UK a FN Na Bulovce
Budínova 2, 180 81 Praha 8
e-mail: chalupap@fnb.cz

Literatura

1. Carson PJ, Konewko P, Wold KS, et al. Long-Term Clinical and Neuropsychological Outcomes of West Nile Virus Infection. Clin Inf Dis 2006; 43(6): 723–730.
2. Carson PJ, Steidler T, Patron R, Tate JM, Tight R, Smego RA Jr. Plasma cell pleocytosis in CSF in patients with West Nile virus encephalitis. Clin Infect Dis 2003; 37: e12–15.
3. Friedewald S, Jäger M, Faulde M, et al. Seroprevalence of IgG antibodies against flaviviruses in German soldiers. Clin Microbiol Infect 2007; 13(Suppl. 1): S 278 (poster 1038).
4. Grešáková M, Sekeyová M, Vošta J, et al. Haemagglutination-inhibiting antibodies to some arboviruses in human and animal sera from České Budějovice. In: Sixl W, ed. Naturherde von Infektionskrankheiten in Zentraleuropa. Hyg Inst Univ, Graz-Seggau, 1979: 25–29.
5. Haas W, Krause G, Marcus U, Stark K, Ammon A, Burger R. Emerging infectious diseases. Dengue-Fieber, West-Nil-Fieber, SARS, Vogelgrippe, HIV. Internist 2004; 45: 684–692 (in German).
6. Havlík J. Může dojít k epidemii západonilské horečky i ve střední Evropě? Interni Med. pro praxi 2004; 12: 612–613.
7. Holečková D, Moravcová L, Pícha D. Laboratorní diagnostika novějších neuroinfekcí. Postgrad Med 2006; 8(3): 319–322.
8. Hubálek Z, Halouzka J, Juřicová Z et al. Surveillance virů přenosných komáry na Břeclavsku v povodňovém roce 1997. Epidem Mikrobiol Imunol 1999; 48: 91–96.
9. Hubálek Z, Lukáčová L, Halouzka J, Širůček P, Januška J, Přechová J, et al. Import of West Nile virus infection in the Czech Republic. Europ J Epidemiol 2006; 21: 323–324.
10. Chalupa P. Diagnostikujeme správně infekci virem West Nile? Česk Slov Neurol Neurochir. 2007; 70/103 (5): 253–255.
11. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, Trepka MJ, Blackmore CG, Hellinger WC, et al. Transmission of West Nile Virus from an Organ Donor to Four Transplant Recipients. N Engl J Med 2003; 348: 2196–2203.
12. Juřicová Z, Hubálek Z, Halouzka J, et al. Virologické vyšetření kormoránů na arboviry. Vet Med 1993; 38: 375–379.
13. Mostashari F, Bunning ML, Kitsutani PT, et al. West Nile encephalitis. New York, 1999: results of a household-based epidemiological survey. Lancet 2001; 358: 261–264.
14. Petersen LR, Marfin AA. West Nile virus: a primer for the clinician. Ann Int Med 2002; 137: 173–179.
15. Platonov AE, Shipulin G, Shipulina OJ, et al. Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd region, Russia. Emerg Inf Dis 2001; 7: 128–132.
16. Salomon T, Ooi MH. West Nile encephalitis. BMJ 2003; 326: 865–869.
17. Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, et al. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. Am J Trop Med Hyg 1940; 20: 471–492.
18. Stramer SL, Fang CHT, Foster GA, Wagner AG, Brodsky JP, Dodd RY. West Nile Virus among Blood Donors in the United States, 2003 and 2004. N Engl J Med 2005; 353(5): 451–459.
19. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, et al. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. Lancet 1998; 352: 767–771.
20. Weinberger M, Potluk SD, Gandacu D, et al. West Nile fever outbreak, Israel, 2000: epidemiologic aspects. Emerg Inf Dis 2001; 7: 686–689.