

Diagnostikujeme správně infekci virem West Nile?

Is the West Nile virus infection diagnosed correctly?

Souhrn

Západonilská horečka (WNF) je jednou z nově se objevujících neboli emergentních nálezů, kterou způsobuje virus West Nile (WNV), přenášený komáry. Nejzávažnější formou WNF je encefalitida. Přenos WNV je možný v zemích Afriky, Eurasie, Austrálie a od roku 1999 také v Severní Americe. Aktivita WNV byla zaznamenána i v ČR roku 1997 po povodních (5 pacientů) a k jednomu importovanému případu infekce WNV z USA do České republiky došlo v roce 2002. Výrazná plasmocytóza a mírná pleocytóza v mozkomíšním moku u pacientů s meningitidou a/nebo encefalitidou by měly upozornit na možnost infekce WNV.

Abstract

West Nile fever (WNF) is one of the emerging infectious diseases, caused by mosquito-borne West Nile virus (WNV). The most serious form of WNF is encephalitis. Countries with WNV transmission are in Africa, Eurasia, Australia and, since 1999, also in North America. Activity of WNV was also detected in the Czech Republic in 1997 after the floods (5 patients) and one import of WNV infection from USA to the Czech Republic was reported in 2002. Significant plasmocytosis, moderate pleocytosis in cerebrospinal fluid in patients with meningitis and/or encephalitis should alert to the possibility of WNV infection.

P. Chalupa

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



prof. MUDr. Pavel Chalupa, CSc.
III. klinika infekčních a tropických nemocí 1. LF UK a FN Na Bulovce
Budínova 2, 180 81 Praha 8
tel.: +420 266 082 709
e-mail: chalupap@fnb.cz

Přijato k recenzi: 18. 1. 2007

Přijato do tisku: 25. 4. 2007

Klíčová slova

West Nile virus – západonilská horečka – infekce CNS – encefalitida – plasmocytóza – mozkomíšní mok

Key words

West Nile virus – West Nile fever – CNS infection – encephalitis – plasmocytosis – CSF

Původcem západonilské horečky (West Nile fever, WNF) je virus West Nile (WNV), který patří mezi flaviviry. Jedná se o RNA virus, který je zařazen do antigenního komplexu japonské encefalitidy B, kam také patří 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. Zdrojem nákazy jsou různá zvířata a ptáci [1,2].

Předpokládá se, že zdrojem infekce pro člověka jsou velmi často vrabci. K přenosu infekce na člověka dochází po sání krve samičkami komárů, nejčastěji rodu *Culex*. Je také popsán přenos krví transfuzí, transplantací orgánů, transplacentárně, mateřským mlékem a popsány jsou i laboratorní nákazy [3].

WNV byl poprvé izolován z krve pacientky s horečnatým onemocněním v Ugandě, v provincii West Nile roku 1937. 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* [4,5]. Výskyt viru zahrnuje Afriku, Eurazii, Austrálii a od roku 1999 také nově Severní Ameriku. Obr. 1 znázorňuje oblasti ve světě, kde je možný přenos WNV. 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. 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 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 než 19 000 případů infekce WNV u lidí.

V ČR již v roce 1979 prokázali Grešiková et al, že hemaglutinaci inhibující protilátky k WNV se vyskytovaly v jižních Čechách u 2 % krav i koní a u 4 % zajíců. Začátkem 90. let prokazuje Juřicová et al protilátky k WNV na jižní Moravě u 8 % lovné zvěře (daňků, divokých prasat, zajíců) a u 10 % kormoránů [6]. Po povodni roku 1997 byly neutrali-

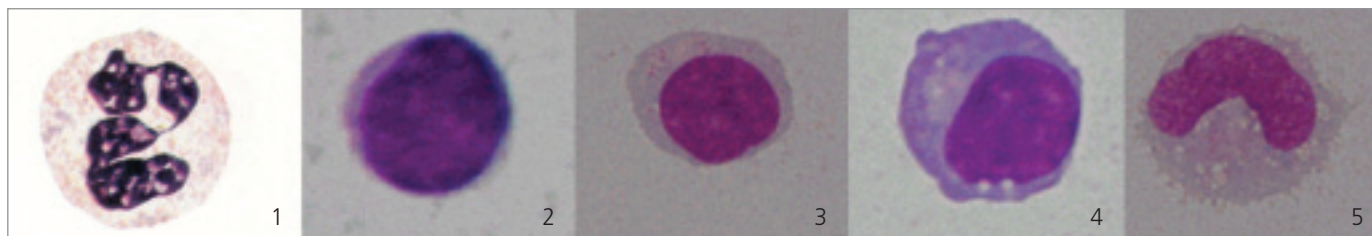


Obr. 1. Země s možným přenosem západonilské horečky (Upraveno dle Tsai TF et al. *Flaviviruses*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005: 1927.

zační 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 [7]. Nedávno byl publikován první importovaný případ infekce WNV z USA do ČR, ke kterému došlo v roce 2002 [8]. Jednalo se o 69letého muže, který pobýval v USA od 3. 7. do 31. 8. 2002. Koncem jeho pobytu v USA se u něj objevily horečky a únava. Po návratu do ČR byl 3. 9. 2002 přijat k hospitalizaci v Ostravě s horečkou přes 39,5 °C, únavou, anorexií, mírnou laryngotracheitidou, závratěmi, nespavostí, měl setřelou řeč a výrazný brady-psychismus. Na EEG byla pomalá theta-delta aktivita bifrontálně a na CT mozku lehký hydrocefalus. Byl prokázán signifikantní vzestup neutralizačních protilátek proti WNV mezi prvním (1 : 16) a druhým (1 : 256) vzorkem séra. Stav pacienta se postupně zlepšoval a z nemocnice byl propuštěn 16. 9. 2002. Jedná se o první popsany lidský případ WNF, importovaný do ČR.

Převážná většina infekcí WNV proběhne asymptomaticky (asi 80 %), pouze u 1 z přibližně 150 nákaz se objeví meningoencefalitida [5]. Obdobné údaje najdeme i v práci Carsona et al z roku 2006, kteří uvádějí, 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 než v 1 % případů [9]. 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*). Po uplynutí inkubační doby patří do klinické symptomatologie prudký nástup horečky (někdy se zimnicí, občas je horečka bifázická), dále je to nechutenství, nevěle, zvracení, bolesti břicha, průjem, bolesti svalů a hlavy (často ve frontální oblasti a mnohdy úporné), také bolesti hrdla, kloubů, časté a typické jsou retrobulbární bolesti, konjunktivitida, světloplachost, značná únava, neklid, makulopapulózní exantém (nebo erytém) na trupu a končetinách a zarudnutí v obličejí, lymfadenopatie a respirační obtíže. 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 nález je příznačný pro encefalitidu (výrazné vlny theta nebo delta). Může dojít k asymetrickým chabým parézám, které připomínají poliomyelitidu, 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. Terapie je zatím pouze symptomatická. Léčba ribavirinem ve vysokých dávkách nebyla úspěšná, zkouší se kombinace ribavirinu s interferonem alfa. Rekonvalescence po proběhlé WNF je obvykle rychlá u dětí, ale u dospělých bývají dlouhodobé myalgie a celková slabost. Po prodělání encefalitidy u věkově pokročilých severoamerických pacientů byly



Obr. 2. Formy leukocytů (1 segment, 2 a 3 lymfocyt, 4 plasmocyt a 5 monocyt).

ještě po roce po onemocnění přítomny významné funkční poruchy, např. únava u 67 %, oslabení paměti u 50 %, obtíže při chůzi u 49 %, svalová slabost u 44 % a deprese u 38 % nemocných seniorů.

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-WNF protilátek provádíme v krvi nebo likvoru. V krvi se objevují protilátky od 5. dne po infekci. Protilátky třídy IgM přetrvávají několik týdnů, později se tvoří protilátky třídy IgG, které přetrvávají až několik let. Průkaz protilátek je nejčastěji prováděn metodou ELISA, ale je možný i hemaglutinačně-inhibičním testem, nepřímou imunofluorescencí, nebo virusneutralizačním testem. Nepříjemné jsou zkřížené reakce s dalšími flaviviry antigenní skupiny japonské encefalidity B a dalšími arboviry. Jako konfirmační test pro ověření pozitivitu výsledků je používán plak-redukční neutralizační test (PRNT). Pro akutní infekci CNS svědčí nález anti-WNV třídy IgM v likvoru, sérokonverze protilátek třídy IgM v séru na IgG, nebo 4násobné zvýšení titru IgG protilátek ve druhém vzorku séra za 2 až 3 týdny. Po prodělání WNV meningoencefalitidy mohou protilátky třídy IgM v séru přetrvávat 12–16 měsíců.

V roce 2003 bylo poprvé upozorněno na význam zvýšeného počtu plasmocytů v likvoru u pacientů s WNV encefalidou. Nález plasmocytů v likvoru není obvyklý. Z neinfekčních příčin nacházíme plasmocyt v likvoru u pacientů se sclerosis multiplex, s mnohočetným myelomem, leukemií, nebo lymfomy. Je dokumentováno, že nález zvýšeného počtu plasmocytů v likvoru (i kolem 40 %) u pacientů s meningitidou a/nebo encefalidou, podložený pozitivní anamné-

zou, by měl vždy vést k podezření na infekci WNV [10]. Plasmocytóza v likvoru byla popsána také u některých virových meningoencefalitid způsobených enteroviry, Coxsackie viry, virem spalniček, příušnic, HIV (virem lidské imunodeficiency) a virem varicella-zoster. U těchto infekcí nacházíme v likvoru ovšem pouze míznou plasmocytózu (1–6 %). Plasmocytóza v likvoru bývá sporadicky popisována i u případů neuroborreliózy, neurosyphilis, tuberkulózní meningitidy a neurocysticercózy. Na obr. 2 jsou pro srovnání prezentovány základní formy leukocytů. Pro plasmocyt je charakteristická větší velikost, excentricky uložené jádro, jaderný chromatin může mít loukoťovitý charakter. Plasma je bazofilnější než u lymfocytů, může být pěnovitá a charakteristické je perinukleární projasnění. Odpovídá to oblasti Golgiho komplexu, kde probíhá syntéza imunoglobulinů, které se v této oblasti plasmocytu hromadí a způsobují projasnění. Při hodnocení buněčného nálezu v likvoru bychom se neměli spokojit pouze s počtem segmentů a mononukleárů, ale měli bychom určit počet plasmocytů, k čemuž je ovšem zapotřebí provést nátěr likvoru na sklíčko.

Ke vzniku lidských nálezů by mohlo dojít, pokud ptáci v obydlených oblastech budou promoženi WNV, 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; vysoká pravděpodobnost přenosu infekce je při 30 °C, k čemuž může ve střední Evropě a tedy i v ČR dojít).

Do našich diferenciálně diagnostických úvah třeba zahrnout WNF nejen po návratu z rizikových oblastí světa, ale třeba také myslet a nepodceňovat možnost případné autochtonní nákazy. Sérologický průkaz infekce WNV v ČR provádí Národní referenční laboratoř pro arboviry, Zdravotní ústav

se sídlem v Ostravě, Partyzánské nám. 7, 702 00 Ostrava. Jednou z laboratorních známek infekce CNS virem WN, může být právě plasmocytóza v mozkomíšním moku, která nás může přivést ke správné diagnóze.

Literatura

1. Hubálek Z, Halouzka J. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 643–650.
2. Lásiková Š, Moravcová L, Pícha D, Horová B. *Virus západonilské horečky (West Nile virus)*. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2006; 55(2): 59–62.
3. Hubálek Z, Kříž B. *Západonilská horečka*. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2003; 9(2): 59–68.
4. Hubálek Z, Halouzka J, Juřicová Z, Šebesta O. *First isolation of mosquito-borne West Nile virus in the Czech republic*. *Acta virologica* 1998; 42: 119–120.
5. Hubálek Z. *Comparative symptomatology of West Nile fever*. *Lancet* 2001; 358: 254–255.
6. Juricova Z, Hubalek Z, Halouzka J, Machacek P. *Virologic detection of arboviruses in greater cormorants*. *Vet Med (Praha)* 1993; 38(6): 375–379.
7. Hubálek Z, Halouzka J, Juřicová Z, Příkazský Z, Žáková J, Šebesta O. *Surveillance virů přenosných komáry na Břeclavsku v povodňovém roce 1997*. *Epidem Mikrobiol Imunol* 1999; 48(3): 91–96.
8. Hubálek Z, Lukáčová L, Halouzka J, Širůček P, Januška J, Přecechtělová J et al. *Import of West Nile virus infection in the Czech Republic*. *Europ J Epidemiol* 2006; 21: 323–324.
9. Carson PJ, Konewko P, Wold KS, Mariani P, Goli S, Bergloff P et al. *Long-Term Clinical and Neuropsychological Outcomes of West Nile Virus Infection*. *Clin Infect Dis* 2006; 43(6): 723–730.
10. 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.