

*Teresa Hermanowska-Szpakowicz, Sambor Grygorczuk, Maciej Kondrusik,
Joanna Zajkowska, Sławomir Pancewicz*

ZAKAŻENIE WIRUSEM ZACHODNIEGO NILU

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik: Teresa Hermanowska-Szpakowicz

W ostatnich latach obserwuje się gwałtowne szerzenie się wirusa Zachodniego Nilu w krajach o klimacie umiarkowanym. Wstępne obserwacje wskazują na jego obecność i możliwość występowania zachorowań u ludzi także w Polsce.

Słowa kluczowe: wirus Zachodniego Nilu, zakażenie odzwierzęce, wirusowe zapalenie mózgu

Key words: West Nile Virus, antropozoonosis, viral encephalitis

WSTĘP

Wirus Zachodniego Nilu (WNV) jest wirusem RNA z rodzaju *Flavivirus*, zaliczanym do serokompleksu wirusa japońskiego zapalenia mózgu (JEV), wraz z wirusami zapalenia mózgu Sant Louis, zapalenia mózgu Murray Vallis i wirusem Kunjin, występującym w Australii i uważanym za podtyp WNV. Wirusy te wykazują też podobieństwo antygenowe do występującego endemicznie w Polsce wirusa kleszczowego zapalenia mózgu (kzm), co może być przyczyną krzyżowych reakcji immunologicznych i krzyżowej odporności (1,2). Istnieją dwa podtypy WNV, spośród których tylko podtyp I został stwierdzony poza Afryką subsaharyjską (3).

W ostatnich latach obserwuje się gwałtowne rozprzestrzenienie WNV w krajach o klimacie umiarkowanym. Wstępne obserwacje wskazują obecność i możliwość zakażenia ludzi również w Polsce. Dlatego wydaje się celowe omówienie zasadniczych cech epidemiologicznych i charakterystyki klinicznej zakażeń wywołanych przez ten wirus oraz omówienie prawdopodobieństwa występowania zachorowań w Polsce.

CHARAKTERYSTYKA EPIDEMIOLOGICZNA

Pierwotny rezerwuuar WNV stanowią ptaki tropikalne i wędrowne; te ostatnie mogą rokrocznie przenosić wirus z obszarów tropikalnych na tereny o klimacie umiarkowanym, co w sprzyjających warunkach może prowadzić do powstawania nowych ognisk enzootycznych. Ptaki żyjące poza obszarami enzootycznymi mogą być wysoce podatne na zakażenie, a ich masowe padanie świadczy o wnikięciu wirusa do miejscowego ekosystemu i jego rozprzestrzenianiu się i może poprzedzić wystąpienie zachorowań u ludzi (6,11). Ssaki są dla wirusa WNV żywicielami przypadkowymi, ale niektóre gatunki (m.in. konie)

są wrażliwe na zakażenie. U ssaków, w tym u człowieka, WNV wykazuje silny neurotropizm i po krótkim okresie namnażania w tkankach obwodowych i wirerii przenika do ośrodkowego układu nerwowego (oun), gdzie wykazuje działanie cytotatyczne i stymuluje tworzenie nacieków zapalnych.

Wektorami WNV są krwiopijne muchówki, głównie komary, a także meszki, ślelaki i inne. W przenoszeniu zakażeń na ludzi szczególną rolę odgrywają niektóre gatunki komarów, występujące masowo w bezpośredniej bliskości siedzib ludzkich, zwłaszcza z rodzaju *Culex* (3,7). Szeroko rozpowszechniony w Europie i Ameryce Północnej *Culex pipiens* odżywia się krwią zarówno ptaków, jak i ludzi, może więc być bardzo groźnym wektorem zakażenia WNV, a ponadto zimując w stadium imago umożliwia przetrwanie wirusa przez okres zimowy (4,8).

Zakażenie człowieka od człowieka jest rzadkie, ale możliwe (6,11). Opisano przypadki zakażeń drogą transfuzji krwi, z przeszczepianym narządem, zakażenia wewnątrzmaciczne i z mlekiem matki, a także zakażenia pracowników laboratoryjnych mających styczność z materiałami biologicznymi zawierającymi wirus (1,5).

WNV pierwotnie wykryty został w Ugandzie, jednak od lat 50-tych XX wieku stopniowo rozszerzał zasięg swojego występowania, początkowo głównie na kraje Afryki i południowej Azji. Proces ten uległ przyspieszeniu od połowy lat 90-tych. W 1998 epidemia zakażeń WNV miała miejsce w Izraelu. W roku 1999 doszło do zawleczenia WNV do USA (Nowy Jork), gdzie spowodował najpierw masowe padania miejscowych ptaków, a następnie zachorowania wśród ludzi i koni. W ciągu kilku lat obszar występowania WNV rozszerzył się na większą część Stanów Zjednoczonych oraz część Kanady, Meksyku i Jamajkę (1,4). Na obszarze tym notuje się corocznie kilka tysięcy zachorowań i kilkaset zgonów. Od lat 90-tych opisywano też zachorowania w kolejnych krajach europejskich, w tym sąsiadujących z Polską (7,8,9).

PRZEBIEG KLINICZNY ZAKAŻENIA WNV

Większość zakażeń WNV u ludzi przebiega bezobjawowo, prawdopodobnie dzięki skutecznej odpowiedzi humoralnej, powodującej szybką eliminację wirusa. Ocenia się, że jawna klinicznie infekcja występuje u 20% zakażonych osób, spośród których około połowa wymaga pomocy lekarskiej (2). Zakażenie objawowe przebiega w przeważającej większości przypadków pod postacią gorączki Zachodniego Nilu (WNF): jest to ostra choroba z objawami grypopodobnymi i żołądkowo-jelitowymi, niekiedy z towarzyszącą wysypką i powiększeniem węzłów chłonnych, trwająca 3-6 dni i kończąca się samoistnym wyzdrowieniem. Do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (oun) dochodzi u 1 osoby na 150 zakażonych (2). U około połowy z nich choroba przebiega jako zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, z typowymi objawami (ból głowy, nudności, wymioty, sztywność karku). U pozostałych dołączają się objawy zapalenia mózgu, korzeni nerwów rdzeniowych lub rdzenia kręgowego. Często występują: porażenia nerwów czaszkowych, zawroty głowy, utrudnienie mowy i polykania, zatrzymanie lub nietrzymanie moczu, zaburzenia świadomości. Często też obserwuje się mioklonie i drżenie mięśniowe, a także objawy przypominające obraz choroby Parkinsona: wzmożone napięcie i sztywność mięśni, spowolnienie ruchowe, maskowatą twarz – są one bardzo charakterystyczne i rzadko występują w zapaleniach mózgu o innej etiologii. Wiotkie porażenia i niedowłady kończyn spowodowane

zajęciem korzeni nerwów rdzeniowych lub rogów przednich rdzenia kręgowego występują stosunkowo rzadko, u kilku procent chorych z zajęciem oun, ale stanowią najcięższą postać kliniczną choroby. Patogeneza i przebieg kliniczny są w tych przypadkach podobne jak w zakażeniu wirusem poliomyelitis, objawy rozwijają się w krótkim czasie i często są poprzedzone silnym bólem mięśni zajętej kończyny (4,5,10).

W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego chorych z zajęciem oun obserwuje się podwyższoną cytozę (od kilkudziesięciu do ponad 2 tysięcy komórek w mm³, z dużym odsetkiem komórek wielojądrzastych, co odróżnia zakażenie WNV od innych infekcji oun o etiologii wirusowej) i podwyższone stężenie białka, przy prawidłowym stężeniu glukozy (5).

Śmiertelność chorych hospitalizowanych z powodu zakażenia WNV jest oceniana na 2-14%, a więc jest prawdopodobnie większa niż w przebiegu kzm. Prawie wszystkie zgony występują u osób z objawami zapalenia mózgu. Częstość i nasilenie powikłań neurologicznych oraz śmiertelność wzrasta wraz z wiekiem chorych, wśród dzieci objawowe zachorowania należą do rzadkości i najczęściej mają łagodny przebieg. U pacjentów w wieku powyżej 65 lat z zapaleniem mózgu śmiertelność może dochodzić do 35%. Podobnie jak w przypadku kzm, u części chorych należy się liczyć z utrzymywaniem się trwałych deficytów neurologicznych (drżenia, sztywność mięśniowa, niedowłady) lub częściej, niecharakterystycznych, ale obniżających jakość życia dolegliwości (depresja, bóle głowy, męczliwość, bóle mięśniowe).

U pacjentów z zajęciem rdzenia kręgowego niedowłady często utrzymują się i mogą powodować znaczne upośledzenie sprawności (2,4,5).

Szerzeniu się WNV na nowe obszary, mającemu miejsce od połowy lat 90-tych towarzyszyła zmiana obrazu klinicznego, ze wzrostem odsetka powikłań neurologicznych i zgonów (2,5,7). Przyczyny tego zjawiska nie są znane, mogą wynikać zarówno z rosnącej wirulencji WNV, jak i większego odsetka w narażonych populacjach osób w starszym wieku i przewlekle chorych, bardziej podatnych na wystąpienie objawowej postaci zakażenia i powikłań neurologicznych (2,4).

Potwierdzenie rozpoznania jest możliwe na podstawie stwierdzenia obecności we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym chorych przeciwciał przeciwko WNV, które pojawiają się we wczesnym okresie zakażenia, a następnie utrzymują się przez wiele miesięcy (4,5). Istnieją krzyżowe reakcje między WNV a spokrewnionymi flavivirusami (w Polsce – wirus kzm), ale miano przeciwciał dających reakcje krzyżowe jest zazwyczaj niskie, co umożliwia prawidłowe rozpoznanie. Stwierdzenie przeciwciał klasy IgM w płynie mózgowo-rdzeniowym silnie przemawia za zakażeniem oun spowodowanym przez WNV i miejscową syntezą przeciwciał (4,5). Bezpośrednie wykrywanie RNA wirusa we krwi przy użyciu techniki RT-PCR (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*), jest metodą mało czułą, gdyż okres wiremii jest w zakażeniu WNV krótki i kończy się najczęściej przed wystąpieniem pierwszych objawów (2,5). Natomiast metody oparte na detekcji kwasów nukleinowych są stosowane na obszarach występowania WNV do wykrywania bezobjawowej infekcji u dawców krwi, w celu zapobieżenia zakażeniom drogą transfuzji (10).

Jak dotąd, brak jest swoistego leczenia zakażeń wirusem WNV. Zapobieganie polega na zwalczaniu komarów, stosowaniu repelentów, moskitier i ubrań ochronnych oraz unikaniu miejsc występowania komarów, zwłaszcza w godzinach ich największej aktywności (świt i zmierzch) (2,5). Żywe szczepionki przeciwko WNV znajdują się obecnie na etapie

prób klinicznych. Komercyjnie dostępna jest jedynie szczepionka weterynaryjna, przeznaczona dla koni (2,5).

WIRUS ZACHODNIEGO NILU W POLSCE

Pierwsze zachorowania powodowane przez WNV w Europie opisano w roku 1964 (delta Wołgi i południe Francji) (11). W 1996 r. WNV zawleczony przez ptaki z Afryki Północnej i przenoszony przez *Culex pipiens* spowodował epidemię w Rumunii (527 zachorowań, śmiertelność 9,5%). W 1999 r. kolejna epidemia wystąpiła w rejonie Wołgogradu. W ostatnich latach wirus izolowano od komarów i zakażonych zwierząt (w tym koni), a także obserwowano pojedyncze zachorowania u ludzi m.in. we Włoszech i Francji, oraz na terenach bezpośrednio graniczących z Polską: w Czechach, Słowacji, Obwodzie Zakarpackim (Ukraina) i na Białorusi (1,3,8,9,11). We Francji w 2003 r. rozpoznano sześć zachorowań (1). W Czechach, po powodzi w 1997 r. opisano 5 przypadków zachorowań potwierdzonych serologicznie (8). Na Białorusi wyizolowano szczepy WNV od ptaków i komarów *Aedes* spp. i wykazano obecność przeciwciał przeciwko WNV u dzikich ptaków, drobnych ssaków, bydła i koni. W ostatnim okresie na podstawie badań serologicznych zidentyfikowano tam WNV jako przyczynę gorączki i zapalenia mózgu u 16 pacjentów. Badania serologiczne osób zdrowych wykazały obecność przeciwciał przeciwko WNV u 1,7% populacji, a w regionie Brześcia – nawet u 15,4% (9).

W sprzyjających warunkach (obecność odpowiednich wektorów i dostatecznie ciepły klimat) WNV przenoszony przez wędrujące ptaki może się dalej szybko rozprzestrzeniać, jak to obserwowano w latach 1999-2004 w Ameryce Północnej (5). Cykl życiowy WNV wymaga jednak namnażania przez 12 dni w śliniankach komara, w temperaturze co najmniej 22°C, co ogranicza jego ekspansję w chłodnym klimacie.

W Polsce transmisja WNV jest możliwa latem, w czasie upałów, zwłaszcza na terenach południowo-wschodnich kraju (1). Utrzymywanie się zawlezonego zakażenia WNV w populacjach miejscowych dziko żyjących ptaków jest w tych warunkach prawdopodobne, a tak powstałe ogniska są praktycznie niemożliwe do eradykacji i stwarzają trwałe zagrożenie dla ludzi i wrażliwych gatunków zwierząt (1). Ogniska enzootyczne tworzą się też łatwiej na obszarach podmokłych, co wiąże się z masowym występowaniem komarów. Do zachorowań wśród ludzi w krajach europejskich dochodziło głównie pod koniec lata i wczesną jesienią, epidemie trwały najczęściej jeden sezon, a w kolejnych latach zachorowań nie obserwowano lub były one nieliczne (3,6,11). Przyczyną wybuchu epidemii na obszarach enzootycznego występowania WNV może być wzrost populacji komarów np. związany z okresem cieplej i suchej pogody następującym po obfitych opadach lub powodzi (6,8).

W Polsce już w latach 1995-1996 *Juricova* i wsp. wykazali obecność przeciwciał przeciwko WNV u 2,8% badanych wróbli domowych (*Passer domesticus*) i 12,1% wróbli mazurków (*Passer montanus*) w Łomiankach na skraju Puszczy Kampinoskiej (12). Obecność zakażenia u miejscowych ptaków osiadłych wskazuje na transmisję wirusa w tym rejonie. W roku 2003 zespół ekspertów pod kierunkiem prof. *Józefa Piotra Knapa* wskazał na ryzyko zawleczenia WNV do Polski i w efekcie powstania ogniska endemicznego. W związku z tym zalecono m.in. zakupienie testów diagnostycznych i włączenie ich do rutynowej diagnostyki w wypadku zapalenia mózgu i rdzenia oraz innych podejrzanych za-

chorowań o nieznannej etiologii u ludzi oraz niewyjaśnionych padnięć zwierząt (zwłaszcza ptaków i koni), a także rozpoczęcie regularnych badań i monitorowania występujących w Polsce komarów, łącznie z oceną obecności u nich arbowirusów (1). Brak doniesień wskazujących na zakażenia WNV u ludzi może wynikać z faktu, że swoista diagnostyka w tym kierunku nie była jak dotąd w Polsce stosowana, a obraz kliniczny zakażenia jest dość niecharakterystyczny i może być mylony z innymi wirusowymi zapaleniami opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, zwłaszcza z kzm. W wypadku wystąpienia zachorowań u ludzi można się ich jednak spodziewać także poza ogniskami endemicznymi kzm, ze względu na odmienny rezerwuar i drogę szerzenia WNV. Natomiast sezonowość zachorowań ze szczytem w miesiącach letnich może być dość podobna jak w kzm i nie stwarzać podstaw do różnicowania tych dwóch infekcji.

W Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku w okresie od czerwca do sierpnia 2005 r. prowadzono ocenę występowania przeciwciał klasy IgM przeciwko WNV wśród chorych zgłaszających się do izby przyjęć z powodu ostrych stanów gorączkowych. Badania na obecność w surowicy przeciwciał przeciwko WNV przeprowadzono metodą ELISA, zestawem firmy DRG Diagnostics (USA), równocześnie oceniając obecność przeciwciał przeciwko wirusowi kleszczowego zapalenia mózgu oraz HCV, celem oceny występowania zakażeń innymi wirusami grupy *Flavi* i wykluczenia ewentualnych reakcji krzyżowych. Spośród poddanych badaniom 39 chorych (22 kobiety i 17 mężczyzn), wykazano obecność przeciwciał u 1 chorej (2,6%). Pacjentka, 55-letnia mieszkanka okolic Białegostoku (nie wyjeżdżała za granicę), została przyjęta do Kliniki z powodu gorączki nawracającej od 2 tygodni, z towarzyszącymi bólami głowy i mięśni oraz luźnymi stolcami. Nie obserwowano objawów oponowych ani nieprawidłowości w badaniu neurologicznym. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono parametry ostrego stanu zapalnego, poza tym bez nieprawidłowości. W badaniach obrazowych (rtg klatki piersiowej, rtg zatok obocznych nosa, usg jamy brzusznej) nie stwierdzono potencjalnych ognisk ostrego stanu zapalnego. W posiewach kału nie wykazano wzrostu pałeczek *Salmonella* i *Shigella*. W wykonanych badaniach serologicznych stwierdzono obecność w surowicy przeciwciał w klasie IgM przeciwko Wirusowi Zachodniego Nilu, a także przeciwko *Borrelia burgdorferi*, jednak obraz kliniczny choroby nie wskazywał na boreliozę z Lyme. Równocześnie wykonane badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi kzm i HCV dało wynik ujemny. Pacjentka była leczona objawowo, w trakcie hospitalizacji dolegliwości całkowicie ustąpiły. Objawy i przebieg kliniczny choroby u opisywanej chorej były zgodne z obrazem WNF bez zajęcia opon, czemu towarzyszyło wysokie miano przeciwciał przeciwko WNV w surowicy. Przypadek ten może sugerować obecność WNV na terenie Polski i występowanie zakażeń u ludzi.

T Hermanowska-Szpakowicz, S Grygorczuk, M Kondrusik, J Zajkowska, S Pancewicz

INFECTIONS CAUSED BY WEST NILE VIRUS

SUMMARY

West Nile virus (WNV) is a flavivirus related to tick-borne encephalitis virus endemic in north-east of Poland. WNV circulates among wild birds, transmitted by wide range of haematophagous arthropods. Several mosquito species, especially *Culex* spp., can transmit WNV to humans. WNV is

responsible for a broad range of clinical symptoms, from asymptomatic infection to severe encephalitis and polio-like myelitis. Elderly persons are at especially high risk of death and severe neurological complications, with mortality among patients over 65 years old with WNV-related encephalitis being as high as 35%. Warm and humid climate favors the spread of WNV, however, it can also be effectively transmitted in moderate climate zones. During the last decade a worldwide spread of WNV was observed, with establishment of new enzootic foci and growing number of human cases. WNV seems to be already present in several European countries, including Poland. We describe detection of anti-WNV IgM antibodies in serum of patient with acute febrile infection, which may constitute the first case of confirmed WNV infection in Poland.

PIŚMIENNICTWO

1. Knap JP, Kubica-Biernat B. Czy gorączka Zachodniego Nilu (WNF) dotarła do Polski? Stanowisko zespołu ekspertów powołanych przez Głównego Inspektora Sanitarnego. *Przegl Epidemiol* 2003;57:399-404.
2. Petersen LR, Roehrig JT, Hughes JM. West Nile virus: a primer for the clinician. *Ann Intern Med* 2002;137:173-9.
3. Zeller HG, Schuffenecker I. West Nile virus: an overview of its spread in Europe and the Mediterranean basin in contrast to its spread in Americas. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:147-56.
4. Granwehr BP, Lillibridge KM, Higgs S, i in. West Nile virus: where are we now? *Lancet Infect Dis* 2004;4:547-56.
5. Tyler KL. West Nile Virus infection In the United States. *Arch Neurol* 2004;61:1190-4.
6. Hubalek Z. European experience with the West Nile virus ecology and epidemiology: could it be relevant for the New World? *Viral Immunol* 2000;13:415-26.
7. Lvov DK, Butenko AM, Gromashevsky VL, i in. West Nile virus and other zoonotic viruses in Russia: examples of emerging –reemerging situations. *Arch Virol Suppl.* 2004;18:85-96.
8. Hubalek Z, Savage HM, Halouzka J, i in. West Nile virus investigations in South Moravia, Czechland. *Viral Immunol* 2000;13:427-33.
9. Samoilova TI, Votiakov VI, Titov LP. Virologic and serologic investigations of West Nile virus circulation in Belarus. *Centr Eur J Public Health* 2003;11:55-62.
10. Macedo de Oliveira A, Beecham BD, Montgomery SP, i in. West Nile virus blood transfusion-related infection despite nucleic acid testing. *Transfusion* 2004;44:1695-9.
11. Durand JP, Simon F, Tolou H. [West Nile virus: in France again, in humans and in horses] *Rev Prat* 2004;54: 703-10.
12. Juricova Z, Pinowski J, Literak I, i in. Antibodies to alphavirus, flavivirus, and bunyavirus arboviruses in house sparrows (*Passer domesticus*) and tree sparrows (*P. montanus*) in Poland. *Avian Dis* 1998;42:182-5.

Otrzymano: 14.11.2005 r.

Adres autora:

prof. zw. dr hab. Teresa Hermanowska-Szpakowicz,
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku,
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok
tel. (0-85) 74 09 514, fax (0-85) 74 09 515
e-mail: neuroin@amb.edu.pl