

Koliko i što znamo o infekciji uzrokovanoj virusom Zapadnog Nila?

Nenad PANDAK^{1,2)}, dr. sc., prim., dr. med., spec. infektologije

Tatjana VILIBIĆ-ČAVLEK^{3,4)}, doc., dr. sc., dr. med., spec. mikrobiologije

Ljubo BARBIĆ⁵⁾, prof., dr. sc., dr. med. vet.

Marija SANTINI^{4,6)}, doc., dr. sc., dr. med., spec. infektologije

Iva PEM-NOVOSEL³⁾, dr. sc., dr. med., spec. mikrobiologije

Ivica ČABRAJA¹⁾, dr. med., spec. infektologije

Božana MIKLAUŠIĆ¹⁾, dr. med., spec. infektologije

Jasmina KUČINAR⁷⁾, dr. med., spec. mikrobiologije

Vladimir SAVIĆ⁸⁾, dr. sc., dr. med. vet.

Vladimir STEVANOVIĆ⁵⁾, dr. sc., dr. med. vet.

Ana KLOBUČAR⁹⁾, mr. sc., biolog

1) Opća bolnica "Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod

2) Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku

3) Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb

4) Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

5) Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

6) Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

7) Zavod za javno zdravstvo županije Istarske, Pula

8) Hrvatski veterinarski institut, Zagreb

9) Nastavni zavod za javno zdravstvo "Andrija Štampar", Zagreb

Ključne riječi

virus Zapadnog Nila
epidemiologija
patogeneza
klinička slika
liječenje

Key words

West Nile virus
epidemiology
pathogenesis
clinical presentation
treatment

Pregledni rad

Iako virus Zapadnog Nila (engl. *West Nile virus*, WNV) poznajemo gotovo 80 godina, intenzivnija istraživanja o njemu se provode unatrag petnaestak godina, nakon što je u SAD-u uzrokovao veliku epidemiju infekcija središnjeg živčanog sustava. WNV je virus koji spada u porodicu *Flaviviridae*, rod *Flavivirus*. Radi se o jednom serotipu, ali se virus genotipski može podijeliti u najmanje osam linija od kojih su linije 1, 2 i 5 medicinski najbitnije. Afrika je postojbina WNV-a odakle se proširio cijelim svijetom. Prirodni rezervoari virusa su ptice, a vektori su mu komarci. Najčešći način prijenosa virusa na čovjeka je ubod komarca, ali se virus može prenijeti i transfuzijama krvi te transplantacijom solidnih organa. Nakon inkubacije od 3 – 14 dana može se razviti bolest koja najčešće prolazi asimptomatski ili kao blaža febrilna bolest. U manjeg broja inficiranih se razvije neuroinvazivna bolest. Simptomatska terapija je osnov liječenja, a dugotrajni oporavak uz ponekad trajne sekvele su nerijetko prisutni nakon preboljele bolesti.

How much and what do we know about the West Nile virus infection?

Review paper

Although we have been familiar with the West Nile virus (WNV) for the last 80 years more intense research has been conducted in the past fifteen years, just after the huge central nervous system infection outbreak. WNV is a member of the *Flaviviridae* family, genus *Flavivirus*. Though WNV consists of a single serotype, genetically it can be divided in at least eight lineages where lineages 1, 2 and 5 are medically the most important ones. The virus originated from Africa and spread worldwide. Birds are natural reservoirs of the virus and mosquitoes are their vectors. The most usual transmission to humans is the mosquito bite but the virus can also be transmitted via blood transfusion or solid organ transplantation. After 3 – 14 days of the incubation period, usually an asymptomatic or mild febrile disease occurs while a neuroinvasive disease develops in a rather small number of patients. Symptomatic therapy is the basis for treatment, however prolonged recovery and neurological sequelae are sometimes seen as well.

Primljeno: 2015-04-16

Received: 2015-04-16

Prihvaćeno: 2015-06-11

Accepted: 2015-06-11

Uvod

Prošlo je gotovo 80 godina od kad je virus Zapadnog Nila (engl. *West Nile virus*, WNV) po prvi puta izoliran iz krvi febrilne bolesnice. Radilo se o ženi iz Ugande koja je živjela u provinciji West Nile po kojoj je virus i nazvan [1]. Narednih šezdesetak godina se ovom virusu nije pridavalo previše pažnje premda je bilo poznato da je u ljudi uzrokovao blažu febrilnu bolest diljem Afrike, na Srednjem Istoku, dijelovima Europe, na područjima bivšeg Sovjetskog Saveza kao i u jugozapadnoj Aziji te u Australiji. Do početka devedesetih godina dvadesetog stoljeća povremeno su opisivane epidemije blažih febrilnih bolesti koje su se desile u Izraelu i nekim područjima Afrike. U posljednjem desetljeću prošlog stoljeća su učestali opisi epidemija bolesti izazvanih WNV-om koje su bile težeg kliničkog oblika, zahvatile su veći broj ljudi, a zbile su se u Izraelu, Grčkoj, Rumunjskoj i Rusiji. Ovakva su zbivanja navela na zaključke da se nešto mijenja u epidemiologiji, ekologiji i patogenezi infekcija koje uzrokuje WNV. Tek kad je 1999. godine u New Yorku izbila epidemija infekcija središnjeg živčanog sustava, za koju je kasnije dokazano da ju je uzrokovao WNV, znanstvenici su se intenzivnije počeli baviti ovim uzročnikom i bolešću koju uzrokuje [2].

Struktura virusa

WNV je virus koji spada u porodicu *Flaviviridae*, rod *Flavivirus*. Svrstan je u antigeni kompleks japanskog encefalitisa u koji su, osim njega, svrstani drugi značajni humani patogeni: virus žute groznice, virus Saint Louis i japanskog encefalitisa te virus denge. Genom WNV-a čini jednolančana pozitivna (+) RNK veličine 11 kb koja kodira tri strukturna proteina: kapsidni protein (C), glikoprotein ovojnice (E) i prekursorski membranski protein (preM). Jednako tako, virusna RNK kodira sedam nestrukturnih proteina označenih kao NS1, 2A, 2B, 3, 4A, 4B i 5 [3].

Premda se radi o jednom serotipu, WNV se genotipizacijom danas može razvrstati u najmanje osam različitih linija (engl. *lineage*). Linije 1, 2 i 5 su medicinski najznačajnije jer su odgovorne za izazivanje bolesti u ljudi i konja. Dodatno je linija 1 podijeljena u dvije grane, 1a i 1b. Većina WNV-a izoliranih tijekom različitih epidemija u Africi, Europi, na Srednjem Istoku, Aziji i Sjevernoj Americi pripadali su liniji 1, grani 1a. Granu 1b predstavlja aus-

tralijski Kunjin virus koji je odgovoran za infekcije u Australiji. Linija 2 WNV-a je mahom dokazivana u bolesnika iz Afrike. Unatrag desetak godina se linija 2 ovog virusa proširila i u Europu gdje je njeno prisustvo prvo dokazano u životinja, a potom su diljem Europe zabilježene infekcije i u ljudi pa je tako dokazano da je linija 2 ovog virusa i u Hrvatskoj uzrokovala epidemijsko pojavljivanje bolesti u ljudi tijekom 2013. godine [4, 5].

Linije WNV-a 3 – 8 su 20 – 30 % genetski različite od linija 1 i 2. Liniju 3 predstavlja soj Rabensburg izoliran iz *Culex pipiens* komaraca iz Češke, a liniju 4 predstavlja soj LEIVKrnd88-190 izoliran iz *Dermacentor marginatus* krpelja ulovljenih u Rusiji. Liniju 5 čine virusi izolirani u Indiji iz *Culex* i *Anopheles* spp. komaraca i ljudi dok su linije 6, 7 i 8 izolirane u Maleziji, Senegalu te Španjolskoj [6 – 9].

U početku se smatralo da je linija 2 manje patogena za ljude i da u ljudi i životinja uzrokuje blažu bolest, ali su naknadna istraživanja takvu postavku opovrgla. Usporedbom genetskih karakteristika i virulentnosti 19 različitih sojeva WNV-a koji su pripadali linijama 1 ili 2 nađene su značajne razlike u promatranim osobitostima unutar pojedinih linija. Pokazalo se da neki sojevi virusa linije 1, ali i linije 2 nemaju neuroinvazivni potencijal dok drugi sojevi obje linije virusa takav potencijal imaju. Svi rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju da različiti sojevi virusa vjerojatno imaju i različitu patogenezu u različitim ptica i sisavaca i da je težina kliničke slike rezultat ukupnih čimbenika samog virusa, vektora i pojedinih domaćina [10].

Rezultati dosadašnjih filogeografskih istraživanja ukazuju da su Subsaharska ili Sjeverna Afrika najvjerojatnija područja odakle potječe WNV linija 1a. Nakon što se ova grana pojavila početkom 20. stoljeća, tijekom 70-tih i 80-tih godina se počela širiti na sjever ponajviše prateći istovrni migratorni put ptica selica. Ovim se putem virus proširio iz Sjeverne Afrike i Izraela sve do Rusije i Središnje Europe. Nešto kasnije, tijekom 90-tih godina, WNV 1a se pojavio u Maroku pa potom i u Zapadnoj Europi gdje je ubrzo postao endemičan. 1999. godine je 1a grana WNV-a prenesena na sjevernoamerički kontinent, najvjerojatnije s područja Srednjeg Istoka, a po dolasku u Sjevernu Ameriku virus se ubrzo proširio i na Južnu Ameriku. Za liniju 2 WNV-a se također pretpostavlja da je afričkog porijekla, a dosadašnja saznanja ukazuju da je ova linija tijekom zadnjih dvadesetak godina unesena u Europu u najmanje dva odvojena navrata [11, 12].

Vektori virusa

Primarni domaćini WNV-a su ptice dok su komarci prijenosnici virusa između zaraženih i nezaraženih ptica. Uobičajeno je da pojedini arbovirusi inficiraju ograničeni broj vektora pa se nerijetko nailazi na situaciju da samo jedan određeni vektor može biti kompetentni prijenosnik određenog virusa. Za razliku od toga, pokazalo se da WNV može inficirati preko 60 vrsta vektora što je jedan od razloga brzog širenja ovog virusa po cijelom svijetu [13]. Unatoč velikog broja vektora koje WNV može inficirati ipak je među njima samo manji broj kompetentnih vektora koji mogu uspješno prenijeti virus na osjetljivog domaćina. Ornitofilni komarci imaju značajnu ulogu u održavanju infekcije u populaciji ptica, ali nemaju značajniju ulogu u širenju infekcije na ljude. Komarci koji se hrane na pticama kao i na sisavcima se nazivaju prenosni (engl. *bridging*) vektori i oni su odgovorni za prijenos infekcije na čovjeka. Najznačajniji vektori koji održavaju enzooski ciklus WNV-ne infekcije su ornitofilni komarci roda *Culex* (*Cx.*) s predstavnicima *Cx. stigmatosoma*, *nigripalpus*, *pipiens*, *quincefasciatus*, *restuans* i *tarsalis*. S druge strane su kompetentni prenosni vektori komarci roda *Aedes* i *Oclerotatus* koji se podjednako hrane na pticama i sisavcima i uspješno prenose WNV s jedne vrste na drugu. Kako se i ornitofilni komarci povremeno hrane na sisavcima tada i oni igraju ulogu prenosnih vektora [14, 15]. Istraživanjem u kojem su simulirani brojni čimbenici za koje se pretpostavlja da bi mogli utjecati na pojavu WNV-ne infekcije u ljudi, a koji uključuju zastupljenost pojedinih vrsta komaraca na nekom području, njihov način hranjenja, kompetentnost i prevalenciju njihove zaraženosti, došlo se do zaključka da su na području sjeverozapadnog dijela SAD-a *Cx. pipiens* i *restuans* najznačajniji prenosni vektori između ptica i ljudi [16].

Prirodni enzooski ciklus WNV-a uključuje cirkuliranje virusa između ptica koje spadaju u red vrapčarki i komaraca. Dokazano je da vrapčarke tijekom infekcije WNV-om razvijaju visoku viremiju što osigurava prijenos virusa na ženku komarca koja se krvlju hrani na zaraženoj ptici. Komarci koji su kompetentni vektori WNV-ne infekcije mogu se lako zaraziti tijekom hranjenja i na pticama koje imaju nisku viremiju, ali visoka viremija u vrapčarki osigurava prijenos virusa i u manje kompetentnih komaraca [17]. Brojni fiziološki, anatomski, genetski kao i okolišni čimbenici određuju kompetentnost pojedinih vektora za prijenos WNV-ne infekcije. Po uzimanju zaraženog krvnog obroka virus dospijeva u probavni sustav ženke komarca i veže se za određene receptore na epitelnim stanicama crijeva, a nakon intracelularne replikacije virus invadira susjedna tkiva. Sposobnost i brzina vezivanja virusa za receptore epitelnih stanica crijeva, a potom brzina diseminacije u okolna tkiva određuje kompetentnost pojedinog vektora za prijenos WNV-ne infekcije, premda je za pretpostaviti da i drugi čimbenici imaju određeni utjecaj na sposobnost prijenosa virusa [18].

Na prostorima koji imaju umjerenu klimu, tijekom zime komarci roda *Culex* ulaze u dijapauzu koja predstavlja stadij mirovanja u kojem ovi komarci prezimljuju. Za održavanje enzooskog ciklusa WNV-a je neophodno i prezimljavanje samog virusa. Jedan od načina prezimljavanja jest i perzistentna infekcija komaraca koja je potvrđena dokazom virusne RNK u *Culex* komaraca skupljenih u vrijeme dijapauze. Unatoč činjenici da perzistentna infekcija u komaraca ima citopatski učinak njegova sposobnost transmisije virusa nije narušena [19]. Virusna RNK je dokazana i u ovarijima komarca kao i tkivu koje okružuje ovarije pa je ova činjenica dokaz da WNV može i na ovaj način prezimiti u komarcima, ali je to istovremeno i dokaz vertikalnog prijenosa virusa [20].

Rezervoari virusa

WNV može biti prenesen brojnim vektorima, ali jednako tako i brojni kralježnjaci mogu njime biti inficirani pa tad predstavljaju prirodne rezervoare ovog virusa. Kompetentnost nekog kralježnjaka kao rezervoara WNV-a se može procijeniti relativnim brojem komaraca koji se mogu inficirati hraneći se na pojedinom inficiranom kralježnjaku. Ovaj broj ovisi o osjetljivosti kralježnjaka na WNV-nu infekciju, koncentraciji virusnih čestica u krvi kao i o duljini viremije u inficiranog kralježnjaka [21]. Uobičajeni enzooski krug WNV-ne infekcije uključuje ornitofilne komarce roda *Culex* i ptice iz roda vrapčarki (lat. *Passeriformes*). U nekih ptica WNV može uzrokovati težu neurološku bolest, posebno u vrapčarki, dok u drugih može izazvati manje teške oblike bolesti. Ptice iz porodice *Corvidae* su posebno osjetljive na infekciju WNV-om. Premda su i ranije zabilježena ugibanja ptica zbog infekcija ovim virusom, neposredno prije izbijanja epidemije WNV-ne infekcije u New Yorku 1999. godine u inficiranih vrana koje spadaju u porodicu *Corvidae* je zabilježen neuobičajeno visok mortalitet [22]. Svi rezultati dosadašnjih analiza ukazuju da su ptice selice glavni čimbenici globalnog širenja WNV-a jer nakon infekcije imaju dugotrajnu i visoku viremiju što ih čini kompetentnim rezervoarima WNV-a [23]. Iako su komarci roda *Culex* ornitofilna vrsta, u drugom dijelu tople sezone se nerijetko dešava da se hrane i na drugim životinjama pa tada mogu prenijeti WNV na druge životinje pa i ljude. U inficiranih ljudi i životinja, osim ptica, ne bilježi se dugotrajna niti visoka viremija što znači da oni predstavljaju slijepu ulicu WNV-ne infekcije pa se može zaključiti da ljudi i ostali sisavci nisu prirodni rezervoari ovog virusa [24].

Prijenos virusa

Glavni način prijenosa WNV-a na čovjeka jest ubod zaraženog komarca, ali su do sad zabilježeni i drugi načini prijenosa ovog virusa. Infekcija se može javiti nakon

transplantacije različitih organa i transfuzijama krvi. Zabilježene su transplacentarne infekcije, ali i infekcije nastale dojenjem bolesne majke. Neke su infekcije nastale profesionalno prilikom rada u laboratorijima, a zabilježene su infekcije nastale inhalacijom virusa kao i transkonjuktivalni prijenos WNV-a [25].

Patogeneza bolesti

Nakon što je zaraženi komarac inokulirao WNV u novog domaćina smatra se da se virus inicijalno replicira u keratinocitima, neutrofilima pridošlim na mjesto inokulacije i Langerhansovim stanicama. Inficirani neutrofili i Langerhansove stanice migriraju u regionalne limfne čvorove pa odatle eferentnim limfnim žilama dospijevaju u krvožilni sustav. Ova primarna viremija se u sisavaca odvija 3 – 4 dana nakon inokulacije i odgovorna je za rano širenje virusa u druge organe poput slezene, jetra i bubrege [26]. Za kliničku prezentaciju WNV-ne infekcije je od iznimne važnosti je li virus sposoban prodrijeti u središnji živčani sustav (SZŠ) ili ne, a dosadašnja istraživanja pokazuju da virusna neuroinvazivnost ovisi i o soju virusa [27]. Način ulaska WNV-a u SZŠ do danas nije razjašnjen, ali se smatra da su tri najvažnija načina prodora: a) prolaz krvno-moždane barijere putem inficiranih leukocita; b) neposredan prolaz krvno-moždane barijere nakon što joj je narušen integritet ili infekcijom endotelnih stalnica koroidnog pleksusa; c) retrogradnim aksonalnim transportom inficiranog perifernog živčanog sustava [28]. Po ulasku u SZŠ WNV svojim neposrednim djelovanjem oštećuje neurone, ali značajan dio patoanatomskih promjena u mozgu nastaje pod utjecajem pokrenutih imunoloških reakcija. Primarna mjesta lezija tijekom WNV-ne infekcije su neuroni moždane kore, moždanog debla i hipokampusa. Infekcija i apoptoza motornih neurona prednjih rogova kralježnične moždine je supstrat mlohavice kljenuti koja se javlja u oboljelih ljudi [29, 30].

Inkubacija i klinička slika

Prema svim do sad objavljenim radovima se može procijeniti da se period inkubacije za WNV-nu infekciju kreće od 3 – 14 dana, ali se ovaj podatak odnosi na infekcije prenesene komarcima te na posttransfuzijske WNV-e bolesti. 2002. godine se u SAD-u desila manja epidemija posttransplantacijskih WNV-ih infekcija. U ovih se bolesnika bolest javljala nešto kasnije i period inkubacije je iznosio 8 – 14 dana [31]. Ovakvi podaci ukazuju da na period inkubacije imaju utjecaj čimbenici virusa, vektora, ali i domaćina.

WNV-na infekcija najčešće prolazi kao asimptomatska infekcija. Smatra se da 70 – 80 % inficiranih ne pokazuju nikakve simptome bolesti pa niti ne zahtijevaju liječničku intervenciju. Oko 20 – 30 % inficiranih osoba razvije blažu

bolest nazvanu groznica West Nile (GWN), a to su najčešće mlade imunokompetentne osobe. Radi se o samograničavajućoj bolesti tijekom koje se bolesnici žale na zimicu i vrućicu, mijalgije i glavobolju. Nešto rjeđe su prisutni mučnina i povraćanje, a u 30 – 60 % bolesnika se pojavi i makulo-papulozni osip po trupu, rukama i nogama. Uobičajeno je da ovakva bolest traje manje od tjedan dana, a potom tegobe spontano prestaju. Ipak, i nakon ovakvih blažih oblika bolesti je zabilježeno da se neki bolesnici žale na dugotrajniji oporavak uz vrlo izražen umor i malaksalost [32].

Oko 1 % bolesnika s infekcijom izazvanoj WNV-om razvije kliničke znake neuroinvazivne bolesti. Rizični čimbenici nastanka ovog oblika bolesti su starija životna dob, dijabetes, arterijska hipertenzija, kronična renalna i hepatalna insuficijencija, kemoterapija malignih bolesti kao i sva ostala imunosupresivna stanja. Pretpostavlja se da je smanjena celularna imunost osnovni razlog zbog kojeg se razvija neuroinvazivni oblik bolesti jer neka istraživanja ukazuju da je upravo očuvani celularni imunitet neophodan za adekvatnu kontrolu WNV-ne infekcije, a upravo se smanjena celularna imunost susreće u svih uočenih rizičnih čimbenika [33].

Klinička slika WNV-ne infekcije u bolesnika u kojih se javi neuroinvazivni oblik bolesti se grubo može podijeliti u tri osnovna oblika: West Nile meningitis (WNM), West Nile encefalitis (WNE) i WN paraliza (WNP) [34]. WNM ima uobičajene karakteristike aseptičnog meningitisa. U bolesnika s WNM-om je prisutna vrućica, glavobolja, često mučnina i povraćanje kao i fono i/ili fotofobija. U 20 % bolesnika se može pojaviti uni ili bilateralna pareza nervus facijalisa, ali se ona češće javlja u kasnijem tijeku bolesti. Nerijetko se u ovih bolesnika javljaju tremor, ataksija, izrazita slabost pa i različiti poremećaji mentalnog statusa što ukazuje na leziju moždanog parenhima pa bi se u takvoj situaciji bolest trebala okarakterizirati kao West Nile meningoencefalitis (WNME). Ukoliko se u bolesnika s WNV-om infekcijom EEG-om ili slikovnim pretragama, posebno magnetskom rezonancijom, dokaže prisustvo lezije moždanog parenhima tada se govori o WNE-u. Ovaj oblik bolesti je uobičajeno praćen vrućicom, a klinički znaci meningitisa su prisutni u trećine bolesnika premda gotovo svi imaju pleocitozu u cerebrospinalnom likvoru (CSL) pa bi i u ovoj situaciji pravilnije bilo govoriti o WNME-u. Bolesnici s WNE-om se rjeđe žale na glavobolju. Ipak, kako je u ovih bolesnika prisutan manji ili veći poremećaj mentalnog statusa, za pretpostaviti je da je glavobolja prisutna češće, ali ju ovi bolesnici ne verbaliziraju. Izrazita slabost je jedan od najčešćih tegoba na koju se žale bolesnici s WNE-om i prisutna je u 40 – 80 % oboljelih. U trećine bolesnika s encefalitisom se javlja ataksija i dismetrija udova dok se nešto rjeđe od ovoga javljaju dizartrija, disfagija i pareza ličnog živca [34]. WNP je sindrom naglo nastale mišićne slabosti jednog ili više ekstremiteta uz oslabljene ili čak ugašene reflekse u zahvaće-

nom udu, ali uz očuvan senzibilitet. Za razliku od WNM-a i WNE-a koji se češće javljaju u starijih bolesnika. WNP se podjednako javlja u svih starosnih grupa. Najčešće se javlja uz znake meningitisa i/ili encefalitisa, ali se može manifestirati i kao samostalni oblik bolesti. Kljenut nastaje naglo i u potpunosti se razvije unutar 24 sata. U oko 65 % bolesnika se razvija tetraplegija dok se u četvrtine bolesnika može manifestirati kao obostrana plegija ruku ili nogu. Najrjeđe se javlja monoplegija koja se sreće u petine bolesnika [35].

WNV-na infekcija je teška i ozbiljna bolest. Od prve epidemije 1999. godine u SAD-u je do danas oboljelo oko 37 000 ljudi od čega ih je 16 000 imalo neki oblik neuroinvazivne bolesti, a do danas je zabilježeno da je od ove bolesti umrlo oko 1 500 osoba. Prema ovim pokazateljima prosječan mortalitet WNV-ne infekcije je oko 4 %. Ipak, kako od ove infekcije umiru samo oni bolesnici koji imaju neuroinvazivnu bolest, može se smatrati da je mortalitet osoba koji razviju WNM, WNE, WNME ili WNP gotovo 10 % [36]. U bolesnika koji prebole bilo koji oblik bolesti često su prisutne dugotrajne tegobe ili trajne sekvele. Najčešće se radi o dugotrajnom umoru i vrlo izraženoj klonulosti premda se brojni rekonvalescenti žale na mijalgije, artralgijske i tremor. Neki od bolesnika imaju izraženu depresiju dok se drugi žale na gubitak pamćenja. Neka istraživanja ukazuju da bi perzistentna WNV-na infekcija mogla biti uzrokom ovih dugotrajnih pa i trajnih tegoba [32].

Dijagnostika WNV-e infekcije

Detekcija specifičnih protutijela je osnova dijagnoze WNV-ne infekcije, a i osjetljivija je od molekularnih PCR metoda. Kako IgM klasa protutijela ne prolazi krvno-moždanu barijeru, dokaz ovih protutijela u CSL-u je pouzdan marker akutne WNV-ne infekcije. Uobičajeno je da IgM klasa protutijela nestaje u roku od 5 mjeseci po infekciji premda je također dokazano da se i godinu dana po infekciji ova protutijela mogu dokazati u 17 % bolesnika [37]. Zbog mogućih križnih reakcija s drugim flavivirusima, pozitivan dokaz specifičnih protutijela je neophodno provjeriti potvrdnim testovima od kojih se danas najčešće rabi neutralizacijski test redukcije plakova (engl. *plaque-reduction neutralization test*, PRNT) i mikroneutralizacijski test (mikro-NT) [3].

Liječenje

Do danas ne postoji specifična antivirusna terapija koja bi se pokazala učinkovitom u liječenju infekcije WNV-om premda su u tijeku istraživanja s nekim od lijekova koji djeluju na druge viruse. Jedna od najizglednijih molekula kandidata za koju se pretpostavlja da bi se mogla pokazati učinkovitom je novi inhibitor RNK polimeraze favipiravir [38]. Neki su istraživači primijenili interferon-alfa u liječenju bolesnika s WNV-om infekcijom,

ali kako ne postoje kontrolirane studije o ovakvom načinu liječenja, ne može se niti donijeti konačni zaključak o učinkovitosti ovakve terapije [37]. Studije na pokusnim životinjama su pokazale da je primjena monoklonskih protutijela učinkovita u liječenju kljenuti izazvanih infekcijom WNV-om [39]. Ipak, kako i dalje ne postoji kauzalna terapija WNV-ne infekcije, osnova liječenja je simptomatska terapija koja uključuje cijeli dijapazon postupaka počevši od primjene uobičajenih i jednostavnih metoda antipireze i kontrole unosa tekućine pa sve do visoko sofisticiranih metoda intenzivnog liječenja.

Predstojeći zadaci

Premda se o WNV-u mnogo toga otkrilo, dokazalo ili shvatilo ipak postoje brojne stvari koje su nejasne ili potpuno nepoznate. Teški pa i smrtonosni oblici bolesti nameću potrebu otkrivanja čimbenika virulencije ovog virusa, a dosadašnja znanja na ovom području su vrlo oskudna. Nadalje, dodatnim je istraživanjima neophodno otkriti mehanizme prijenosa i održavanja virusa u različitim ekosustavima ne bi li se shvatilo kako se uspješno boriti u sprječavanju širenja ove bolesti. Premda se već provode brojna istraživanja u dizajniranju cjepiva protiv WNV-ne infekcije, očito je da je pred istraživačima još vrlo dug put u pronalasku uspješnog cjepiva koje će učinkovito prevenirati ovu bolest [40]. Sva ova otvorena pitanja ukazuju na potrebu širokog i usklađenog aktiviranja znanstvenika različitih profila kako bi se došlo do rezultata koji će nam omogućiti uspješnu borbu protiv WNV-ne infekcije.

Literatura

- [1] Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, Paul JG. A neurotropic virus isolated from a blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med* 1940; 20: 471–92.
- [2] Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. *JAMA* 2013; 310: 308–15.
- [3] Vilibić-Cavlek T, Barbić L, Ljubin-Sternak S. i sur. West Nile virus infection: re-emergent disease in Croatia. *Lijec Vjesn* 2013; 135: 156–61.
- [4] Donadieu E, Bahuon C, Lowenski S, Zientara S, Couplier M, Lecollinet S. Differential Virulence and Pathogenesis of West Nile Viruses. *Viruses* 2013; 5: 2856–80.
- [5] Kurolic IC, Krajinović V, Topić A, Kuzman I, Baršić B, Markotić A. First molecular analysis of West Nile virus during the 2013 outbreak in Croatia. *Virus Res* 2014; 189: 63–6.
- [6] Bakonyi T, Hubalek Z, Rudolf I, Nowotny N. Novel flavivirus or new lineage of West Nile virus, central Europe. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 225–31.
- [7] Lvov DK, Butenko AM, Gromashevsky VL. i sur. West Nile virus and other zoonotic viruses in Russia: Examples of emerging-re-emerging situations. *Arch Virol Suppl* 2004; 18: 85–96.
- [8] Scherret JH, Poidinger M, Mackenzie JS. i sur. The relationships between West Nile and Kunjin viruses. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 697–705.

- [9] Vazquez, A, Sanchez-Seco MP, Ruiz S. i sur. Putative new lineage of west nile virus, Spain. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 549–52.
- [10] Beasley DW, Li L, Suderman MT, Barrett AD. Mouse neuroinvasive phenotype of West Nile virus strains varies depending upon virus genotype. *Virology* 2002; 296: 17–23.
- [11] Chancey C, Grinev A, Volkova E, Rios M. The global ecology and epidemiology of West Nile virus. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 376230.
- [12] M. Ciccozzi, S. Peletto, E. Cella i sur. Epidemiological history and phylogeography of West Nile virus lineage 2. *Infect Genet Evol* 2013; 17: 46–50.
- [13] Huang YJ, Higgs S, Horne KM, Vanlandingham DL. Flavivirus-mosquito interactions. *Viruses* 2014; 6: 4703–30.
- [14] Andreadis TG. The contribution of culex pipiens complex mosquitoes to transmission and persistence of west nile virus in North America. *J Am Mosq Control Assoc* 2012; 28: 137–51.
- [15] Balenghien T, Vazeille M, Grandadam M i sur. Vector competence of some French Culex and Aedes mosquitoes for West Nile virus. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2008; 8: 589–95.
- [16] Kilpatrick AM, Kramer L D, Campbell SR, Alleyne EO, Dobson AP, Daszak P. West Nile virus risk assessment and the bridge vector paradigm. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 425–9.
- [17] Reisen W, Brault A C. West Nile virus in North America: Perspectives on epidemiology and intervention. *Pest Manage Sci* 2007; 63: 641–6.
- [18] Turell MJ, Dohm DJ, Sardelis MR, O'Guinn ML, Andreadi TG, Blow JA. An update on the potential of North American mosquitoes (Diptera: Culicidae) to transmit West Nile virus. *J Med Entomol* 2005; 42: 57–62.
- [19] Girard YA, Schneide BS, McGe CE. i sur. Salivary gland morphology and virus transmission during long-term cytopathologic West Nile virus infection in Culex mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76: 118–28.
- [20] Mishra AC, Mourya DT. Transovarial transmission of West Nile virus in Culex vishnui mosquito. *Indian J Med Res* 2001; 114: 212–4.
- [21] Macdonald G. Epidemiologic models in studies of vector-borne diseases. *Public Health Rep* 1961; 76: 753–64.
- [22] Ciota AT, Kramer LD. Vector-Virus Interactions and Transmission Dynamics of West Nile Virus. *Viruses* 2013; 5: 3021–47.
- [23] Dusek RJ, McLean RG, Kramer LD. i sur. Prevalence of West Nile virus in migratory birds during spring and fall migration. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81: 1151–8.
- [24] Root JJ. West Nile virus associations in wild mammals: A synthesis. *Arch Virol* 2013; 158: 735–52.
- [25] Petersen LR. Global Epidemiology of West Nile Virus. u: Diamond MS. ur. *West Nile Encephalitis Virus Infection*. Saint Louis, SAD: Springer. 2009: 4–16.
- [26] Samuel MA, Diamond MS. Pathogenesis of West Nile Virus infection: A balance between virulence, innate and adaptive immunity, and viral evasion. *J Virol* 2006; 80: 9349–60.
- [27] Beasley DW, Li L, Suderman MT, Barrett AD. Mouse neuroinvasive phenotype of West Nile virus strains varies depending upon virus genotype. *Virology* 2002; 296: 17–23.
- [28] Donadieu E, Bahuon C, Lowenski S, Zientara S, Couplier M, Lecollinet S. Differential virulence and pathogenesis of West Nile viruses. *Viruses* 2013; 5: 2856–80.
- [29] Chambers TJ, Diamond MS. Pathogenesis of flavivirus encephalitis. *Adv Virus Res* 2003; 60: 273–342.
- [30] Morrey JD, Siddharthan V, Wang H. i sur. West Nile virus-induced acute flaccid paralysis is prevented by monoclonal antibody treatment when administered after infection of spinal cord neurons. *J Neurovirol* 2008; 14: 152–63.
- [31] Rudolph KE, Lessler J, Maloney RM, Kmush B, Cummings DA. Incubation periods of mosquito-borne viral infections: a systemic review. *Am J Trop Med Hyg* 2014; 90: 882–91.
- [32] Rossi SL, Ross TM, Evans JD. West Nile virus. *Clin Lab Med* 2010; 30: 47–65.
- [33] Brien JD, Uhrlaub JL, Nikolich-Zugich J. Protective capacity and epitope specificity of CD8(+) T cells responding to lethal West Nile virus infection. *Eur J Immunol* 2007; 37: 1855–63.
- [34] Beckham JD, Tyler LK. Clinical manifestations of neurological diseases. u: Diamond MS. ur. *West Nile Encephalitis Virus Infection*. Saint Louis, SAD: Springer. 2009: 4–16.
- [35] Hart J, Tillman G, Kraut MA. i sur. NIAID Collaborative Antiviral Study Group West Nile Virus 210 Protocol Team. West Nile virus neuroinvasive disease: neurological manifestations and prospective longitudinal outcomes. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 248.
- [36] Murray KO, Garcia MN, Rahbar MH. i sur. Survival analysis, long-term outcomes, and percentage of recovery up to 8 years post-infection among the Houston West Nile virus cohort. *PLoS One*. 2014; 9: e102953.
- [37] Tyler KL. Current developments in understanding of West Nile virus central nervous system disease. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 342–8.
- [38] Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K. i sur. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* 2013; 100: 446–54.
- [39] Morrey JD, Siddharthan V, Wang H. i sur. West Nile virus-induced acute flaccid paralysis is prevented by monoclonal antibody treatment when administered after infection of spinal cord neurons. *J Neurovirol* 2008; 14: 152–63.
- [40] Chowdhury P, Topno R, Khan SA, Mahanta J. Comparison of β -Propiolactone and Formalin Inactivation on Antigenicity and Immune Response of West Nile Virus. *Adv Virol* 2015; 2015: 616898.