EGZOTIČNI, A NAŠI: FLAVIVIRUSI U HRVATSKOJ

Autorica: Anamarija Gerenčir

Iskreno zahvaljujem Dariju Sabadiju, dr. med. na mentorstvu, stručnom savjetovanju i podršci tijekom pisanja ovog članka. Također, njegovi znanstveni radovi bili su od velike pomoći kao relevantna literatura i inspiracija za sadržaj ovog članka.

Virusne priče nisu samo iz tropskih dokumentaraca

Kad govorimo o flavivirusima, najprije pomislimo na tropske krajeve, egzotične komarce i putopisne dokumentarce. Ipak, posljednje godine pokazale su da Europa, pa tako i Hrvatska, itekako sudjeluje u njihovoj epidemiološkoj priči.

Flavivirusi pripadaju porodici *Flaviviridae* i obuhvaćaju više od 70 različitih virusa. To su mali, ovijeni virusi s jednolančanom pozitivnom RNA kao genomom.

Većina se flavivirusa prenosi arboputem (*arthropod-borne*), što znači da im za prijenos trebaju komarci ili krpelji, a osobito se dobro povezuju s pticama, koje im služe kao prirodni rezervoari.

Upravo su migracije ptica i širenje vektora glavni razlozi zbog kojih se flavivirusi relativno brzo mogu pojaviti u novim područjima.

Flavivirusi obuhvaćaju neke od najpoznatijih virusa koji se prenose vektorima: virus Zapadnog Nila (*West Nile virus*-WNV), Usutu virus, virus *dengue*, virus Zika, virus žute groznice i virus krpeljnog meningoencefalitisa (KME).

Kako su flavivirusi stigli do nas: vektori, okoliš i prvi slučajevi

Europa posljednjih deset godina bilježi izražen porast aktivnosti flavivirusa, osobito virusa Zapadnog Nila (WNV). Kombinacija povoljnih klimatskih uvjeta, migracijskih putova ptica i širenja vektora, ponajprije komaraca, omogućila je ovim virusima da se trajno udomaće u područjima u kojima ih do prije nekoliko desetljeća gotovo nije bilo.

U toj se epidemiološkoj priči našla i Hrvatska. Iako se često doživljava kao periferno područje na karti globalnih zaraznih bolesti, flavivirusima geografske granice ne predstavljaju prepreku.

Prvi ozbiljniji susret Hrvatske s ovim virusima zabilježen je 2012. godine, kada su u istočnim županijama, (Osječko-baranjskoj, Brodsko-posavskoj i Vukovarsko-srijemskoj), potvrđeni prvi klinički slučajevi neuroinvazivne infekcije virusom Zapadnog Nila. Četiri slučaja prijavljena su u Osječko-baranjskoj županiji, a oboljeli su bili hospitalizirani u KBC-u Osijek, na Klinici za infektivne bolesti, gdje su liječeni zbog teških neuroloških manifestacija, uključujući encefalitis.

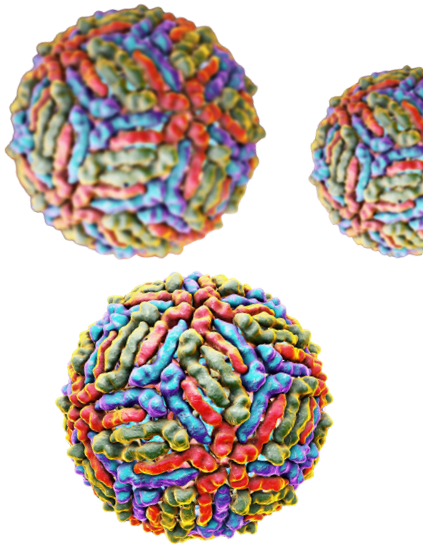
Već sljedeće godine virus se proširio i na sjeverozapadne dijelove zemlje, uključujući Zagreb i okolicu, čime je potvrđeno da WNV više nije sporadična pojava.

Od uboda do bolesti

Nakon uboda zaraženog vektora, virus ulazi u kožu te se širi u limfni sustav i krvotok. Kod većine zaraženih osoba imunološki sustav sprječava daljnje širenje infekcije, no kod manjeg broja bolesnika virus može prodrijeti u središnji živčani sustav i uzrokovati neuroinvazivnu bolest.



AI generirana ilustracija



Zašto je ova pojava važna upravo nama?

Flavivirusi mogu izazvati širok raspon bolesti, od potpuno asimptomatskih infekcija preko blagih febrilnih stanja pa sve do teških neuroinvazivnih bolesti poput meningitisa, encefalitisa i meningoencefalitisa. Teži oblici češći su kod starijih osoba, imunokompromitiranih pacijenata i osoba s kroničnim bolestima. Iako mnoge infekcije virusom Zapadnog Nila i Usutu virusom prolaze neprimijećeno, upravo te „tihe“ infekcije mogu održavati virus u ekosustavu. U istočnoj Hrvatskoj neuroinvazivni oblici WNV-a češće se bilježe u starijih osoba i bolesnika s kroničnim bolestima, dok se KME češće javlja u mlađoj i srednjoj životnoj dobi.

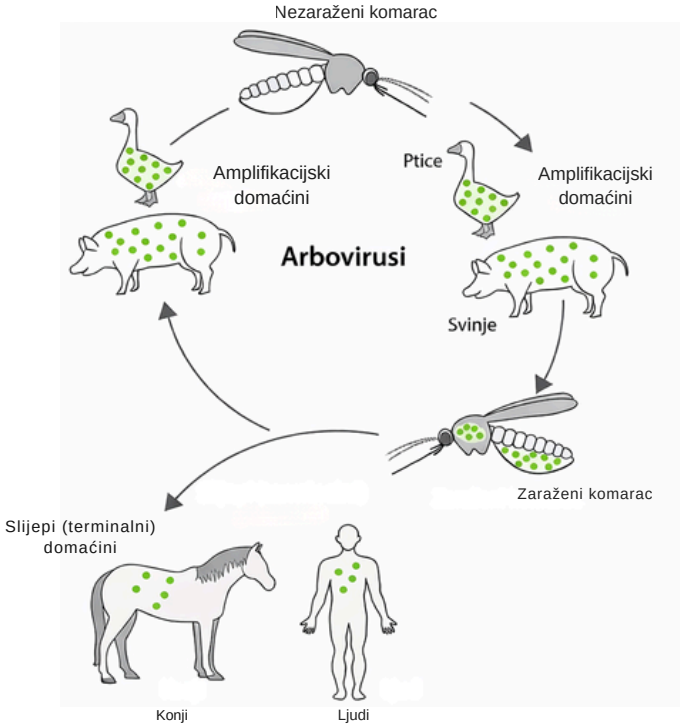
Razumijevanje ovog širenja nemoguće je bez uvida u prirodne cikluse prijenosa flavivirusa.

WNV primarno se prenosi ubodom zaraženog komarca, najčešće iz roda *Culex*, a njegov prirodni ciklus odvija se između ptica i komaraca, dok su ljudi i konji tzv. „slijepi domaćini“. U Hrvatskoj je WNV najčešće dokazan u kontinentalnim područjima, osobito u istočnoj Slavoniji, gdje čini većinu zabilježenih neuroinvazivnih flavivirusnih infekcija. Posebno epidemiološko značenje ima Kopački rit, močvarno područje iznimno bogato pticama selicama i komarcima, koje pruža idealne uvjete za održavanje enzootskog ciklusa virusa. Upravo zbog takvih okolišnih čimbenika istočna Hrvatska smatra se jednim od glavnih prirodnih žarišta WNV-a u zemlji.

Sličan obrazac prijenosa ima i Usutu virus (USUV), koji je filogenetski vrlo blizak virusu Zapadnog Nila. I on se prenosi ubodom komaraca, ponajprije vrsta roda *Culex*, uz ptice kao glavni rezervoar.

U Hrvatskoj je cirkulacija Usutu virusa potvrđena u pticama, komarcima i konjima, dok su ljudski slučajevi rijetki i uglavnom zabilježeni u kontinentalnim krajevima i to često u istim regijama u kojima cirkulira WNV. Preklapanje staništa, vektora i rezervoara rezultira istodobnom pojavom ovih virusa što dodatno otežava epidemiološki nadzor i laboratorijsku dijagnostiku.

Za razliku od komarcima prenosivih flavivirusa, virus KME ima drukčiji ekološki i epidemiološki obrazac. Prenosi se ubodom zaraženog krpelja, najčešće vrste *Ixodes ricinus*, a njegov prirodni ciklus vezan je uz šumske ekosustave i male sisavce, osobito glodavce. U Hrvatskoj je KME prisutan prvenstveno u kontinentalnim područjima, uključujući i istočnu Hrvatsku, gdje se bilježi kontinuirani porast broja oboljelih. Za razliku od WNV-a i USUV-a, KME nije povezan s močvarnim područjima i pticama, već s boravkom ljudi u prirodi i izravnim kontaktom s krpeljima.



Ciklus prijenosa arbovirusa između komaraca i amplifikacijskih domaćina, dok su ljudi i konji slijepe (terminalne) vrste domaćina. *Prilagođeno na hrvatski jezik prema Peterson et al., 2024. CC BY 4.0. Izvor: https://www.mdpi.com/2966448*

West Nile virus (WNV)

Infekcija West Nile virusom u većini slučajeva prolazi asimptomatski, dok se kod oko 20 % zaraženih razvija blaga febrilna bolest s nespecifičnim simptomima. Neuroinvazivna bolest javlja se u manje od 1% slučajeva, ponajprije u starijih osoba i bolesnika s kroničnim komorbiditetima. U istočnoj Hrvatskoj neuroinvazivni WNV najčešće se očituje kao meningitis ili meningoencefalitis, a rijetko su zabilježene i atipične manifestacije poput cerebelitisa i poliradikuloneuritisa, što upućuje na širok spektar neuroloških zahvaćanja.

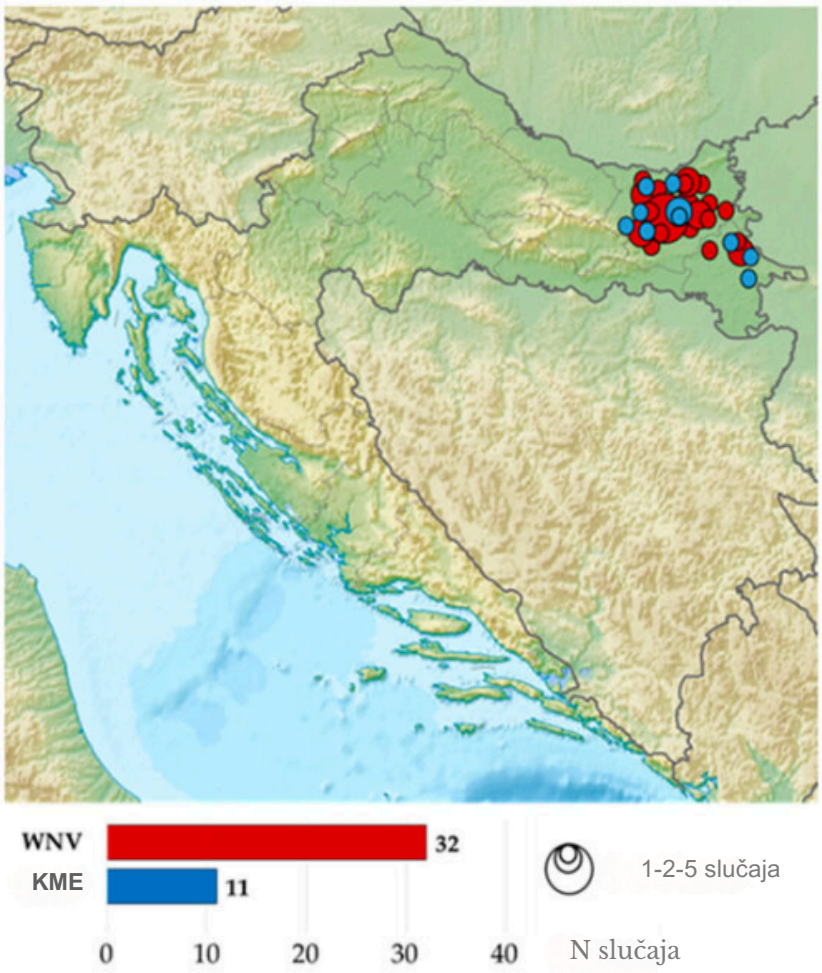
Usutu virus (USUV)

Infekcije Usutu virusom u ljudi najčešće su asimptomatske ili blage te prolaze neprepoznato. Ipak, u rijetkim slučajevima, osobito kod imunokompromitiranih osoba, mogu se razviti neurološke manifestacije poput meningitisa ili encefalitisa. Zbog istodobne cirkulacije USUV-a i i WNV-a u kontinentalnoj Hrvatskoj, njihovo kliničko i laboratorijsko razlikovanje predstavlja poseban dijagnostički izazov.

Krpeljni meningoencefalitis (KME)

Krpeljni encefalitis često započinje nespecifičnim, simptomima nalik na gripu te u europskom obliku može imati bifazični tijek bolesti. U neurološkoj fazi najčešće se razvijaju meningitis ili meningoencefalitis, uz izraženu limfocitnu pleocitozu u cerebrospinalnoj tekućini. U usporedbi s WNV-om, KME se češće javlja u mlađoj i srednjoj životnoj dobi, a može biti povezan s dugotrajnim neurološkim posljedicama.

Hrvatska u tom smislu ima sve ključne elemente za održavanje flavivirusa u okolišu: migracijske rute ptica, stabilne populacije komaraca i krpelja, povoljne klimatske uvjete te kontinuiranu izloženost stanovništva prirodnim žarištima infekcije.

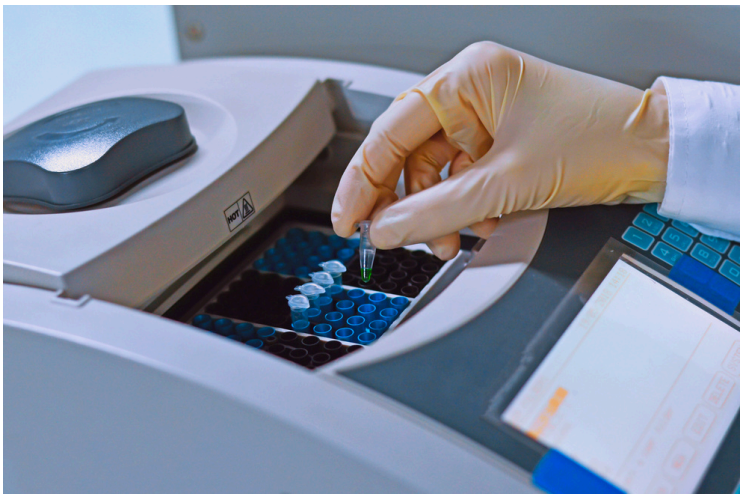


Raspodjela bolesnika s neuroinvazivnom infekcijom flavivirusima u istočnoj Hrvatskoj. *Prilagođeno prema: Pathogens 2025;14(1):69. CC BY 4.0. doi: 10.3390/pathogens14010069*

Kako ih prepoznajemo i liječimo?

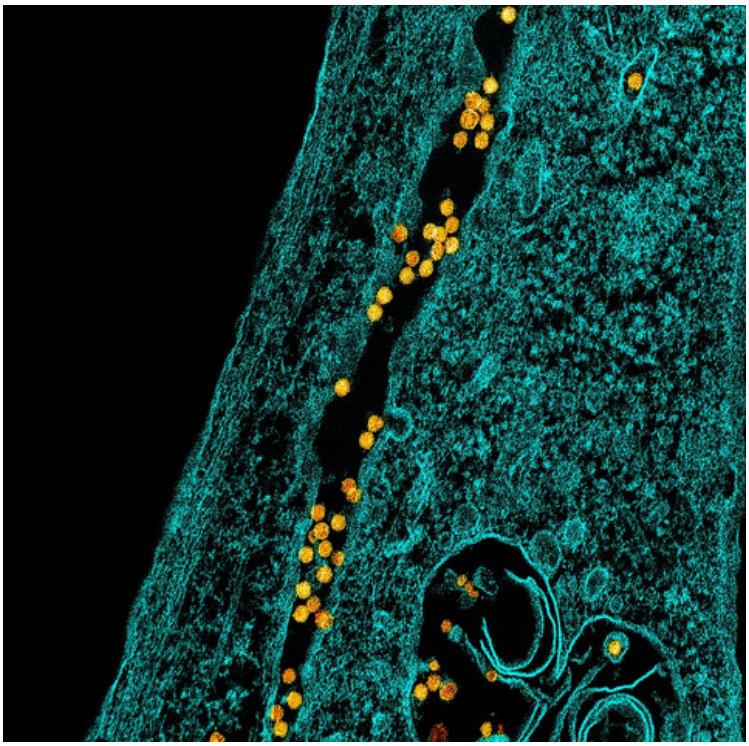
Dijagnostika flavivirusnih infekcija složena je zbog preklapanja kliničkih simptoma i česte serološke unakrsne reaktivnosti među flavivirusima. Temelji se na kombinaciji analize cerebrospinalne tekućine, molekularnih i seroloških metoda. RT-PCR se koristi za detekciju virusne RNA u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) ili urinu, pri čemu je testiranje urina osobito korisno u potvrdi infekcije virusom Zapadnog Nila. Analiza CSF-a poka-zuje pleocitozu u obje infekcije, ali s izraženom limfocitnom dominacijom kod krpeljnog meningoencefalitisa, dok je kod infekcije WNV-om često prisutan miješani ili neutrofilni upalni odgovor. Serološka dijagnostika uključuje detekciju IgM i IgG protu-tijela u serumu i CSF-u, a zbog moguće križne reaktivnosti nužna je potvrda neutralizacijskim testom i određivanje aviditeta IgG protutijela. Kombinirani dijagnostički pristup omogućuje pouzdanu identifikaciju uzročnika, što je ključno u neuroinvazivnim oblicima bolesti.

Liječenje je uglavnom simptomatsko i suportivno, tj. usmjereno na ublažavanje simptoma. Za blaže oblike, poput groznice Zapadnog Nila, preporučuju se odmor, rehidracija te antipiretici i analgetici. Teži neurološki oblici zahtijevaju bolničko liječenje, praćenje vitalnih funkcija i potporu, uključujući liječenje komplikacija poput napadaja. Trenutačno ne postoje specifični antivirusni lijekovi za West Nile, Usutu ili krpeljni meningoencefalitis pa je prevencija putem zaštite od uboda vektora i, kod krpeljnog encefalitisa, cijepljenja, ključna za smanjenje rizika.



Canva

PCR uređaj



West Nile virus: transmisijski elektronski mikrograf, preuzeto sa stranice Nacionalnog instituta za alergije i zarazne bolesti (NIAD). *Slika je licencirana pod CC BY 2.0 (Creative Commons Attribution 2.0), preuzeto sa:* commons.wikimedia.org/wiki/File:West_Nile_Virus_-_1.jpg

Flavivirusi: mali virusi s velikim iznenađenjem

Iako flavivirusi mogu zvučati kao strašni nametnici, u sebi kriju i niz zanimljivosti koje možda niste znali:

1. Flavivirus znači „žuti": ime dolazi od latinske riječi flavus, što znači žut, jer je žuta groznica *(yellow fever)* jedan od prvih otkrivenih flavivirusa koji je izazivao karakterističnu žuticu.
2. Zika virus prvi je put povezan s mikrocefalijom kod novorođenčadi tijekom velike epidemije u Brazilu koja je započela oko 2015. godine. Prije toga, Zika se smatrala relativno benignim virusom s blagim simptomima.
3. Repliciranje flavivirusa u mozgu ptica: istraživanja su pokazala da virus može dospjeti u središnji živčani sustav ptica, no one često nemaju kliničke simptome, što ih čini prirodnim rezervoarima.
4. Diapauza u vektorskim insektima i preživljavanje virusa: Neke vrste komaraca mogu preživjeti hladne mjesece u stanju diapauze, a virus može opstati u njima, što je potvrđeno u ekološkim studijama o širenju WNV-a.
5. Neke vrste komaraca, poput Culex pipiens, mogu vlastitim letom prijeći nekoliko kilometara, a uz pomoć vjetra dokumentirani su i prijelazi od 10 km u jednoj noći, što im omogućuje široko širenje flavivirusa.

Izvori:

1. Sabadi D, Bodulić K, Savić V, Vlahović Vlašić N, Bogdanić M, Perić L, Tabain I, Lišnjić D, Duvnjak M, Židovec-Lepej S, Grubišić B, Rubil I, Barbić L, Švitek L, Stevanović V, Smajić P, Berišić B, Zlosa M, Rončević I, Vilibić-Čavlek T. Clinical Characteristics, Laboratory Parameters, and Molecular Epidemiology of Neuroinvasive Flavivirus Infections in a Hotspot Region of Eastern Croatia. Pathogens. 2025 Jan 14;14(1):69. doi: 10.3390/pathogens14010069. PMID: 39861030; PMCID: PMC11768143.
2. Sabadi D, Peric L, Savic V, Rubil I, Baraban V, Tabain I, Barbic L, Duvnjak M, Bogdanic M, Stevanovic V, Capak K, Vilibic-Cavlek T. Fatal case of West Nile encephalitis associated with acute anteroseptal ST elevation myocardial infarction (STEMI): a case report. New Microbiol. 2020 Jan;43(1):51-53. Epub 2019 Dec 13. PMID: 32334492.
3. 1.Sevvana M, Kuhn RJ. Mapping the diverse structural landscape of the flavivirus antibody repertoire. Curr Opin Virol. 2020;45:51–64.
4. Pem-Novosel I, Vilibic-Cavlek T, Gjenero-Margan I, Pandak N, Peric L, Barbic L, Listes E, Cvitkovic A, Stevanovic V, Savini G. First outbreak of West Nile virus neuroinvasive disease in humans, Croatia, 2012. Vector Borne Zoonotic Dis. 2014 Jan;14(1):82-4. doi: 10.1089/vbz.2012.1295. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24283515; PMCID: PMC3880908.
5. Vignjević G, Bušić N, Turić N, Varga Z, Zana B, Ábrahám Á, Kurucz K, Vrućina I, Merdić E. First Detection of West Nile Virus Lineage 2 in Culex pipiens Vectors in Croatia. Pathogens. 2024;13(12):1131. doi: 10.3390/pathogens13121131
6. Vilibić-Čavlek T, Barbić L, Klobučar A, Vucelja M, Bogdanić M, Sabadi D, Kutleša M, Gjurašin B, Stevanović V, Curman Posavec M, et al. Re-Emergence of Usutu Virus and Spreading of West Nile Virus Neuroinvasive Infections During the 2024 Transmission Season in Croatia. Viruses. 2025;17(6):846. doi: 10.3390/v17060846
7. Dmitrović BA, Bodulić K, Kurolt IC. Phylogenomic insights into West Nile virus lineage 2 circulating in Croatia. Virology Journal. 2025;22:136. doi: 10.1186/s12985-025-02756-0

