



Infekce virem západonilské horečky

Přehled aktuálních informací a algoritmus diagnostiky infekce virem západonilské horečky
F. Stejskal, H. Zelená, H. Orlíková, F. Rettich, 6. 3. 2019

Autoři

MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D.	Společnost infekčního lékařství České lékařské společnosti JEP
MUDr. Hana Zelená	Národní referenční laboratoř pro arboviry, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě
MUDr. Hana Orlíková	Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, Státní zdravotní ústav
RNDr. František Rettich, CSc.	Oddělení dezinfekce, dezinfekce a deratizace, Státní zdravotní ústav

Původce

Původcem západonilské horečky je virus západonilské horečky (West Nile virus - WNV), který byl poprvé izolován v roce 1937 v Ugandě, patří do komplexu virů japonské encefalitidy z rodu *Flavivirus* a je příbuzný viru Usutu a viru St. Louis encefalitidy. Lidská onemocnění vyvolávají pouze linie 1 a 2, přičemž sublinie 1a se vyskytuje v Evropě, na Blízkém Východě, Africe a v roce 1999 byla zavlečena do Ameriky. Od roku 2004 se v Evropě šíří i linie 2, která byla původně přítomna pouze v Africe.

Epidemiologie

Rezervoárem infekce jsou ptáci (nákaza byla prokázána u více než 300 druhů divokých ptáků), u nichž dochází k signifikantní virémii, která je většinou asymptomatická, avšak pro některé druhy (např. dravce nebo krkavcovité) je virus vysoce virulentní a nákaza se projevuje úhynem ptactva v zasažených oblastech. Tažní ptáci mohou šířit západonilskou horečku z tropů a subtropů do oblasti mírného pásma, kde pak v letním období dochází k epidemiím. Člověk a ostatní savci (koně, psi, aj.) mohou WNV onemocnět, ale nejsou rezervoárem infekce, neboť u nich dochází pouze k nízké a přechodné virémii. Přenašeči nákazy jsou komáři rodu *Culex*, v České republice jsou nejdůležitější *Culex pipiens* a zřejmě i *Culex modestus*. Přesné faktory, které ovlivňují zvýšenou dynamiku výskytu WNV, nejsou známy. Může se jednat o výkyvy počasí, klimatické změny, migraci ptáků i lidí a změny v populaci komárů.

Současný výskyt WNV v Evropě

V roce 2018 byl v Evropě zaznamenán zvýšený výskyt lidských případů infekce WNV, s o několik týdnů dřívějším nástupem a pozdějším koncem výskytu oproti minulým sezónám, autochtonní případy se vyskytly jednak ve známých endemických oblastech, ale i v nových lokalitách a zemích. K 6. prosinci 2018 bylo v Evropě evidováno 2082 onemocnění u lidí, z toho v zemích EU bylo hlášeno 1503 případů infekce WNV (oproti méně než 300 případům za celý rok 2017) a v zemích sousedících s EU 579 případů. Došlo k 180 úmrtím na tuto infekci. Nejvíce postiženy jsou Itálie (576 případů), Srbsko (415), Řecko (311), Rumunsko (277) a Maďarsko (215), Izrael (128), dále desítky případů hlásilo Chorvatsko (53), Francie (27), Rakousko (20), Bulharsko (15), Turecko (22) a Kosovo (14), onemocnění se vyskytla i ve Slovinsku (3), na Kypru (1) a v České republice. **V ČR bylo k tomuto datu hlášeno celkem 7 infekcí u lidí, z toho dvě importované nákazy a 5 autochtonních onemocnění s 1 úmrtím.**

Za zvýšený výskyt infekce WNV v roce 2018 může být zodpovědné teplé a suché léto, které umožnilo rychlejší množení komárů i zrychlenou replikaci viru v nakažených komárech. Zvýšený výskyt slunečných dnů vedl k zvýšené aktivitě komárů i delší době, kterou lidé tráví venku, v riziku infekce.

Výskyt WNV v České republice

První důkazy o přítomnosti WNV v ČR pochází z roku 1985, kdy byly prokazovány protilátky proti tomuto viru u vodních ptáků na jižní Moravě. V 90. letech 20. století byl tento virus izolován z komárů na jižní Moravě. V této době byly prokázány virus-neutralizační protilátky u obyvatel Moravy a první suspektní lidské autochtonní klinické případy západonilské horečky. V posledních letech byl virus linie 2 opakovaně izolován z komárů rodu *Culex* na Břeclavsku (promítenost komárů ale nepřesahuje 1 promile). Virus-neutralizační protilátky byly prokázány v rámci monitoringu u 0,5- 1,5 % jedinců v chovech koní, kteří pocházeli z různých oblastí ČR, nepobývali jinde a nebyli očkováni proti WNV. **První prokázaný fatální případ lidské infekce WNV byl prokázán v srpnu 2018 ve Valticích.**

Přenos infekce WNV

Přirozený přenos infekce WNV na člověka je zprostředkovaný komáry rodu *Culex* (bylo identifikováno asi 40 druhů schopných přenosu WNV). U člověka je přítomna virémie asi 2 dny před prvními příznaky a asi 4 dny po jejich začátku, ale je tak nízká, že nakažený člověk není zdrojem infekce pro komáry. Delší virémie i vylučování viru močí může být zaznamenána u imunosuprimovaných osob.

Přenos WNV krevními deriváty: WNV může být přenesen erymasou, destičkovými koncentráty i plasmou. V Evropě bylo identifikováno asi 6 takových přenosů. Z tohoto důvodu jsou podle **doporučení Evropské Komise (EC Directive 2014/110/UE) vyřazeni z dárcovství krve na 28 dnů osoby, které se pohybovaly v oblastech prokázaného přenosu WNV** a u nichž nebyla infekce vyloučena pomocí PCR z krve.

Přenos transplantací orgánů: K přenosu infekce WNV může dojít transplantací solidních orgánů i po vymizení virémie.

Laboratorní nákazy: U laboratorních pracovníků může dojít k infekci po inokulaci viru do spojivky nebo perkutánně, při úrazu, např. injekční stříkačkou. Bylo popsáno několik případů profesionálních nálezů v souvislosti s prováděním pitvy u nakažených zvířat (ptáci, koně, myši).

Transplacentární přenos: Postižení plodu vrozenou vývojovou vadou (VVV) po transplacentární infekci je nepravděpodobné. Popsán byl jeden suspektní případ VVV (chorioretinitida, lissencefalitida, redukce bílé hmoty mozkové) po infekci v těhotné ženě v druhém trimestru. U 72 novorozenců narozených 71 ženám, které byly WNV nakaženy během těhotenství nebyly popsány vrozené malformace. U tří novorozenců, kteří se narodili ženám, jež se nakazily WNV během tří týdnů před porodem, se rozvinula symptomatická infekce, což prokázalo transplacentární nebo perinatální přenos.

Přenos WNV je možný i mateřským mlékem.

Klinické projevy infekce WNV

Inkubační doba západonilské horečky kolísá **od 2 do 15 dnů** a nejčastěji je 3 - 6 dnů, ale byla popsána i delší inkubační doba (až 21 dnů) u imunokompromitovaných osob.

Téměř 80 % nálezů probíhá inaparentně a pouze 20-25 % pacientů prodělá horečnaté chřipkové onemocnění ("**West Nile fever**"), které může být mezi druhým až pátým dnem nemoci doprovázeno, především na trupu, makulopapulózní, skarlatiniformní až morbiliformní vyrážkou. Příznaky nemoci odezní během čtyř až sedmi dnů a po překonání nákazy vzniká dlouhodobá imunita.

Neuroinvasivní forma nemoci se může rozvinout u 1 ze 150 - 250 pacientů, většinou starších 50 let nebo imunosuprimovaných. Jedná se o serózní meningitidu (25–35 %), jejíž prognóza je dobrá, nebo častěji o meningoencefalitidu (65–75 %), jejíž smrtnost dosahuje až 10 %, onemocnění se může manifestovat i jako akutní chabá paréza v důsledku myelitidy při postižení předních míšních rohů.

Diagnostika infekce WNV

1. přímý průkaz metodou RT-PCR nebo izolace viru

Klinický materiál:

- Srážlivá krev (sérum), mozkomíšni mok – pozitivní zpravidla jen v 1. týdnu klinických příznaků, tedy sérum a v případě serózní meningitidy mozkomíšni mok má smysl vyšetřovat pouze v prvním týdnu od začátku příznaků.
- Moč, nesrážlivá krev EDTA – pozitivní zpravidla až 2 týdny, někdy i déle
- Materiál z biopsie nebo pitevni materiál (mozek, mícha).

2. nepřímý průkaz pomocí detekce specifických protilátek

Klinický materiál:

- Srážlivá krev (sérum), mozkomíšni mok

Metody:

- ELISA nebo nepřímá imunofluorescence (NIF) na průkaz protilátek IgG a IgM, případně stanovení avidity IgG. Virus-neutralizační test (VNT) pro konfirmaci.
Nejspolehlivější výsledky poskytuje kombinace metod přímého a nepřímého průkazu!

Interpretace laboratorních výsledků:

U pacientů s aseptickou meningitidou, ale i nejasným febrilním stavem v období aktivního přenosu WNV (jaro - podzim) je nutno v diferenciální diagnostice zvažovat tuto infekci. Nutno vyloučit rovněž infekce způsobené dalšími flaviviry, zejména virem klíšťové encefalitidy (KEV) a virem Usutu (USUV), které se rovněž na území České republiky vyskytují, mohou být původci neuroinfekcí, a které způsobují zkřížené reakce v sérologii flavivirů. U virů WNV a USUV byly popsány zkřížené reakce i u některých komerčních PCR souprav, proto pro jednoznačné rozlišení těchto dvou infekcí je doporučena i sekvenční identifikace.

U pacientů je nutné ověřit předchozí **očkování proti flavivirovým infekcím**, klíšťové encefalitidě (KME), žluté zimnici (YF) a japonské encefalitidě (JE). U osob očkovaných v minulosti přetrvávají dlouhodobě IgG protilátky, které mohou zkříženě reagovat v ELISA a NIF testech s WNV infekcí. V případě, že byl pacient očkován proti těmto infekcím několik měsíců před onemocněním, mohou být přítomny i IgM protilátky. Vzhledem k tomu, že se k vakcinaci používají inaktivované (KME, JE) nebo atenuované (YF) celovirové vakcíny, nelze u nich obvykle odlišit imunitní odpověď po očkování nebo prodělané infekci.

V případě průkazu infekce WNV na základě sérologie se provádí vyšetření protilátek proti WNV ze srážlivé krve (séra), případně i z mozkomíšního moku. Vždy je nutno provést detekci IgG a IgM protilátek a konfirmaci metodou VNT. Současně je nutno vyšetřit i

protilátky proti KEV a USUV metodou VNT k vyloučení vzájemných zkřížených reakcí.

Analogicky je vhodné u osob s neuroinfekcí a pozitivitou protilátek proti KEV vyšetřit současně i protilátky proti WNV a USUV metodou VNT k vyloučení zkřížených reakcí, a to především z oblastí, ve kterých byla zjištěna lokální přítomnost WNV nebo USUV.

V případě přímého průkazu infekce WNV na základě RT-PCR je vhodné pozitivní výsledky konfirmovat sekvenací z důvodu možných zkřížených reakcí s virem USUV.

Pozitivita IgM anti-WNV při současně pozitivním VNT anti-WNV a negativním výsledkem VNT anti-KEV i anti-USUV je **potvrzením infekce WNV**. Pozitivita IgG se zpravidla objevuje současně s IgM nebo krátce poté.

Sérokonverze nebo signifikantní vzestup titru VNT anti-WNV v párových sérech je potvrzením akutní infekce (při chybění sérokonverze či signifikantního vzestupu VNT titru anti-USUV a anti-KEV).

Pozitivita IgM anti-WNV při současně negativním VNT anti-WNV je buď projevem nespecifické reakce, nebo se může objevit v časně fázi infekce WNV. V tomto případě je doporučen odběr párového séra s odstupem 1-2 týdnů, který by měl potvrdit sérokonverzi VNT a IgG anti-WNV.

Pozitivita IgG při negativním IgM a současně pozitivním VNT anti-WNV je průkazem anamnestických protilátek proti WNV po dříve prodělané infekci.

Pozitivita IgG a IgM nebo jen IgG při negativním VNT je projevem nespecifické reakce. V těchto případech je vhodné pátrat po jiných flavivirových infekcích.

Pokud je současně s pozitivitou VNT anti-WNV pozitivní VNT i proti jinému flaviviru (USUV nebo KEV), interpretace je obtížná. Pokud je VNT titr anti-WNV alespoň 4 vyšší než VNT titr proti ostatním flavivirům, je infekce WNV potvrzena. Je-li však VNT titr proti ostatním flavivirům s menším rozdílem, stejný nebo dokonce vyšší, může se rovněž jednat o WNV infekci a současně o přítomnost anamnestických protilátek proti jiným flavivirům, případně o duální infekci. Interpretace vždy musí provádět zkušený odborník individuálně s přihlédnutím ke klinickému stavu pacienta, anamnestickým údajům a výsledkům ostatních vyšetření, případně je doporučen odběr dalších vzorků s časovým odstupem.

Přímý průkaz ze séra nebo z mozkomíšního moku je přínosný zpravidla pouze 1 týden od začátku orgánově specifických klinických příznaků. Pozitivita může být delší u těžce probíhajících infekcí nebo u imunokompromitovaných osob. Přímý průkaz viru z moči nebo z nesrážlivé krve EDTA bývá pozitivní 2 i více týdnů. Negativní výsledek metod přímého průkazu nevylučuje infekci WNV, v těchto případech je nutno spoléhat na výsledky sérologických vyšetření, jak je popsáno výše.

V případě delšího časového intervalu od začátku klinických příznaků již většinou bývají pozitivní jen protilátky, přičemž IgM protilátky mohou zůstat pozitivní až 1 rok po proběhlé infekci a IgG protilátky zůstávají pozitivní dlouhodobě, pravděpodobně celoživotně.

Terapie infekce WNV

Neexistuje specifická medikamentózní terapie infekce WNV, léčba je tedy pouze podpůrná.

Prevence infekce WNV

Ve stadiu klinických studií je několik kandidátních vakcín proti WNV infekci. Proto je v prevenci infekce důležité dodržovat doporučení pro **individuální ochranu před poštípáním komáry**: nosit volné světlé oblečení s dlouhými rukávy a nohavicemi, používat účinné repelenty (s 15-25% DEET (N,N-diethyl-meta-toluamid), Picaridinem nebo IR3535), ochrana před zalétáním komárů do obydlí (sítě do oken a dveří, odpařovače, prostorové repelenty). Komáři rodu *Culex* štípají venku i v místnosti a jsou aktivní hlavně v noci. Opatřením je i **likvidace lihníšť komárů** *Culex* hlavně v okolí obydlí.

Surveillance západonilské horečky

V ČR je surveillance legislativně zakotvena ve vyhlášce č. 473/2008 Sb. Ministerstva zdravotnictví o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce ve znění pozdějších předpisů.

V sezóně od května do začátku prosince jsou nové případy hlášeny z národních systémů do evropského systému TESSy, týdně jsou aktualizovány mapy výskytu podle pravděpodobného místa nákazy na geografické úrovni NUTS3 na webu ECDC za účelem zmapování rizikových oblastí k zajištění opatření proti přenosu substancemi lidského původu.

Je používána **definice případu** dle Provdávěcího rozhodnutí komise (EU) 2018/945 o přenosných nemocích a souvisejících zvláštních zdravotních problémech, které musí být podchyceny epidemiologickým dozorem, a o příslušných definicích případů.

Surveillance u koní

V ČR je od roku 2012 prováděn monitoring výskytu protilátek a onemocnění u koní, který geograficky pokrývá rovnoměrně celé území státu. Koně s příznaky postižení CNS nebo se změnou chování jsou indikováni k vyšetření na infekci WNV a případy onemocnění WNV u koní se hlásí do OIA a oblasti s výskytem případů u koní jsou v sezóně publikovány mj. na webových stránkách ECDC.

Pasivní surveillance u ptáků

U uhynulých ptáků je v indikovaných případech prováděno vyšetření na WNV.

Monitoring vektorů

Monitoring výskytu WNV v komárech je prováděn v zejména v rizikových oblastech.

Vymezení rizikové oblasti

Vymezení rizikové oblasti (na úrovni okresů NUTS4) pro přenos západonilské horečky zohledňuje geografickou strukturu území (přítomnost vodních ploch, charakter a typ krajiny), výskyt potvrzených případů onemocnění WNV u lidí, potvrzení přítomnosti protilátek proti WNV u koní nebo záchyty WNV u ptáků v rámci pasivní surveillance a výsledky entomologického monitoringu (přítomnost vektoru onemocnění a prevalence WNV v komárech).

Aktivity v sezóně výskytu západonilské horečky

- Včasná detekce a hlášení případů západonilské horečky
 - Laboratorní potvrzení případů provádí NRL pro arboviry ZÚ v Ostravě.
 - Všechny zachycené případy západonilské horečky jsou hlášeny místně příslušnému orgánu ochrany veřejného zdraví, který zajišťuje:
 - místní šetření a stanovení opatření v ohnisku nákazy včetně likvidace líhnišť
 - hlásí případy západonilské horečky do hlásícího systému infekčních nemocí ISIN.
 - informuje o nových případech spádová pracoviště transfuzní služby a Ministerstvo zdravotnictví.
 - Data do evropského systému TESSy za ČR hlásí SZÚ na podkladě dat z ISIN.
 - Monitoring a průběžná analýza epidemiologické situace WNV nákazy u lidí v ČR (SZÚ).
 - Informování veřejnosti o rizikových oblastech a individuální ochraně proti poštípání komáry
 - Pravidelná mezioborová a mezirezortní jednání k problematice západonilské horečky v ČR.
 - Opatření proti přenosu WNV v souladu s Vyhláškou č. 143/2008 Sb., o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidské krve a jejích složek (vyhláška o lidské krvi).
-

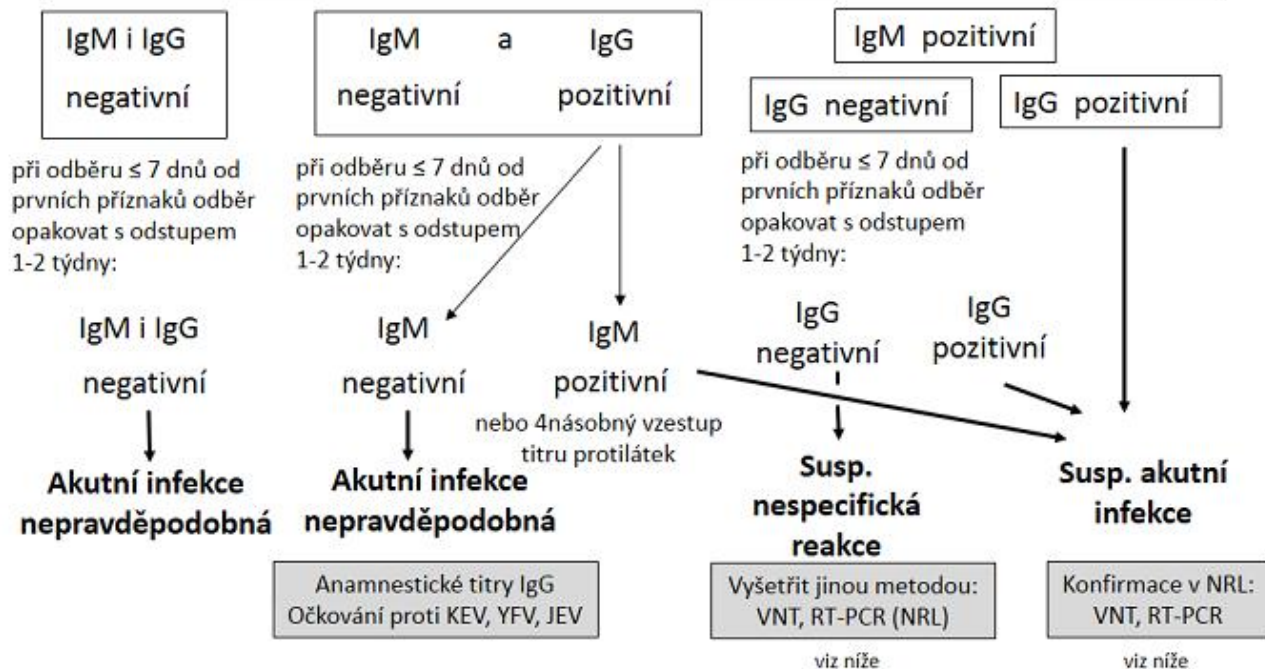
Algoritmy diagnostiky WNF

Algoritmus vyšetření osob s horečnatým onemocněním a s prokázanou serózní meningitidou, meningoencefalitidou nebo akutní chabou parézou v oblastech s možným výskytem infekce WNV v období jejího aktivního přenosu

Jedná se především o pacienty, kteří:

- 1) Pobývali v endemické oblasti (v ČR i zahraničí) WNV v období aktivního přenosu infekce WNV
- 2) Došlo u nich k rozvoji horečnatého onemocnění s příznaky neuroinfekce

Odběr srážlivé krve na sérologii WNV a KEV – ELISA nebo NIF

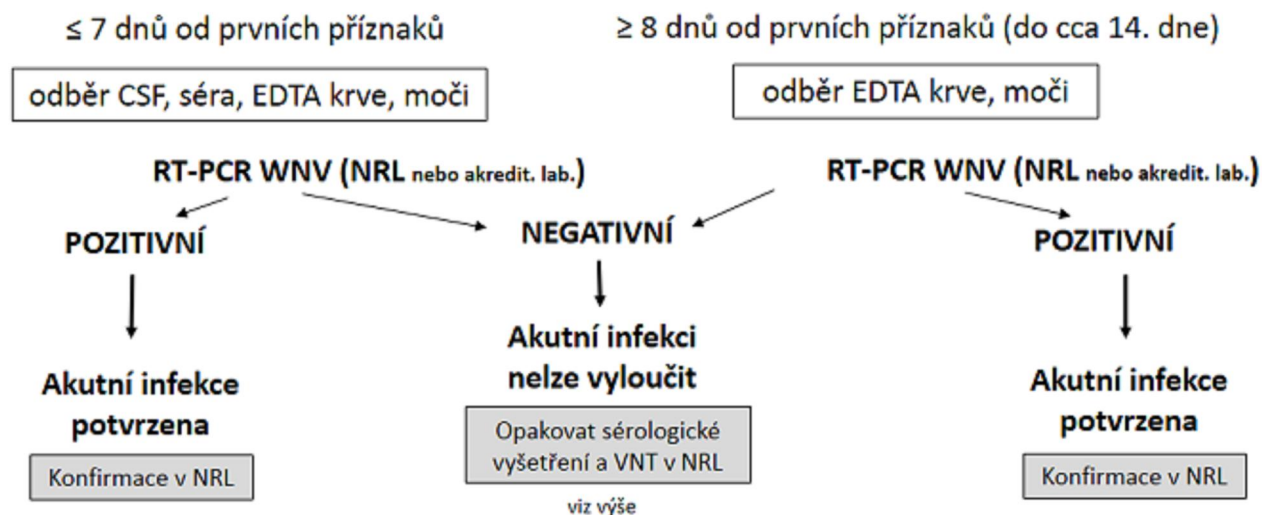


Algoritmus vyšetření osob s horečnatým onemocněním a s prokázanou serózní meningitidou, meningoencefalitidou nebo akutní chabou parézou v oblastech s možným výskytem infekce WNV v období jejího aktivního přenosu - pokračování

Vyšetření mozkomíšního moku (CSF) , séra, krve, moči na WNV v NRL (nebo akredit. laboratoři)

Především u pacientů:

- 1) s pozitivní sérologií IgM (a IgG) na WNV a/nebo KEV – potvrzení infekce
- 2) s negativní sérologií IgM (a IgG) na WNV a/nebo KEV při odběru ≤ 7 dnů od prvních příznaků
- 3) starších a imunokompromitovaných s neobvyklým a těžkým průběhem neuroinfekce s negativní sérologií IgM (a IgG) na WNV a/nebo KEV, kteří se pohybovali v oblasti s prokázaným aktivním přenosem WNV



Poznámka: Doporučuje se u všech pacientů s neuroinfekcí uchovat vzorky CSF a séra při teplotě -20 °C (při době skladování delší než 1 týden při teplotě -60 °C nebo nižší) k případnému pozdějšímu přímému průkazu infekce WNV metodou RT-PCR

Zkratky

WNV – virus západonilské horečky
KEV – virus klíšťové encefalitidy
NIF – nepřímá imunofluorescence
YEV – virus žluté zimnice
JEV – virus japonské encefalitidy
VNT – virusneutralizační test
CSF – mozkomíšní mok