

Infekce virem západonilské horečky (WNV)

František Stejskal (Společnost infekčního lékařství ČSL JEP)

Hana Zelená (NRL pro arboviry, ZÚ se sídlem v Ostravě)

Hana Orliková, František Rettich (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 (promořenost 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 zprostředkovan 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 pitevní 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 confirmaci.

! 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 confirmaci 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 4x 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 lůhnišť **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 Prováděcího 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 líníšť
 - hlásí případy západonilské horečky do hlásicího 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)