



## Τεύχος 9<sup>ο</sup> - Άρθρο 6<sup>ο</sup>

### **ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΟΥ ΔΥΤΙΚΟΥ ΝΕΙΛΟΥ (WNV)**

Τσίντου Μαγδαληνή\*

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

\*Editor in Chief, reviewer, webmaster.



#### **Περίληψη.**

Ο ιός του Δυτικού Νείλου είναι ένας μονόκλωνου RNA ιός της οικογένειας *Flaviviridae* που διατηρείται σε ενδοζωοτικό κύκλο μεταξύ κουνουπιών και πουλιών, ενώ οι άνθρωποι και άλλα θηλαστικά αποτελούν τυχαίους ξενιστές. Η πλειοψηφία των ανθρώπινων λοιμώξεων (80%) είναι ασυμπτωματική ενώ το 20% εμφανίζει κλινική νόσο που μπορεί να εκδηλώνεται από ήπια εμπύρετο κατάσταση μέχρι σοβαρή νευρολογική ασθένεια. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν εμβόλια ούτε αποτελεσματική φαρμακευτική αγωγή, τα μέτρα προφύλαξης αποκτούν ιδιαίτερη σημασία.

#### **1. Επιδημιολογία.**

Η επιδημιολογία του ιού του Δυτικού Νείλου (WNV) αλλάζει συνεχώς. Απομονώθηκε για πρώτη φορά στην Ουγκάντα το 1937 [1]. Από εκεί ο ιός εξαπλώθηκε στην



Αφρική και σε περιοχές της Μέσης Ανατολής [2]. Στη δεκαετία του 50, ο ιός βρέθηκε στο Ισραήλ, στη δεκαετία του 60 στη Γαλλία και από τα μέσα της δεκαετίας του 1990 εκδηλώθηκαν πολυάριθμες επιδημίες στην Ευρώπη. Τον Αύγουστο του 1999, 62 ασθενείς με μηνιγγοεγκεφαλίτιδα στη Νέα Υόρκη, σηματοδότησαν την είσοδο του ιού στη Β. Αμερική [3]. Σήμερα η γεωγραφική κατανομή του ιού εκτείνεται από τον Καναδά μέχρι τη Ν. Αμερική [4], Καραϊβική, Ευρώπη, Αφρική και Ασία.

Ο ιός ενισχύεται στα πτηνά από τα οποία διάφορα είδη κουνουπιών αλλά κυρίως το είδος *Culex*, μπορεί να μολυνθούν και να μεταδώσουν τον ιό στον άνθρωπο μέσω τσιμπήματος. Ο άνθρωπος θεωρείται στον κύκλο αυτό «αδιέξοδος» οικοδεσπότης αφού το υικό φορτίο που αναπτύσσεται είναι ανεπαρκές για να μολύνει ένα κουνούπι. Μετάδοση του ιού σε ανθρώπους με άλλους τρόπους, έχει αναφερθεί μέσω μετάγγισης αίματος, μεταμόσχευσης, ενδομήτριας μετάδοσης και θηλασμού [5,6,7,8].

Η μέγιστη επίπτωση της μόλυνσης αφορά τους μήνες Αύγουστο και Σεπτέμβριο. Πλέον επιρρεπείς είναι ηλικιωμένα άτομα που διανύουν την 7<sup>η</sup> ή 8<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής τους και με αναλογία ανδρών/γυναικών 3/1 [9].

## **2. Παθογένεια.**

Λόγω του μεγάλου αριθμού ασυμπτωματικών ή υποκλινικών λοιμώξεων αλλά και του σχετικά μικρού αριθμού επιβεβαιωμένων εργαστηριακά λοιμώξεων, οι γνώσεις μας πάνω στην παθογένεια του ιού προέρχονται κυρίως από ζωικά μοντέλα.

Ένα μολυσμένο με WNV κουνούπι, μεταδίδει τον ιό με το τσίμπημα και αυτός εναποτίθεται στους ιστούς του δέρματος και στο αίμα. Λίγες ημέρες αργότερα ο ιός ενισχύεται στους ιστούς του δέρματος και κινείται προς τους επιχώριους λεμφαδένες [10],



προκαλώντας χαμηλού επιπέδου ιαιμία που συνήθως υποχωρεί με την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων [11]. Μετά την αρχική αυτή φάση αναπαραγωγής που είναι παροδική, παρουσιάζεται μια δεύτερη φάση ιαιμίας με προσβολή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) [12].

Η είσοδος του ιού στο ΚΝΣ μπορεί να συμβεί χωρίς διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB) [13]. Η υψηλή ιαιμία όμως μπορεί να οδηγήσει σε λοίμωξη του εγκεφάλου μέσω τριχοειδικής διαρροής και αυξημένης διαπερατότητας του BBB [14]. Ωστόσο η αυξημένη διαπερατότητα του BBB σε μολυσμένα Hamster δεν υποδηλώνει αυξημένη θνησιμότητα, ούτε η θανατηφόρα λοίμωξη προϋποθέτει αυξημένη διαπερατότητα του BBB σε όλα τα στελέχη ποντικών [15].

Σε περιπτώσεις χαμηλής ιαιμίας, όπου η διάσπαση του BBB θεωρείται απίθανη, ο ιός μπορεί να εισέλθει στο ΚΝΣ μέσω μολυσμένων περιφερικών νεύρων [16]. Σε κάθε περίπτωση ο ακριβής μηχανισμός προσβολής του εγκεφάλου απαιτεί περαιτέρω έρευνα.

### **3. Κλινική εικόνα.**

Ο χρόνος επώασης του ιού ποικίλλει από 2 έως 15 ημέρες [17]. Οι συμπτωματικές λοιμώξεις – δηλαδή το 20% περίπου των μολυνθέντων ατόμων – εμφανίζουν μια εμπύρετη νόσο με κόπωση, μυαλγίες, ναυτία, έμετο και κοιλιακά άλγη [18,19]. Η διάρκεια της νόσου είναι κατά κανόνα μικρότερη των 7 ημερών.

Περίπου το 5% των συμπτωματικών ασθενών θα εμφανίσουν νευρολογική νόσο. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αιφνίδια έναρξη κεφαλαλγίας, φωτοφοβία, διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, εστιακή αδυναμία και συνέχιση του πυρετού [20,21].



Κεφαλαλγία, πυρετός, μυαλγίες, πόνος στην πλάτη, φωτοφοβία σε ποσοστό 20-25% και δυσκαμψία αυχένα, υποδηλώνουν άσηπτη μηνιγγίτιδα [22]. Εκδηλώνεται κατά προτίμηση σε νεώτερους ασθενείς και υποχωρεί συνήθως χωρίς συνέπειες. Η προσβολή και του εγκεφάλου (μηνιγγοεγκεφαλίτιδα) εκδηλώνεται με ευερεθιστότητα, σύγχυση, αποπροσανατολισμό, τρόμο, αταξία, εστιακή αδυναμία και αύξηση των αντανακλαστικών εκτός αν συνυπάρχει μυελίτιδα οπότε παρατηρείται απώλεια αντανακλαστικών [9,22].

Στους μισούς περίπου με λοίμωξη του ΚΝΣ από WNV, αναπτύσσεται εστιακή αδυναμία, συνήθως ασύμμετρη και ταχέως εξελισσόμενη [23,24]. Κλινικά συνίσταται από χαλαρή τετραπληγία, ασύμμετρη παραπάρεση ή μονοπάρεση. Εάν η εστιακή αδυναμία εμφανιστεί εκτός του πλαισίου της μηνιγγοεγκεφαλίτιδας, μπορεί να δημιουργήσει διαγνωστική σύγχυση. Αδυναμία των αναπνευστικών μυών, μπορεί να απαιτήσει παρατεταμένη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής [9].

#### **4. Διάγνωση.**

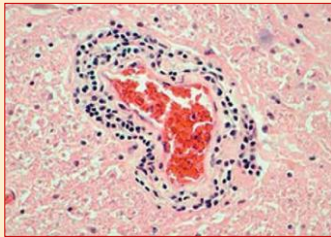
Σε ενδημικές περιοχές της νόσου, εμπύρετοι ασθενείς που εμφανίζουν κεφαλαλγία, μυαλγίες ή άλλα σημεία προσβολής του ΚΝΣ, πρέπει να ερευνώνται για πιθανή λοίμωξη με τον WNV.

Η εικόνα του περιφερειακού αίματος συνήθως είναι φυσιολογική αλλά μπορεί να παρατηρείται λεμφοπενία [25]. Αρκετοί ασθενείς εμφανίζουν υπονατριαιμία [22]. Επί προσβολής του ΚΝΣ (εικόνα 1), στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) παρατηρούνται αυξημένες πρωτεΐνες και αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων (μέση τιμή 171 κύτταρα/ml), τα οποία εμφανίζουν αρχικά πολυμορφοκυτταρικό και στη συνέχεια λεμφοκυτταρικό τύπο.



Οι ορολογικές εξετάσεις θέτουν ασφαλώς τη διάγνωση είτε με απομόνωση του ίδιου του ιού είτε με την ανίχνευση ειδικών IgM αντισωμάτων, σε δείγματα ENY ή ορού.

Στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, ανωμαλίες εμφανίζονται στις μήνιγγες ενώ στον εγκέφαλο συνηθέστερα προσβάλλονται τα βασικά γάγγλια, οι θάλαμοι, το εγκεφαλικό στέλεχος και τα κοιλιακά κέρατα.



**Εικόνα 1:** Απεικόνιση παθολογοανατομικών αλλαγών σε προσβολή του ΚΝΣ από τον WNV [26].

Πηγή: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/neurology/neurologic-complications-west-nile-virus/>

## 5. Συμπέρασμα.

Δεδομένου ότι σημαντικό ποσοστό ασθενών με λοίμωξη από WNV, θα εμφανίσει σοβαρή νευρολογική νόσο, απαιτείται ενημέρωση και ευαισθητοποίηση της ιατρικής κοινότητας, για την έγκαιρη διάγνωση της νόσου. Λόγω έλλειψης, μέχρι σήμερα, στοχευμένης αποτελεσματικής θεραπείας, η πρόληψη παραμένει ζωτικής σημασίας.

## Βιβλιογραφία.

1. Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, Paul JH. A neurotropic virus isolated from the blood of a



- native of Uganda. *Am. J. Trop. Medicine* 1940;20:471–492.
2. West Nile virus: Uganda, 1937, to New York City, 1. 1999. *Ann N Y Acad Sci.* 951: 2001; 25-37.
3. Lanciotti RS, et al. Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science* 1999;286(5448):2333–7.
4. Centers for Disease Control and Prevention: West Nile virus: Clinical description. Available at <http://www.cdc.gov/ncidod/dybid/westnile/clinicians/clindesc.htm> (Accessed December 12, 2007).
5. Intrauterine West Nile virus infection--New York, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(50):1135–6.
6. Alpert SG, Ferguson J, Noel LP. Intrauterine West Nile virus: ocular and systemic findings. *Am J Ophthalmol* 2003;136(4):733–5.
7. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med.* 348: 2003; 2196-2203.
8. Estimated risk of West Nile virus transmission through blood transfusion during an epidemic in Queens, New York City. *Transfusion.* 42: 2002; 1019-1026.
9. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA.* 290: 2003; 511-515.
10. Johnston L, Halliday GM, King NJ. Langerhans cells migrate to local lymph nodes following cutaneous infection with an arbovirus. *J Invest Dermatol* 2000;114(3):560–8.
11. Busch MP, et al. Virus and antibody dynamics in acute west nile virus infection. *J Infect Dis* 2008;198 (7):984–93.
12. West Nile virus. *JAMA.* 290: 2003; 524-528.
13. Verma S, et al. West Nile virus infection modulates human brain microvascular endothelial cells tight junction proteins and cell adhesion molecules: Transmigration across the in vitro blood-brain barrier. *Virology* 2009;385(2):425–33.
14. Diamond MS, Klein RS. West Nile virus: crossing the blood-brain barrier. *Nat Med* 2004;10(12): 1294–5.
15. Morrey JD, et al. Increased blood-brain barrier permeability is not a primary determinant for lethality of West Nile virus infection in rodents. *J Gen Virol* 2008;89(Pt 2):467–73.
16. Samuel MA, et al. Axonal transport mediates West Nile virus entry into the central nervous system and induces acute flaccid paralysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(43):17140–5.
17. Petersen LR, Marfin AA. West Nile virus: a primer for the clinician. *Ann Intern Med* 2002;137(3): 173–9.



18. Brilla R, et al. Clinical and neuroradiologic features of 39 consecutive cases of West Nile Virus meningoencephalitis. J Neurol Sci 2004;220(1-2):37-40.
19. Tyler KL. West Nile virus infection in the United States. Arch Neurol 2004;61(8):1190-5.
20. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. N Engl J Med. 344: 2001; 1807-1814.
21. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. JAMA. 290: 2003; 511-515.
22. West Nile virus infection in 2002: Morbidity and mortality among patients admitted to hospital in southcentral Ontario. CMAJ. 168: 2003; 1399-1405.
23. A poliomyelitis-like syndrome from West Nile virus infection. N Engl J Med. 347: 2002; 1279-1280.
24. Poliomyelitis due to West Nile virus. N Engl J Med. 347: 2002; 1280-1281.
25. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. N Engl J Med. 344: 2001; 1807-1814.
26. Lara Jeha, Cathy A. Sila, Neurologic Complications of West Nile Virus,  
<http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/neurology/neurologic-complications-west-nile-virus/>