

PREGLEDNI ČLANCI

REVIEW ARTICLES

Institut za javno zdravlje Vojvodine, Sektor za virusologiju¹
 Klinički centar Vojvodine Novi Sad, Klinika za infektivne bolesti²
 Univerzitet u Novom Sadu, Poljoprivredni fakultet,
 Laboratorija za medicinsku i veterinarsku entomologiju³

Pregledni članak
 Review article
 UDK 578.7:616.988.25
 DOI:10.2298/MPNS0906231H

SAVREMENA SAZNANJA O INFEKCIJI VIRUSOM ZAPADNOG NILA

UP-TO-DATE KNOWLEDGE OF WEST NILE VIRUS INFECTION

Ivana HRNJAKOVIĆ-CVJETKOVIĆ¹, Dejan CVJETKOVIĆ², Dušan PETRIĆ³, Vesna MILOŠEVIĆ¹, Vera JERANT-PATIĆ¹ i Marija ZGOMBA³

Sažetak - Virus Zapadnog Nila je RNA virus iz porodice *Flaviviridae*. U životni ciklus virusa uključeni su komarci *Culicine* i divlje ptice. Čovek kao slučajni domaćin biva inficiran ubodom inficiranog komarca. Prenos sa čoveka na čoveka je moguć preko transfuzija krvi i krvnih produkata, transplantacijom, transplacentarno i dojenjem. Slučajevi infekcije kod ljudi zabeleženi su u Africi i Aziji. U Rumuniji je registrovana epidemija 1996. godine sa stotinama neuroloških slučajeva i 17 smrtnih slučajeva. Prva epidemija u Americi registrovana je 1999. u Njujorku. Većina slučajeva je bez simptoma. U slučaju manifestne infekcije simptomski su temperatura, slabost, mučnina, povraćanje, izrazita mialgija, artralgijska i glavobolja. Manje od 1% inficiranih ima teške neurološke sindrome - meningitis, encefalitis ili flakcidnu paralizu. Dijagnoza se zasniva na serološkim testovima (ELISA IgM iz seruma i likvora), na izolaciji virusa ili dokazivanju virusnih antigena ili virusnog genoma. Lečenje je simptomatsko. Prevencija se zasniva na integralnom istraživanju prisustva virusa u vektorima, rezervoarima i ljudskoj populaciji, na merama za suzbijanje komaraca i na ličnim zaštitnim merama.

Cljučne reči: Groznica zapadnog Nila + epidemiologija; Virus zapadnog Nila; Encefalitis; Serološki testovi; Simptomi i znaci

Uzročnik

Virus Zapadnog Nila prvi put je izolovan i identifikovan u oblasti Zapadni Nil u Ugandi 1937. godine. Spada u RNK viruse porodica Flavivirida, rod flavivirus. Ima jednonančani RNK genom sa pozitivnim lancem. Među strukturnim proteinima virusa posebno je značajan E glikoprotein koji obezbeđuje adsorpciju virusa na ćeliju, učestvuje u virusnoj hemaglutinaciji i izaziva stvaranje neutrališućih antitela na kojima se zasniva imunitet protiv ovog virusa. Po antigenimskim karakteristikama virus je blizak nekolicini virusa, značajnih uzročnika encefalitisa ljudi kao što su: virus japanskog encefalitisa, virus *Sent Luis* encefalitisa, virus *Mari Veli* encefalitisa i *Kunjin* virus koji je australijski podtip virusa Zapadnog Nila. Rezervoar ovih ARBO virusa su ptice a vektori - komarci, posebno vrste roda *Culex*. Genetski postoje dve loze virusa, ali je samo loza 1 patogena za čoveka [1].

Epidemiologija

West Nile virus je rasprostranjen širom Afrike, južne Evrope, jugozapadne Azije i Australije. U ži-

votni ciklus virusa Zapadnog Nila uključeni su komarci iz potfamilije *Culicine* i 17 vrsta ptica. Dugotrajna viremija (1-2 nedelje) i visoki titrovi virusa čine divlje ptice značajnim rezervoarom infekcije sa kojeg se virus lako prenosi na vektore komarce. Neočekivano uginuće velikog broja divljih ptica može da prethodi epidemiji kod ljudi. Pernata živina (kokoš, ćurke) može takođe da bude inficirana i da razvije visok titar antitela [2]. Zato su serološka ispitivanja domaće živine značajan pokazatelj aktivnosti virusa na jednoj teritoriji. Virus se razmnožava u pilićima i dostiže titrove značajne za infekciju komaraca. Zbog niskog titra virusa i kratkotrajne viremije, odrasla živina nije značajan rezervoar za infekciju komaraca [3]. Iz enzootičnog ciklusa, divlje ptice - komarci, virus se prenosi na čoveka ubodom zaraženog komarca. Faktori rizika za infekciju kod ljudi su: dužina boravka u prirodi, neredovna upotreba repelenata, stanovanje u kućama sa potopljenim podrumom i prisustvo komaraca u stanu [4,5]. Čovek je slučajni domaćin budući da se razmnožavanjem virusa u čoveku ne postižu visoki titrovi virusa potrebni za dalje prenošenje virusa preko komaraca. Infekcije kod ljudi registruju se u periodu aktivnosti vektora. Virus se u zimskom periodu održava: 1) u odraslim komarcima u hibernaciji 2) transovarijalnim prenošenjem među komarcima i 3) migracijom zaraženih ptica selica u umerene klimatske pojaseve [6]. Prenos infekcije sa čoveka na čoveka vrši se krvlju i produktima krvi, transplantacijom organa, dojenjem i transplantacijom [7]. Takođe su opisane laboratorijske infekcije nastale perkutano ili inhalacijom [8]. Pored

Zahvalnost: Rad je nastao u okviru projekta Ministarstva nauke i zaštite životne sredine Republike Srbije TR - 6920B u koji su, pored autora rada, uključeni dipl. biolog Jelena Radovanović-Tadić, dipl. biolog mr Gordana Kovačević, asistent Aleksandra Ignjatov Čupina, asistent pripravnik Aleksandra Konjević i asistent pripravnik Dušan Marinković. Autori rada zahvaljuju se kolegama na značajnom doprinosu u realizaciji projekta i ovog rada.

Skraćenice

RNK	- ribonukleinska kiselina
ARBO	- <i>arthropod borne</i> (rođen u artropodama)
MRI	- magnetna rezonancija
ELISA	- enzimski imuno test
RT	- PCR <i>real time</i> reakcija lančane polimerizacije
BSL	- <i>biosafety level</i>

čoveka, slučajni domaćin može biti i konj, krava, pas, mačka i zec.

Prevalencija antitela na virus Zapadnog Nila u nekim populacijama je velika. U istraživanju sprovedenom na Sejšelima utvrđeno je da prokuženost raste sa uzrastom ispitanika i kreće se od 18,4% (uzrast do 14 godina) do 51,7% (stariji od 44 godine) [9].

Slučajevi infekcije kod ljudi virusom Zapadnog Nila zabeleženi su u Africi, Izraelu, Rusiji, Indiji, Pakistanu. Epidemija u Izraelu 1957. godine obeležena je pojavom teških neuroloških oboljenja udruženih s visokom stopom smrtnosti. Prvi evropski slučajevi otkriveni su 1962. godine u delti Rone u Francuskoj [10]. Od sredine devedesetih godina XX veka prevalencija i težina kliničke slike su u porastu, kao i broj zemalja u kojima se infekcija registruje. U Rumuniji je 1996. godine registrovana epidemija s nekoliko stotina obolelih s infekcijom centralnog nervnog sistema i fatalnim ishodom kod 17 obolelih [3]. Naknadna seroepidemiološka istraživanja pokazala su da se u Rumuniji virus Zapadnog Nila održava u prirodi i da je uzročnik sporadičnih slučajeva meningoencefalitisa i febrilnih stanja kod ljudi. U periodu 1997-1998. godine u Rumuniji je serološki potvrđeno da je virus Zapadnog Nila odgovoran za nastanak meningoencefalitisa kod 12/322 ispitanika iz 19 jugoistočnih distrikta i kod 1/75 ispitanika iz Bukurešta. U ovom istraživanju su dijagnostikovana i dva slučaja febrilnog stanja praćenog egzantemom koji su izazvani virusom Zapadnog Nila [11]. Prvi slučajevi kod ljudi na tlu SAD zabeleženi su u epidemiji meningoencefalitisa u Njujorku 1999. godine u kojoj je bilo 59 obolelih sa pojavom febrilnosti, znakova meningitisa, encefalitisa i mlitavim paralizama. Tokom naredne dve godine virus je izolovan iz ptica, komaraca i ljudi u 28 američkih država [7]. U epidemiji 2002. godine u SAD registrovano je 4 156 slučajeva obolelih sa smrtnim ishodom u 284 slučaja [7]. Prema podacima Centra za prevenciju i kontrolu bolesti u Atlanti, 2005. godine registrovano je 2 949 obolelih u 43 američke države. U 43% svih slučajeva radilo se o meningitisu ili encefalitisu, 53% slučajeva odnosilo se na febrilna stanja, dok je 11 slučajeva u vreme prijavljivanja klinički još bilo nerazjašnjeno [12]. Virus je otkriven i u Kanadi. Čini se da se na zapadnoj hemisferi virus Zapadnog Nila održava endemski sa periodičnim epidemijama poput onih izazvanih virusom *Sent Luis* encefalitisa [6].

Kliničke karakteristike

Većina humanih infekcija (80%) protiče asimptomatski. U klinički manifestnim slučajevima infek-

cije, smatra se da inkubacioni period iznosi 3 -14 dana [1]. Klinička slika je raznovrsna, počev od blagog febrilnog oboljenja bez specifične simptomatologije i komplikacija do fatalnog meningoencefalitisa. U izveštajima o epidemijama opisuju se febrilna stanja (temperatura obično preko 39° C) praćena malaksalošću, anoreksijom, mučninom, povraćanjem, bolovima u očima, glavoboljom, mialgijama, artralgijama, makulopapuloznom ospom i limfadenitisom. Trajanje bolesti bilo je 3 - 6 dana. Tokom epidemije infekcije virusom Zapadnog Nila u Njujorku 1999. i državi Konektikat utvrđeno je da je samo 20% inficiranih bilo febrilno, dok je neurološko oboljenje registrovano kod 1/150 inficiranih osoba [4,13]. I drugi izvori iz literature navode da se afekcija centralnog nervnog sistema (meningitis, encefalitis ili mlitave paralize) javlja kod manje od 1% inficiranih. U područjima gde je virus enzootičan, iznenadno febrilno stanje sa neobjašnjivim neurološkim poremećajima uz izrazitu mišićnu slabost (najčešće jednostranu) u periodu leto - jesen, mora diferencijalno-dijagnostički da pobudi sumnju na infekciju virusom Zapadnog Nila. Dve trećine slučajeva sa afekcijom centralnog nervnog sistema su slučajevi encefalitisa [6]. Encefalitis izazvan virusom Zapadnog Nila ispoljava se visokom temperaturom, glavoboljom, promenom mentalnog statusa, mišićnom slabošću, mučninom i povraćanjem. Poremećaj svesti do kome, registrovan je u oko 15% slučajeva [6]. Infekcija ovim virusom treba da bude uključena u difencijalnu dijagnozu svakog slučaja flakcidne paralize. Flakcidne paralize su praćene limfocitnom pleocitozom u cerebrospinalnom likvoru [14]. Rizik od po život opasnih neuroloških komplikacija povećava se s uzrastom obolelih. U epidemiji u Njujorku 1999. godine, učestalost teških neuroloških oblika bolesti bila je u osoba uzrasta 50-59 godina 10 puta veća, a u osoba uzrasta preko 80 godina 43 puta veća u poređenju s uzrastom do 19 godina [15]. Polovina hospitalizovanih pacijenata u SAD imala je izrazitu mišićnu slabost koja uz encefalopatiju može da ukaže na *West Nile* infekciju. Pored meningitisa i encefalitisa mogu se izolovano javiti i ataksija, ekstrapiramidalna simptomatologija, pareze i paralize kranijalnih nerava, mijelitis, poliradikulitis i konvulzije. Miokarditis, pankreatitis i fulminantni hepatitis, opisani u epidemijama pre 1999. godine, dopunjuju spektar kliničkih manifestacija infekcije izazvane virusom Zapadnog Nila [1]. Učestalost smrtnih slučajeva u opštoj populaciji obolelih varirala je od 4% u Rumuniji do 12% u Njujorku, odnosno 14% u Izraelu [15-17]. Međutim, kod starijih od 70 godina stopa smrtnosti je bila znatno viša (15% u Rumuniji i 29% u Izraelu) [15-17]. U epidemiji u Volgogradu u Rusiji, umrlo je 40/84 inficiranih sa encefalitisom (48%) [18]. Kao mogući faktori rizika za smrtni ishod navode se, pored starijeg životnog doba, šećerna bolest i druga imunodeficitarna stanja i oboljenja [1,17]. U epidemiji u Izraelu 96% umrlih činile su osobe starije od 65 godina [19]. Praćenjem 11 pacijenata sa transplantiranim organima kod kojih je

došlo do infekcije virusom Zapadnog Nila zaključeno je da su kliničke karakteristike, citobiohemijski nalaz likvora, rezultati seroloških testova bili slični onima kod imuno-kompetentnih inficiranih osoba [20]. U grupi primalaca transplantata inficiranih virusom Zapadnog Nila češće su registrovani patološki nalazi magnetne rezonancije (MRI) i elektroencefalograma i neurološka oštećenja u toku encefalitisa bila su teža u odnosu na grupu imunokompetentnih osoba inficiranih ovim virusom. U ispitivanju Kleinschmidt-DeMastera i saradnika grupa primalaca transplantata imala je i veću stopu smrtnosti u odnosu na onu registrovanu kod inficiranih imunokompetentnih (18% prema 12%) [20,21]. Jednogodišnjim kliničkim praćenjem bolesnika posle preležane bolesti utvrđeno je da je 67% patilo od iscrpljenosti, 50% imalo poremećaje pamćenja, 49% poremećaj hoda, 44% mišićnu slabost, a 38% je imalo simptome depresije [22].

Laboratorijska dijagnoza

Promene u krvnoj slici kod obolelih s infekcijom virusom Zapadnog Nila nisu karakteristične. Obično se registruje normalan broj leukocita sa limfopenijom i nekad anemija. Hiponatremija je registrovana u obolelih od encefalitisa. Citobiohemijskim pregledom cerebrospinalnog likvora nalazi se limfocitna pleocitoza s brojem ćelija do $1800/\text{mm}^3$, umerena proteinorahija i normalan nivo glukoze [15,17,23,24]. Kompjuterizovana tomografija mozga obično ne daje patološki nalaz, dok MRI može da pokaže promene mekih moždanica i moždanog parenhima [17].

Za potvrdu dijagnoze neophodna je virusološka dijagnostika. Ona se zasniva na serološkim reakcijama, izolaciji virusa iz bolesničkog materijala i dokazivanju virusnih antigena ili virusnog genoma.

Serološka dijagnostika se zasniva na primeni imunoenzimskog testa (ELISA), imunofluorescentnog testa ili neutralizacionog testa. Najširu primenu u dijagnostici ima ELISA IgM test za ispitivanje IgM antitela u likvoru i u serumu uzetih do 21 dana posle pojave simptoma. Negativan nalaz IgM u prvom testiranju ne isključuje infekciju virusom Zapadnog Nila. Primećeno je, naime, da izvestan manji procenat obolelih ne stvara IgM antitela tokom prvih osam dana infekcije. Zato je u slučaju negativnog IgM testa u uzorku uzetom u tom periodu potrebno ponoviti test 2-3 nedelje kasnije. U epidemiji u Njujorku 95% pacijenata je imalo pozitivna IgM antitela u likvoru [22]. IgM antitela u likvoru se javljaju pre nego u serumu, što znači da sinteza IgM počinje lokalno u centralnom nervnom sistemu [25]. Kako IgM antitela ne prelaze hematoencefalnu barijeru, njihov nalaz u likvoru dokazuje infekciju centralnog nervnog sistema. Serum obolelih iz njujorške epidemije uzet tokom prvih 8 dana bolesti bio je pozitivan na IgM antitela u 90%. U epidemiji u Rumuniji 72% uzoraka seruma obolelih sa kliničkom definicijom slučaja bilo je seropozitivno do sedmog dana od početka bolesti,

sledećih 10% obolelih postalo je seropozitivno do kraja treće nedelje, a do kraja četvrte nedelje bolesti još 9%. Danas su na raspolaganju komercijalni ELISA testovi na virus Zapadnog Nila. Serološko ispitivanje osoba koje su prethodno vakcinisane protiv žute groznice ili japanskog encefalitisa ili onih koje su prethodno inficirane antigenima srodnim flavivirusima moguć je lažno pozitivan rezultat na IgG antitela na virus Zapadnog Nila zbog unakrsne reakcije antitela na virus Zapadnog Nila sa antigenima srodnih flavivirusa [25]. Zato je ELISA test nedovoljno specifičan test za dijagnozu infekcije virusom Zapadnog Nila u krajevima gde su rasprostranjeni drugi flavivirusi. Zbog ovih unakrsnih reakcija ELISA se smatra preliminarnim skrining testom. Pri interpretaciji seroloških testova treba imati u vidu da se IgM antitela na virus Zapadnog Nila ponekad mogu dokazati i do godinu dana, pa i duže posle infekcije. Za razliku od serumskih IgM antitela u likvoru se ne održavaju prolongirano [6,22]. Dakle, prisustvo IgM antitela na *West Nile* virus u jednom uzorku seruma u enzootičnom kraju ne mora biti etiološki povezano sa akutnim oboljenjem. Najspeficiji test kojim se isključuju lažno pozitivni rezultati IgM ELISA i obezbeđuje konačna potvrda dijagnoze je neutralizacioni test redukcije plakova.

Serološka dijagnoza se može zasnivati i na testiranju parnih uzoraka seruma (testom inhibicije hemaglutinacije, ELISA testom ili neutralizacionim testom redukcije plakova). Uzimaju se akutni i rekonvalescentni serum, testiraju na IgG i IgM antitela i dokazuje serokonverzija ili četverostruki ili veći porast titra antitela u drugom uzorku seruma [11,26].

IgG antitela se javljaju posle IgM antitela, već četvrtog do petog dana bolesti [25].

Serokonverziju nije moguće uvek dokazati zbog uzimanja prvog uzorka seruma u kasnijoj fazi bolesti. Od velike pomoći u rešavanju pitanja da li su visoki titrovi antitela posledica stare ili nedavne infekcije pomažu testovi koji određuju aviditet IgG antitela. Niski aviditet vezivanja antitela za antigen ukazuje na nedavnu, a visoki aviditet na staru infekciju [14]. Pokazano je da više od 95% osoba izloženih *West Nile* virusu 6-8 meseci ranije ima antivirusna antitela koja se za antigen vezuju visokim afinitetom, kako u ELISA, tako i u imunofluorescentnom testu [14].

Dijagnoza infekcije virusom Zapadnog Nila može se postaviti i izolacijom virusa ili dokazivanjem virusnog antigena ili virusne nukleinske kiseline u cerebrospinalnom likvoru, moždanom tkivu (postmortalno), krvi ili drugim telesnim tečnostima. Pored ljudskih uzoraka, za izolaciju virusa moguće je koristiti tkiva ptica (bubreg, srce, mozak, jetra i slezina) i pulove komaraca [27]. Virus može biti izolovan iz krvi inficirane osobe tokom prve dve nedelje od infekcije [28]. Izolacija virusa se vrši na VERO ćelijama koje se prate svakodnevno tokom sedam dana. Virus izaziva citopatogeni efekat koji se ispoljava zaokrugljivanjem ćelija u ranoj fazi

infekcije, dok kasnije dolazi do pojave mnogobrojnih pojedinačnih ćelija koje plivaju u medijumu kulture [19]. Posle sedam dana praćenja od inokuliranih kultura se prave preparati, fiksiraju hladnim acetonom i pripremaju za fluorescentnu mikroskopiju [29].

Identifikaciju virusa Zapadnog Nila moguće je izvršiti i testom inhibicije hemaglutinacije, reakcijom vezivanja komplementa, indirektnim imunofluorescentnim testom uz primenu monoklonalnih antitela specifičnih za virus zapadnog Nila, VecTestWNV/SLE antigen testom i *real time* reakcijom lančane polimeraze (RT PCR) [30]. Izolacija virusa se radi i inokulacijom ispitujućih uzoraka u mozgove miševa sisanaca [3]. Za poslove na izolaciji virusa potreban je u laboratoriji treći nivo zaštite (BSL 3). Niska osetljivost čini izolaciju i amplifikaciju genoma virusa PCR testom manje podnesim za rutinsku dijagnostiku [1]. Noviji RT PCR primenjuje se za dokazivanje genoma virusa u serumu, likvoru, komarcima i tkivima ptica.

Klasifikacija slučajeva infekcije virusom Zapadnog Nila

Slučajevi infekcije virusom zapadnog Nila klasifikuju se kao sumnjivi, verovatni i potvrđeni. Sumnjivim slučajevima smatraju se slučajevi infekcije na području gde je dokazana aktivnost virusa zapadnog Nila i koji imaju simptome obično udružene sa infekcijom virusom Zapadnog Nila, ali nemaju serološku potvrdu infekcije. Verovatni slučajevi imaju kliničke simptome koji odgovaraju simptomima infekcije izazvane virusom Zapadnog Nila na područjima gde je virus aktivan i u periodu kada je virus aktivan uz pozitivan nalaz na IgM antitela na virus

Zapadnog Nila u jednom uzorku seruma bez IgG u istom ili sledećim uzorcima. Potvrđeni su slučajevi kod kojih je dokazano četvorostruko ili veće povećanje titra specifičnih antitela u drugom uzorku seruma ili su pozitivni sledeći nalazi: izolacija virusa, dokazivanje virusnog antigena ili virusnog genoma u tkivu, krvi, likvoru ili drugim telesnim tečnostima, prisustvo IgM antitela u likvoru, prisustvo IgM antitela u serumu plus IgG antitela u istom ili drugom uzorku seruma dokazana drugom serološkom metodom (neutralizacioni test ili inhibicija hemaglutinacije) [31].

Lečenje

Ne postoji etiološka terapija infekcija izazvanih virusom Zapadnog Nila. Lečenje je simptomatsko. Encefalitis izazvan ovim virusom zahteva hospitalizaciju. Studije *in vitro* nagoveštavaju mogućnost efikasne primene ribavirina i interferona alfa 2b u lečenju ovog oboljenja, ali za sada nedostaju kontrolisane kliničke studije kojima bi se proverila ovakva pretpostavka [32].

Prevenција

Rad na izradi vakcine protiv infekcije izazvane virusom Zapadnog Nila je u toku. Za sada ne postoji registrovana vakcina za primenu kod ljudi. Nespecifična prevencija infekcije zasniva se na integralnom istraživanju prisustva virusa u vektorima, rezervoarima i ljudskoj populaciji, smanjenju broja komaraca i zaštiti ljudi od njihovih uboda primenom repelenata, zaštitnih zastora na prozorima i vratima kao i nošenjem odgovarajuće odeće.

Literatura

- Petersen L, Marfin A. West Nile virus: a primer for clinician. *Ann Intern Med* 2002;137:173-9.
- Taylor R. A study of the ecology of West Nile virus in Egypt. *Am J Trop Med Hyg* 1956;5(4):579-620.
- Savage H, Ceianu C, Nicolescu G, Karabatsos N, Lanciotti R, Vladimirescu A, et al. Entomologic and avian investigations of an epidemic of West Nile fever in Romania in 1996: with serologic and molekular characterization of a virus isolate from mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:600-11.
- Mostashari F, Bunning M, Kitsutani P, Singer D, Nash D, Cooper M, et al. Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of household-based seroepidemiological survey. *Lancet* 2001;358:261-4.
- Han L, Popovici F, Alexander J, Laurentia V, Tengelsen L, Cernescu C, et al. Risk factors for West Nile virus infection and meningoencephalitis, Romania, 1996. *J Infect Dis* 1999;179:230-3.
- Gelfand M. West Nile virus infection. *Postgrad Med* 2003;114:1-9. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/wetsnile/birds&mammals.htm>.
- Huhn G, Sejvar J, Montgomery S, Dworkin M. West Nile virus in the United States: an update on an emerging infectious disease. *Am Fam Physician* 2003;68:653-60.
- Laboratory-acquired West Nile virus infections-United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:1133-5.
- Herve Z, Palmyre P, Herminie P. Antibody prevalence of Dengue and West Nile viruses in Seychelles. Available from: <http://www.seychelles.net/smdj/orig4.htm>.
- Panthier R, Hannoun C, Beytout D, Mouchet J. Epidemiologie du virus West Nile. Etude d'un foyer en Camargue. III: les maladies humaines. *Ann Inst Pasteur* 1968;115:435-45.
- Cernescu C, Nedelcu, Tardei G, Ruta S, Tsai T. Continued transmission of West Nile virus to humans in southeastern Romania, 1997-1998. *J Infect Dis* 2000;181:710-2.
- CDC. 2005 West Nile virus activity in the United States: reported to CDC as of February 14, 2006. West Nile virus home statistics, surveillance and control. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/westnile.htm>
- Center for Disease Control and Prevention. Serosurveys for West Nile virus infection. New York and Connecticut counties, 2000. *JAMA* 2001;285:727-8.
- National surveillance for West Nile virus (WNV). Home: infectious diseases: Ontario: Centre for Infectious Disease Prevention & Control, and the National Microbiology Laboratory of the Public Health Agency of Canada; 2005.

15. Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med*. 2001;344:1807-14.
16. Tsai T, Popovici F, Cernescu C, Campbell G, Nedelcu N. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet* 1998;352:767-71.
17. Chowers MY, Lang R, Nassar F, Ben David D, Giladi M, Rubinshtein F, et al. Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001;7:675-8.
18. Platonov AE, Shipulin GA, Shipulina OY, et al. Outbreak of West Nile virus infection. Volgograd Region, Russia, 1999. *Emerg Infect Dis* 2001;7:128-32.
19. Hindiyeh M, Shulman L, Mendelson E, Weiss L, Grossman Y, Bin H. Isolation and characterization of West Nile virus from the blood of viremic patients during the 2000 outbreak in Israel. *Emerg Infect Dis* 2001;7:748-50.
20. Kleinschmidt-DeMasters B, Marder B, Levi M, Stephen L, McNutt T, Escott E, et al. Naturally acquired West Nile virus encephalomyelitis in transplant recipients. *Arch Neurol* 2004;61:1210-20.
21. Nash D, Mostashari F, Fine A, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med* 2001;344:1807-14.
22. West Nile virus surveillance and control: an update for healthcare providers in New York City. New York City: Department of Health; 2001:20.
23. Weiss D, Carr D, Kellachan J, Tan C, Phillips M, Brensnitz E, et al. Clinical findings of West Nile virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001;7:654-8.
24. Asnis D, Conetta R, Teixeira A, Waldman G, Sampson B. The West Nile virus outbreak of 1999 in New York: the Flushing Hospital experience. *Clin Infect Dis* 2000;30:413-8.
25. Tardei G, Ruta S, Chitu V, Rossi C, Tsai T, Cernescu C. Evaluation of immunoglobulin M (IgM) and IgG enzyme immunoassays in serologic diagnosis of West Nile virus infection. *J Clin Microbiol* 2000;38:2232-9.
26. Center for Disease Control and Prevention. Health and human services: neuroinvasive and non-neuroinvasive domestic arboviral diseases. CDC home. Available from: <http://www.cdc.gov/arboviral/htm>
27. Kauffman E, Jones S, Dupuis II A, Ngo K, Bernard K, Kramer L. Virus detection protocols for West Nile virus in vertebrate and mosquito specimens. *J Clin Microbiol* 2003;41:3661-7.
28. Cunha B. Serum ferritin levels in West Nile encephalitis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(2):184-6.
29. Nasci R, Savage H, White D, Miller J, Cropp B, Godsey M, et al. West Nile virus in overwintering Culex mosquitoes, New York City, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001;7:1-3.
30. Quiroga D, Davis T, Fernandez-Salas I, Escobar-Lopez R, Olmos D, Gastelum L, et al. West Nile virus isolation in human and mosquitoes, Mexico. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1449-50.
31. West Nile virus in Nebraska, 2002-2003. Nebraska health and human services system: Nebraska epidemiology report. June, 2003. Available from: <http://www.hhs.state.nc.us.srd/wnvReport.pdf>.
32. Jordan I, Briese T, Fischer N, Lau JY, Lipkin WI. Ribavirin inhibits West Nile virus replication and cytopathic effect in neural cells. *J Infect Dis* 2000;182:1214-7.

Summary

Virus

West Nile virus is a single-stranded RNA virus of the family *Flaviviridae*, genus *Flavivirus*.

Epidemiology

West Nile virus is maintained in the cycle involving *Culex* mosquitoes and birds. Humans typically acquire West Nile infection through a bite from infected adult mosquito. Person to person transmission can occur through organ transplantation, blood and blood product transfusions, transplacentally and via breast milk. Human cases of West Nile infections were recorded in Africa, Israel, Russia, India, Pakistan. In Romania in 1996 West Nile fever occurred with hundreds of neurologic cases and 17 fatalities. First human cases in the United States were in New York City where 59 persons were infected and had fever, meningitis, encephalitis and flaccid paralysis.

Clinical manifestation

Most human cases are asymptomatic. The majority of symptomatic patients have a self limited febrile illness. Fatigue,

nausea, vomiting, eye pain, headache, myalgias, arthralgias, lymphadenopathy and rash are common complaints. Less than 1% of all infected persons develop more severe neurologic illness including meningitis, encephalitis and flaccid paralysis.

Laboratory diagnosis

Diagnosis of West Nile virus infection is based on serologic testing, isolation of virus from patient samples and detection of viral antigen or viral genome. ELISA test and indirect immunofluorescence assay are used for detecting IgM and IgG antibodies in serum and cerebrospinal fluid.

Treatment

In vitro studies have suggested that ribavirin and interferon alfa-2b may be useful in the treatment of West Nile virus disease.

Prevention

The most important measures are mosquito control program and personal protective measures.

Key words: West Nile Fever + epidemiology; West Nile Virus; Encephalitis; Serologic Tests; Signs and Symptoms

Rad je primljen 16. VII 2007.

Prihvaćen za štampu 3. VIII 2007.

BIBLID.0025-8105:(2009):LXII:5-6:231-235.