

Revijalni članak

KLINIČKE MANIFESTACIJE INFEKCIJE
VIRUSOM ZAPADNOG NILACLINICAL MANIFESTATIONS OF THE
WEST NILE VIRUS INFECTION

Nada Popović^{1,2}, Nataša Nikolić³,
Branko Milošević^{1,3}, Olga Dulović^{1,3},
Aleksandar Urošević³, Nikola Mitrović³

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

² Centar za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničkog centra
Srbije, Beograd

³ Klinika za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije,
Beograd

Nada Popović^{1,2}, Nataša Nikolić³,
Branko Milošević^{1,3}, Olga Dulović^{1,3},
Aleksandar Urošević³, Nikola Mitrović³

¹ School of Medicine University of Belgrade

² Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center
of Serbia, Belgrade

³ Clinic for Infectious and Tropical Diseases, Clinical Center of
Serbia, Belgrade

Sažetak. Virus zapadnog Nila (West Nile virus-WNV) je arbovirus iz familije Flaviviridae. Prenosi se ujedom zaraženog komarca u čijim se pljuvačnim žlezdama nalazi virus. Interhumani prenos sa čoveka na čoveka nije moguć, osim putem transfuzije krvi, transplantacije organa, dojenjem i intrauterino. Kod 80% osoba zaraženih virusom zapadnog Nila bolest prolazi asimptomatski, a kod 20% javlja se tzv.grozni- ca zapadnog Nila, dok se kod manje od 1% zaraženih osoba razvija teška forma bolesti tzv.neuroinvazivna bolest koja se može ispoljiti kao meningitis, encefalitis i/ ili akutna flakcidna slabost. Stariji od 65 godina, oboleli od dijabetes melitusa, hipertenzije i imunosuprimirani su u većem riziku od nastanka neuroinvazivne boles- ti. Česte neurološke manifestacije kod tih bolesnika su ataksija, nestabilnost pri hodu, tremor. Akutne flak- cidne slabosti jednog ili više ekstremiteta mogu se javiti kao izolovan entitet ili u sklopu encefalitisa i po svo- jim karakteristikama nalik su sindromu poliomijeliti- sa. U okviru encefalitisa i akutnih flakcidnih slabosti može doći do pojave respiratorne slabosti sa potrebom za ventilatornom potporom. Respiratorna slabost kod bolesnika sa kvadriplegijom/kvadriparezom je neu- romišićnog porekla, tj.posledica je slabosti respiratorne muksulature usled lezije odgovarajućih segmenata prednjih rogoва kičmene moždine. Respiratorna slabost kod tih bolesnika zahteva dugotrajnu ventilatornu pot- poru sa prolongiranim odvikavanjem od respiratora. Smrtnost od WNVinfekcije,prema podacima iz litera- ture je od 4-14%, a svi smrtni ishodi su kod bolesnika sa

Summary. West Nile virus is an arbovirus which be- longs to the Flaviviridae family. The virus is spread by mosquitoes that get infected by biting infected birds. The virus is stored in the mosquito's salivary glands. Direct transmission among humans is not possible, except by blood transfusion, organ transplantation, breastfeeding and by vertical transmission. In 80% of infected peo- ple the disease is asymptomatic, 20% develop West Nile fever, and less than one percent develops neuroinvasive disease which can present as meningitis, encephalitis and/or acute flaccid paralysis. People over 65 years old, those with diabetes, hypertension and immunosuppres- sion are in higher risk of neuroinvasive disease. Fre- quent neurologic manifestations in these patients are ataxia, gait instability, tremor. Acute flaccid paralysis of one more limbs can occur in patients with encephali- tis, but also as a separate entity. Acute flaccid paralysis in West Nile neuroinvasive disease resembles poliomy- elitis. Patients with encephalitis and/or acute flaccid paralysis can develop respiratory insufficiency with the necessity for ventilator support. Respiratory failure in patients with quadriplegia/quadruplegia develops due to respiratory muscles weakness –diaphragm and in- tercostal muscles. This weakness is the consequence of anterior horn cell lesion. Respiratory failure in these patients often requires prolonged mechanical ventila- tion with prolonged weaning periods. The mortality in WNV infection is from 4-14%, and all deaths occur in patients with encephalitis. The highest case fatality ratio is among older patients, and in patients over 70 years

encefalitisom. Smrtnost je najveća kod starijih osoba, a kod osoba starijih od 70 godina može biti 29%. Oporavak od akutnih flakcidnih slabosti je dugotrajan i često nepotpun.

Ključne reči: virus Zapadnog Nila, neuroinvazivna bolest, respiratorna insuficijencija

old it can reach 29%. The recovery of muscle strength in patients with acute flaccid paralysis is prolonged and often incomplete.

Key words: West Nile virus, neuroinvasive disease, respiratory insufficiency

Uvod

Virus koji je otkriven 1937. godine dobio je ime virus zapadnog Nila (West Nile virus-WNV), jer je izolovan u krvi osobe sa blagim febrilnim stanjem u dolini zapadnog Nila u Ugandi¹. Iz Ugande virus se širio po Africi, zapadnoj Aziji, Australiji, da bi sredinom dvadesetog veka bio prenešen i u Evropu, najpre u Francusku i Izrael². Jedna od najvećih epidemija West Nile virusne infekcije u Evropi bila je 1996. godine u Rumuniji (Bukurešt)³. Ta epidemija predstavlja prvu veliku epidemiju u urbanoj sredini, a nekoliko godina kasnije 1999. godine bila je velika epidemija u Americi (Njujork)⁴.

Poslednjih godina, klimatski faktori imaju značajnu ulogu za pojavu WN virusa u zemljama u okruženju Srbije, tako da su obbolele osobe registrovane u Italiji, Mađarskoj i Albaniji, a najveće epidemije zabeležene su u Grčkoj 2010. godine i 2011. godine⁵⁻¹⁰. Epidemije u okolnim zemljama ukazivale su na to da bi se virus zapadnog Nila mogao uskoro pojaviti i u Srbiji. Prisustvo specifičnih anti West Nile virusnih IgG antitela koja su dokazana u serumu konja u Srbiji 2011. godine potvrdila su prisustvo virusa zapadnog Nila u Srbiju i bilo je pitanje trenutka kada će doći do pojave oboljenja u humanoj populaciji¹¹. U Srbiji tokom leta 2012. godine registrovani su prvi bolesnici sa tom virusnom infekcijom¹². Tokom leta i rane jeseni 2013. godine u Srbiji je zabeležena nova epidemija te bolesti, kada je registrovan značajno veći broj obolelih u odnosu na prethodnu godinu⁸. Prema podacima Evropskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti tokom 2013. godine u Srbiji su prijavljene 302 osobe obbolele od WN virusne infekcije, dok je u Evropskoj uniji zabeleženo 226 obolelih osoba⁸.

West Nile virus je jednolančani RNK virus koji pripada rodu Flavivirus, familije Flaviviridae. Virus se javlja u dva genetička roda. Genetički rod 1 koji je najrasprostranjeniji u Africi, Srednjem istoku, Evropi i Severnoj Americi. Za genetički rod 2 mislilo se da retko izaziva epidemije kod ljudi i to uglavnom u Africi, međutim, poslednjih godina taj rod virusa je izolovan u Evropi i to u Mađarskoj, Rumuniji i Grčkoj¹³. To-

kom 2012. godine i u Srbiji je kod ptica izolovan virus zapadnog Nila koji pripada genetičkom rodu 2 i koji je po svojim karakteristikama sličan virusu izolovanom u Mađarskoj¹⁴.

Transmisija virusa

Virus zapadnog Nila je arbovirus koji prenosi ženka komaraca iz roda Culex¹⁵. U sezoni najveće aktivnosti komaraca tj. periodu kasnog leta i rane jeseni, najviše osoba bude inficirano i oboli. Prirodni rezervoar virusa su ptice koje retko obolevaju. Kod inficirane ptice postiže se visoka viremija što omogućava da se komarac ubodom zarazi^{15,16}. Ptice selice se smatraju i odgovornim za širenje virusa među različitim zemljama¹⁶. Ljudi i konji su najčešći sisari koji predstavljaju slučajne, terminalne domaćine. Međutim, kod čoveka viremija koja nastaje posle uboda zaraženog komarca je kratkotrajna i niska, pa nije moguć dalji prenos virusa sa zaraženog čoveka ubodom komarca¹⁷.

Interhumani prenos moguć je putem transplantacije organa, transfuzije krvi, a opisana je i vertikalna transmisija sa majke na plod kao i transmisija putem dojenja¹⁷. U Sjedinjenim američkim državama 2002. godine registrovane su 23 osobe sa WN virusnom infekcijom koja je nastala posle primene transfuzione terapije od asimptomatskih davalaca¹⁸. Takođe, objavljen je podatak da je od jednog donora organa došlo do prenosa WNV na četiri primaoca koji su razvili tešku neuroinvazivnu formu bolesti¹⁹. Kada je reč o intrauterinoj transmisiji, u toku je istraživanje Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (Centers for Disease Control-CDC) na oko 70 trudnica sa WN virusnom infekcijom, a podaci pokazuju da je najveći broj žena rodilo zdravu novorođenčad¹⁵. Opisan je jedan slučaj dokazane intrauterine transmisije WNV infekcije gde je dete rođeno sa horioretinitisom i mikrocefalijom²⁰.

Kliničke manifestacije

Vreme inkubacije je kratko i iznosi od dva do četrnaest dana, najčešće 2-6 dana²¹. Kod najvećeg broja osoba koje se zaraze virusom zapadnog Nila in-

fekcija protiče asimptomatski, dok se kod 20 % razvija blaga klinička slika tj. forma bolesti koja je označena kao groznica zapadnog Nila^{22,23} koju karakteriše pojava povišene telesne temperature, malaksalosti, bolova u mišićima i zglobovima, glavobolja, a često i pojava ospe i proliva²¹. Ospa koja se javlja tokom infekcije je makulozna ili makulopapulozna, bleđa i difuzna. Može se javiti kod 22% obolelih osoba, dok je u ranijim epidemijama pojava ospe bila prisutna kod 50% osoba koje su imale groznicu zapadnog Nila^{4,24-28}. Bolest traje oko 7 dana, samoograničavajuća je i prolazi bez posledica, osim što bolesnici mogu imati osećaj umora u dužem vremenskom periodu.

Samo jedna od 150 osoba zaraženih WNV dobija tešku formu bolesti tzv. neuroinvazivnu bolest koja se može ispoljiti kao meningitis, encefalitis i/ili akutna flakcidna slabost^{22,23}. Neuroinvazivna forma bolesti češće se javlja kod starijih osoba, naročito iznad 65 godina, imunosuprimiranih, obolelih od dijabetes melitusa, hipertenzije, kao i u populacijama gde se virus prvi put javlja^{15,16,29-31}. Osim groznice zapadnog Nila i WNV neuroinvazivne bolesti opisane su i retke prezentacije WN virusne infekcije u vidu miokarditisa, pankreatitisa i fulminantnog hepatitisa³²⁻³⁴.

Meningitis izazvan virusom zapadnog Nila karakteriše se uobičajenim simptomima i ne razlikuje se bitnije od drugih virusnih meningitisa, kako po kliničkoj slici tako i po citobiohemijskom nalazu u cerebrospinalnoj tečnosti (CST). Karakterističan nalaz CST kod virusnih meningitisa i encefalitisa podrazumeva postojanje bistrog CST sa blagom do umerenom pleocitozom (>5 leukocita/mm³ CST, najčešće do 500 leukocita/mm³), lakom hiperproteinurijom ($>0,45$ g/l, najčešće do 1g/l) i normalnom glikorahijom.

Encefalitis karakterišu febrilnost, glavobolja, poremećaj svesti i/ili fokalni neurološki deficit. Poremećaj svesti može biti samo kvalitativan (dezorijentisanost, konfuznost, agitiranost) ili i kvantitativan (somnolencija, sopor, koma). Kada je reč o fokalnim neurološkim ispadima, zanimljivo je naglasiti opažanja iz našeg kliničkog iskustva tokom prve epidemije infekcije virusom zapadnog Nila u Srbiji gde dominiraju neurološki ispadi koji su posledica lezije u zadnjoj lobanjskoj jami, pre svega lezije cerebeluma, u vidu nestabilnosti pri hodu, ataksije, dizatrije, dizimetrije¹². Ataksija često perzistira i po prestanku akutne faze bolesti. U literaturi rombencefalitis i cerebelitis se spominju kao moguće, ali ne i česte manifestacije WNV neuroinvazivne bolesti^{35,36}. Neurološki

ispadi usled oštećenja na kranijalnim nervima javljaju se kod 20% bolesnika, pri čemu dominira unilateralna ili bilateralna periferna pareza n. facialis-a, koja se može javiti i kasnije u drugoj ili trećoj nedelji od pojave prvih simptoma bolesti^{29,37-40}. Druge česte neurološke manifestacije kod WN virusne infekcije su diskinezije, posturalni ili kinetički tremor, parkinsonizam i mioklonizmi³⁶.

Posebno karakteristična za WNV neuroinvazivnu bolest je pojava akutnih flakcidnih slabosti¹⁷. U epidemijama u Rumuniji i Rusiji pareze/paralize javljale su se kod 15-20% bolesnika, dok je u epidemiji u Njujorku pareza bila prisutna kod 50% bolesnika sa WNV neuroinvazivnom bolešću, a paralize su zabeležene kod 10% bolesnika^{4,26,28}. Akutne flakcidne slabosti su prema definiciji Centra za kontrolu i prevenciju bolesti izdvojene kao poseban oblik WNV neuroinvazivne forme bolesti⁴¹. Mogu se javiti u sklopu encefalitisa, ali i kao izdvojen entitet³⁹. Karakteriše ih naglo nastala mlitava slabost koja se razvija tokom 48h, sa ugašenim ili sniženim mišićnim tetivnim refleksima, najčešće je asimetrična i nije praćena ispadom senzibiliteta¹⁷. Prema svojim karakteristikama ta slabost odgovara kliničkoj slici poliomijelitisa, pa se često u literaturi označava kao sindrom sličan poliomijelitisu (poliomyelitis-like syndrom). Može se javiti u različitim oblicima, od monopareze do kvadripareze/kvadriplegije koja je i najčešća³⁹. Oporavak flakcidnih slabosti je spor, postepen i često nepotpun^{39,42}. Akutne flakcidne slabosti ređe su simetrične, praćene senzitivnim ispadima i tada klinički odgovaraju poliradikuloneuritisu tj. to je sindrom sličan Guillain-Barré sindromu (GBS). Sejvar i saradnici su pokazali da je taj oblik bolesti bio prisutan kod 13% od 32 bolesnika sa akutnim flakcidnim slabostima³⁹. Ta dva oblika bolesti razlikuju se kako klinički, tako i elektrofiziološki. Naime, kod poliomijelitis-like sindroma elektromioneurografski (EMNG) nalaz ukazuje na aksonalno oštećenje i čist motorni deficit koji je posledica lezije u prednjim rogovima kičmene moždine, što je karakteristično za poliomijelitis. S druge strane, kod bolesnika sa Guillain-Barré-like sindromom EMNG nalaz ukazuje na postojanje demijelinizirajuće senzomotorne polineuropatije karakteristične za GBS.

Veoma česta pojava kod bolesnika sa WNV neuroinvazivnom bolešću je respiratorna insuficijencija koja se razvija, prema podacima iz literature, kod 38% bolesnika sa WNV neuroinvazivnom bolešću³⁹. Stanje svesti kod tih bolesnika je često očuvano ili postoji poremećaj svesti nedovoljnog stepena da ob-

jasni respiratornu ugroženost. Uzrok respiratorne insuficijencije kod tih bolesnika je neuromišićna slabost respiratorne muskulature-dijafragme i međurebarnih mišića, koja nastaje kao posledica lezije u prednjim rogovima odgovarajućih segmenata kičmene moždine. Kod bolesnika sa akutnom flakcidnom kvadriplegijom/kvadriparezom zbog respiratorne ugroženosti neophodna je primena ventilatorne potpore. Razvoj respiratorne slabosti povezan je sa značajnom smrtnošću, koja dostiže i do 50% prema podacima iz literature⁴². Kod bolesnika koji prežive, upadljiva je prolongirana potreba za mehaničkom ventilatornom potporom i produženo odvikavanje od respiratora, često sa višestrukim epizodama ekstubacije i reintubacije, sa prosečnom dužinom trajanja mehaničke ventilacije i do 66 dana prema iskustvima Sejvar-a i saradnika⁴². Iako je pojava respiratorne insuficijencije i kvadriplegije često povezana sa nepovoljnim ishodom, moguć je i kvalitetan oporavak tih bolesnika do nivoa funkcionalne nezavisnosti, pa čak i potpunog oporavka mišićne snage⁴².

West Nile virusna infekcija u Srbiji

U Klinici za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije 2012. godine lečeno je 58 bolesnika sa WN virusnom infekcijom. Neuroinvazivnu formu bolesti imala su 52 bolesnika, od kojih su 44 (84.6%) bolesnika imala encefalitis, a 8 (15.4%) meningitis. Od 44 bolesnika sa encefalitisom 10 su imali ataksiju i dizimetriju, dok je 14 (26.9%) imalo akutnu flakcidnu paralizu jednog ili više ekstremiteta u sklopu sindroma nalik poliomijelitisu. Kod 13 (29.5%) bolesnika sa WNV encefalitisom razvila se respiratorna slabost. Tim bolesnicima je bila neophodna ventilatorna potpora, a prosečna dužina trajanja mehaničke ventilacije bila je 11.08 +/-16.98 dana. Maksimalna dužina trajanja ventilatorne potpore bila je 50 dana. Od 58 obolelih, 35 bolesnika (60.3%) se u potpunosti oporavilo do otpusta, a devet bolesnika (15.5%) je umrlo.

U periodu od jula do kraja septembra 2013. godine lečeno je 180 osoba sa WN virusnom infekcijom, a njih 159 imalo je neuroinvazivni oblik bolesti. Encefalitis su imala 128 bolesnika (80.5%), dok su 38 (18%) imali meningitis. Akutne flakcidne slabosti bile su prisutne kod 11 (6.9%) bolesnika. Svi bolesnici sa akutnim flakcidnim slabostima imali su i encefalitis. Kod 15 bolesnika (9.4%) razvila se respiratorna slabost sa potrebom za ventilatornom potporom. Umrle su 23 (14.5%) bolesnika, 106 (66.7%) je bilo funkcio-

nalno nezavisno, a 30 (18.8%) funkcionalno zavisno pri otpustu.

Prognoza i lečenje WNV infekcije

Prognoza WN virusne infekcije zavisi od oblika bolesti, kao i od karakteristika obole osobe. Kod groznice zapadnog Nila prognoza je dobra i dolazi do potpunog ozdravljenja za 7-10 dana, a takođe povoljnu prognozu imaju i bolesnici sa meningitisom. U skorijim epidemijama u Njujorku, Rumuniji i Rusiji smrtnost kod WNV neuroinvazivne bolesti iznosila je 4%-14%, a svi smrtni ishodi bili su registrovani kod bolesnika sa encefalitisom^{3,4,26-28}. Tokom epidemije u Izraelu 2000. godine umrlo je 24% bolesnika sa encefalitisom²⁷. Smrtnost je značajno veća kod bolesnika starije životne dobi i prema podacima iz Izraela ona je bila 29% kod bolesnika starijih od 70 godina²⁷.

Lečenje bolesnika sa neuroinvazivnim oblikom WN virusne infekcije podrazumeva suportivnu i simptomatsku terapiju i kod bolesnika sa respiratornom insuficijencijom primena ventilatorne potpore. Takođe, važna je i prevencija intrahospitalnih infekcija. Kauzalna terapija ne postoji. Postojali su pokušaji sa primenom ribavirina, interferona alfa i humanih imunoglobulina, ali bez značajnih rezultata⁴³⁻⁴⁵.

Zaključak

Obzirom da specifična terapija WNV infekcije još uvek ne postoji, a bolest može imati tešku formu sa značajnom stopom smrtnog ishoda, potrebno je sprovesti mere prevencije WNV infekcije. U našoj zemlji je posebno neophodno naglasiti potrebu za poboljšanjem i adekvatnijim načinom sprovođenja prevencije infekcije, obzirom na značajno veći broj obolelih u 2013. u odnosu na prethodnu godinu. Mere prevencije podrazumevaju pojačan nadzor nad komarcima, uništavanje larvi i odraslih formi komaraca, isušivanje močvarnih predela, kao i edukaciju populacije o načinu zaštite od ujeda potencijalno zaraženih komaraca. Adekvatne mere prevencije potrebno je primenjivati sa ciljem da se izbegnu buduće epidemije. Takođe, važno je podići svest lekara o pojavi WN virusne infekcije u Srbiji. Nove epidemije se mogu očekivati u narednim godinama, pa je neophodno misliti o WNV kao o mogućem uzročniku različitih neuroloških manifestacija u sezoni aktivnosti komaraca i primenjivati dijagnostičke testove za WNV uvek kada postoji sumnja na tu infekciju.

Literatura

1. Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, Paul JH. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med.* 1940; 20:471-492.
2. Murgue B, Murri S, Triki H, Deubel V, Zeller H. West Nile in Mediterranean basin: 1950-2000. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 951:117-126.
3. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, Campbell GL, Nedelcu NI. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet.* 1998; 352(9130):767-771.
4. Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K, et al. The outbreak of West Nile virus infection in New York City area in 1999. *N Engl J Med.* 2001; 344:1807-1814.
5. Barzon L, Squarzon L, Cattai M, Franchin E, Pagni S, Cusinato R, et al. West Nile virus infection in Veneto region, Italy, 2008-2009. *Euro Surveill.* 2009; 14(31):pii=19289. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19289>.
6. Barzon L, Pacenti M, Cusinato R, Cattai M, Franchin E, Pagni S, et al. Human cases of west Nile Virus infection in north-eastern Italy, 15 June to 15 November 2010. *Euro Surveill.* 2011;16(33):pii=19949. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19949>.
7. Krisztalovics K, Ferenczi E, Molnar Z, Csohan A, Ban E, Zoldi V, et al. West Nile virus infections in Hungary, August-September 2008. *Euro Surveill.* 2008;13(45):pii=19030. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19030>.
8. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). West Nile fever maps. Reported cases of West Nile fever for the EU and neighbouring countries. Stockholm: ECDC. [Accessed 15 Dec 2013]. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/west-nile-fever-maps/pages/index.aspx.
9. Danis K, Papa A, Theocharopoulos G, Douglas G, Athanasiou M, Detsis M, et al. Outbreak of West Nile virus infection in Greece, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(10):1868-1872.
10. Danis K, Papa A, Papanikolaou E, Douglas G, Terzaki I, Baka A, et al. Ongoing outbreak of West Nile virus infection in humans, Greece, July to August 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(34):pii=19951. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19951>.
11. Lupulovic D, Martín-Acebes MA, Lazic S, Alonso-Padilla J, Blázquez AB, Escribano-Romero E, et al. First serological evidence of West Nile virus activity in horses in Serbia. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011;11(9):1303-1305.
12. Popović N, Milosević B, Urosević A, Poluga J, Lavadinović L, Nedeljković J, Jevtović D, Dulović O. Outbreak of West Nile virus infection among humans in Serbia, August to October 2012. *Euro Surveill.* 2013;24:18(43):pii=20613. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20613>.
13. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). West Nile fever. Factsheet for health professionals. Stockholm: ECDC. [Accessed 15 Dec 2013]. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/factsheet-for-health-professionals/Pages/factsheet_health_professionals.aspx.
14. Petrovic T, Blázquez A.B, Lupulovic D, Lazic G, Escribano-Romero E, Fabijan D, et al. Monitoring West Nile virus (WNV) infection in wild birds in Serbia during 2012: first isolation and characterization of WNV strains from Serbia. *Euro Surveill.* 2013;18(44):pii=20622. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20622>.
15. Hayes EB, Komar N, Nasci RS, Montgomery SP, O'Leary DR, Campbell GL. Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(8):1167-1173.
16. Granwehr BP, Lillibridge KM, Higgs S, Mason PW, Aronson JF, Campbell GA, Barrett AD. West Nile virus: where are we now? *Lancet Infect Dis* 2004; 4(9):547-556.
17. De Biasi RL, Tyler KL. West Nile virus meningoencephalitis. *Nature Clinical Practice Neurology* 2006; 2:264-275.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Detection of West Nile virus in blood donations-United States 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52:916-919.
19. Inwamoto M, et al. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 348:2196-2203.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Intrauterine West Nile virus infection-New York, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:1135-1136.
21. Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, Gubler DJ. West Nile virus. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:519-529.
22. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Stockholm: ECDC. [Accessed 10 Oct 2013]. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/factsheet-for-health-professionals/Pages/factsheet_health_professionals.aspx.
23. Mostashari F, Bunning ML, Kitsutani PT, Singer DA, Nash D, Cooper MJ, et al. Epidemic West Nile ncephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet* 2001; 358:261-264.
24. Marberg K, Goldblum N, Sterk VV, Jasinska-Klingberg V, Klingberg MA. The natural history of West Nile fever. Clinical observations during an epidemic in Israel. *Am J Hygiene* 1956; 64:259-269.
25. Goldblum N, Sterk VM, Paderski B. The clinical features of the disease and the isolation of West Nile virus from the blood of nine human cases. *Am J Hygiene* 1954; 59:89-103.
26. Platonov AE, Shipulin GA, Shipulina OY, Tyutyunnik EN, Frolochkina TI, Lanciotti RS, et al. Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd Region, Russia, 1999. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(1):128-132.
27. Chowdhury MY, Lang R, Nassar F, Ben-David D, Giladi M, Rubinshtein E, et al. Clinical characteristics of the West

- Nile fever outbreak, Israel, 2000. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7(4):675-678.
30. Ceașu E, Erșcoiu S, Calistru P, Ispas D, Dorobât O, Homos M, et al. Clinical manifestations of the West Nile virus outbreak. *Rom J Virol*. 1997; 48(1-4):3-11.
31. Petersen LR. West Nile virus encephalitis. *N Engl J Med* 2002; 347:1225-1226.
32. O'Leary DR, et al. The epidemic of West Nile virus in the United States, 2002. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2004; 4:61-70.
33. De Salvo D, et al. West Nile virus encephalitis in organ transplant recipients: another high risk group for meningoencephalitis and death. *Transplantation* 2004; 77:466-469.
34. McIntosh BM, Jupp PG, Dos Santos J, Meenehan GM. Epidemics of West Nile and Sindbis viruses in South Africa with *Culex (Culex) univittatus* Theobald as vector. *S Afr J Sci* 1976; 72:295-300.
35. Perelman A, Stern J. Acute pancreatitis in West Nile fever. *Am J Trop Med Hyg* 1974; 23:1150-1152.
36. Southam CM, Moore AE. Clinical studies of viruses as antineoplastic agents, with particular reference to Egypt 101 virus. *Cancer* 1952; 5:1025-1234.
37. Nichter CA, Pavlakis SG, Shaikh U, et al. Rhombencephalitis caused by West Nile fever virus. *Neurology* 2000; 55:153.
38. Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, Campbell GL, Marfin AA, Van Gerpen JA, et al. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA* 2003; 290:511-515.
39. Tyler KL. West Nile virus infection in the United States. *Arch Neurol* 2004; 61:1190-1195.
40. Brilla R et al. Clinical and neuroradiologic features of 39 consecutive cases of West Nile Virus meningoencephalitis. *J Neurol Sci* 2004; 220:37-40.
41. Sejvar JJ, Bode AV, Marfin AA, Campbell GL, Ewing D, Mazowiecki M, et al. West Nile virus associated flaccid paralysis. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1021-1027.
42. Hayes EB. Virology, pathology and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1174-1179.
43. Centre for Disease Control and Prevention (CDC). West Nile virus. Clinical evaluation & disease. Atlanta, GA: CDC. [Accessed 5 Nov 2012]. Available from: http://www.cdc.gov/westnile/health_CareProviders/health_CareProviders-ClinLabEval.html
44. Sejvar JJ, Bode AV, Marfin AA, Campbell GL, Pape J, Biggerstaff BJ, Petersen LR. West Nile Virus associated flaccid paralysis outcome. *Emerg Infect Dis* 2006; 13:514-516.
45. Jordan J, Briesse T, Fischer N, Lau JY, Lipkin WI. Ribavirin inhibits West Nile replication and cytopathic effect in neural cells. *J Infect Dis* 2000; 182:1214-1217.
46. Anderson JF, Rahal JJ. Efficacy of interferon alpha-2b and ribavirin against West Nile virus in vitro. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:107-108.
47. Shimon Z, Niven MJ, Pitlick S, et al. Treatment of West Nile virus encephalitis with intravenous immunoglobulin. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:759.