

# A nyugat-nílusi vírus okozta neuroinvazív tünetegyüttes előfordulása sürgősségi osztályon

Koch Márton dr.<sup>1</sup> ■ Török Katalin Tímea dr.<sup>2</sup>  
 Nagy Ferenc dr.<sup>2</sup> ■ Soós Viktor<sup>1</sup> ■ Pozsgai Éva dr.<sup>1, 3</sup>  
 Lelovics Zsuzsanna dr. ■ Nagy Anna<sup>4</sup> ■ Varga Csaba dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Sürgősségi Betegellátó Centrum, Kaposvár

<sup>2</sup>Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Neurológiai Osztály, Kaposvár

<sup>3</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Alapellátási Intézet, Pécs

<sup>4</sup>Nemzeti Népegészségügyi Központ, Virális Zoonózisok Nemzeti Referencia Laboratóriuma, Budapest

*Bevezetés:* Az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ adatai szerint a nyugat-nílusi vírus (West Nile virus, WNV) által okozott neuroinvazív tünetegyüttes előfordulása nagymértékben emelkedett Európában és hazánkban az elmúlt években. Ennek háttérében a klíma- és csapadékvizonyok változása valószínűsíthető. A WNV által okozott zoonosis szúnyogok terjesztik. A vírusfertőzés többnyire tünetmentes, 20%-ban általános vírusfertőzéses tüneteket okoz, és kevesebb, mint 1%-ban halálos kimenetelű neuroinvazív betegséghez vezethet.

*Célkitűzés:* Közleményünk célja saját eseteinken keresztül a WNV által okozott neuroinvazív tünetegyüttes és az alkalmazott diagnosztikai és terápiás teendők bemutatása, valamint az infekció kapcsán a differenciáldiagnosztikai dilemmák feloldása.

*Módszer:* A Somogy Megyei Kaposi Mór Kórházban 2018. július 31. és 2018. szeptember 4. között kezelt 4 beteg esetét mutatjuk be, akinél szerológiai és molekuláris biológiai módszerekkel igazolódott a WNV-fertőzés. A retrospektív esetelemzést a WNV-fertőzés epidemiológiai áttekintésével egészítettük ki.

*Eredmények:* A jelzett időintervallumban intézményünkben 4 betegnél igazolódott WNV-fertőzés. Minden esetben a neurológiai tünetek széles skáláját észleltük, egy haláleset következett be. A fertőzött betegek idősebbek voltak, valamint számos társbetegségben szenvedtek.

*Következtetések:* A WNV-fertőzésekre a súlyosabb, neuroinvazív tünetekkel járó körlefordulás megjelenése jellemző hazánkban is. A fertőzés terápiája szupportív, fájdalomcsillapítás és a szekunder infekciók kezelését foglalja magában. Az ismeretlen etiológiájú neurológiai kórképeknél – különösen encephalitisre utaló tünettan esetén – fontos gondolni a WNV-fertőzésre.

Orv Hetil. 2019; 160(51): 2026–2035.

**Kulcsszavak:** nyugat-nílusi vírus, virális encephalitis, láz, szúnyogcsípés, sürgősségi ellátás

## The occurrence of neuroinvasive symptoms caused by the West Nile virus at an emergency center

*Introduction:* According to the European Centre for Disease Prevention and Control, the prevalence of neuroinvasive symptoms caused by the West Nile virus (WNV) has significantly increased in the past years throughout Europe, including Hungary. The rise may be attributed to changes in precipitation and climate. The WNV zoonosis is spread by mosquitoes. It is mostly asymptomatic, flu-like symptoms occur in 20% of the cases and in less than 1% a neuroinvasive disease with a lethal outcome may develop.

*Aim:* Our aim was to demonstrate the neuroinvasive symptomatology and the diagnosis and treatment of WNV infections by describing our patient cases as well as to resolve differential diagnostic dilemmas.

*Method:* We report the cases of 4 patients treated at the “Moritz Kaposi” Somogy County Hospital between the 31st July and 4th September, 2018, with WNV, whose diagnoses were confirmed by serological and molecular biological methods. An epidemiological overview of WNV infections was also given.

**Results:** Four patients were confirmed to have had WNV infection in the given time period. A wide range of neurological symptoms were observed in each patient and death occurred in one case. The patients were elderly with a number of comorbidities.

**Conclusions:** The appearance of more severe, neuroinvasive symptoms following WNV infections is also characteristic of Hungary. The treatment of the infection is supportive, including giving pain relievers and the management of secondary infections. It is important to consider the possibility of a WNV infection in the case of a neurological disease of unknown origin, particularly if the symptoms indicate encephalitis.

**Keywords:** West Nile virus, viral encephalitis, fever, mosquitobite, emergency care

Koch M, Török KT, Nagy F, Soós V, Pozsgai É, Lelovics Zs, Nagy A, Varga Cs. [The occurrence of neuroinvasive symptoms caused by the West Nile virus at an emergency center]. *Orv Hetil.* 2019; 160(51): 2026–2035.

(Beérkezett: 2019. július 11.; elfogadva: 2019. augusztus 27.)

### Rövidítések

ÁNTSZ = Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat; CDC = (Centers for Disease Control and Prevention) az Amerikai Egyesült Államok Járványügyi Központja; CRP = C-reaktív protein; CT = (computed tomography) komputertomográfia; ECDC = (European Centre for Disease Prevention and Control) Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ; EDTA = etilén-diamin-tetraacetát; EEG = elektroencefalográfia; ELISA = (enzyme-linked immunosorbent assay) enzimhez kapcsolt immunsorbens-vizsgálat; EU = Európai Unió; IFA = (indirect immunofluorescence assay) indirekt immunfluoreszcencia; IgA, -G, -M = immunglobulin-A, -G, -M; MR = mágneses rezonancia; NSAID = (non-steroidal anti-inflammatory drugs) nemszteroid gyulladásgátlók; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-lánreakció; RNS = ribonukleinsav; WNE = (West Nile encephalitis) nyugat-nílusi encephalitis; WNND = (West Nile neuroinvasive disease) nyugat-nílusi neurológiai tünetegyüttes; WNV = (West Nile virus) nyugat-nílusi vírus

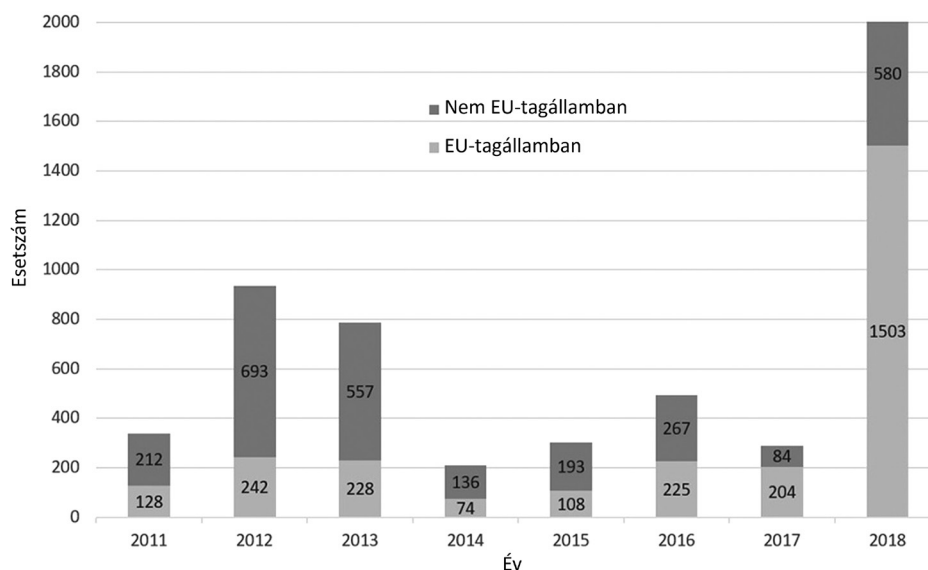
Az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ adatai szerint a nyugat-nílusi vírus (WNV) által okozott neuroinvaszív tünetegyüttes előfordulása több mint hétszeresére nőtt az utóbbi években Európában, így hazánkban is [1]. Ennek hátterében a megváltozott klímaviszonyok közül elsősorban a hőmérséklet emelkedése és a csapadékmennyiség megváltozása állhat, ami – más zoonosisokkal együtt – a WNV transzmissziójának kedvez [2].

A betegség gyakoribb előfordulása és potenciális veszélyessége miatt fontos, hogy a kórkepet időben felismerjék, és a beteg megfelelő kezelésben részesüljön.

A WNV okozta megbetegedés zoonosis, mely szúnyogvektoron keresztül okoz emberi fertőzést [3]. A kórokozó WNV a flavivírusok közé tartozik, és először 1937-ben izolálták Észak-Ugandában [4]. A WNV hordozói a költöző madarak (reservoir host); a vírust a leggyakrabban a *Culex* genusba tartozó szúnyogok (vektor) terjesztik. Az ember (illetve más emlősök) a szúnyogok csípése révén fertőződik meg (cyclozoonosis). A vírus a szervezetbe jutás helyén replikálódik, ahonnan a nyirok-

csomókba és a véráramba kerül. A vér-agy-gát permeabilitását fokozza, ezáltal direkt módon terjed a központi idegrendszer neuronjaira, különösen a törzsdúcok, az agytörzs, a szürkeállomány és a gerincvelő idegsejtjeire [5]. Emberről emberre természetes úton nem terjed [6], leírtak azonban transzplacentáris vírustranszmissziót [7], illetve transzplantált szerv recipiensének fertőződését is WNV-fertőzött donorszervtől [8], valamint transzfúzió általi transzmissziót is [9, 10]. Zoonosis lévén a betegség terjedési időszaka a szúnyogok aktív időszakához kötött (nyártól ősziig), a legtöbb fertőzést július és október között dokumentálták [11]. Lovak esetében körülbelül 10%-ban alakul ki neuroinfekció, embereknél ez az arány sokkal kisebb [3]. A vírussal való fertőződés nem minden esetben vezet betegséghez. Lappangási ideje általában 2–6 nap, de akár több hét is lehet [3]. Nemzetközi irodalmi adatok szerint az emberi fertőzés mintegy 80%-ban aszimptomatikusan zajlik, kb. 20%-ban okoz általános vírusfertőzésre utaló tüneteket: láz, fejfájás, izom- és ízületi fájdalmak, hányás, hasmenés, bőrkiütések. Becslések szerint minden 150 humánfertőzéstől egynél alakul ki neurológiai tünetegyüttes (West Nile neuroinvasive disease, WNND) [12]. Ebben a betegcsoportban a halálozási arány akár 17% is lehet, ami Görögországban 2010-ben fordult elő 197, WNND-t okozó járvány halálozási rátájaként [13]. Ritkán haemorrhagiás láz klinikai képe is kialakulhat, gyakran fatális kimenetelű. Időskorúaknál a WNND incidenciája sokkal nagyobb: míg az arány 65 év alattiaknál 1 : 300, addig 65 év felettiéknél 1 : 50 [14].

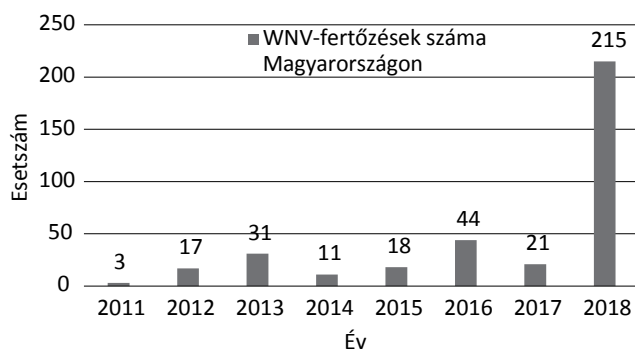
A WNV-törzseket ma nyolc genetikai vonalba sorolják [15], humán fertőzést – jelenlegi ismereteink alapján – a lineage-1 és lineage-2 törzsek okoznak. Az egyes törzsek neuroinvaszivitása eltérő [16]. A lineage-1 törzs világszerte elterjedt (Európa, Afrika, Észak-Amerika). A lineage-2-t korábban csak Afrikában találták meg, 2004-ben Európában először Magyarországon izolálták elhullott héjakból [17]. 2007 óta minden évben kimutatható ez a törzs elhullott madaraktól, szúnyogokból és tüneteket mutató lovakból [18]. Ennek jelentősége, hogy a korábban apatogénnek tartott lineage-2 is neuroinvaszív tünet-



**1. ábra** | WNV okozta humánfertőzések 2011 és 2018 között az ECDC által monitorozott EU-s és EU-n kívüli országokban  
EU = Európai Unió; WNV = nyugat-nílusi vírus

együtteshez vezet [19]. 2008-ban robbanásszerűen nőtt a lineage-2 okozta WNND-k száma madaraknál, lovaknál és embereknél is, Magyarországon és Ausztriában [20].

A 2018. június 25-től 2018. december 13-ig feldolgozott európai járványügyi szervi (European Centre for Disease Prevention and Control [ECDC]) adatok alapján az Európai Unió (EU) országaiban 1503 WNV-fertőzést jelentettek be; a legtöbb fertőzött Olaszországban volt [1]. További 580 megbetegedést igazoltak az EU-val határos és az ECDC-statisztikában szereplő országokban (Szerbia, Izrael, Koszovó, Törökország). Magyarországon a Nemzeti Népegészségügyi Központ Járványügyi és Infekciókontroll Főosztálya Járványügyi és Védőoltási Surveillance Osztályának munkatársai összegzik és jelentik az ECDC-nek az epidemiológiai adatokat, ez alapján hazánkban 215 autochton esetet rögzítettek [21].

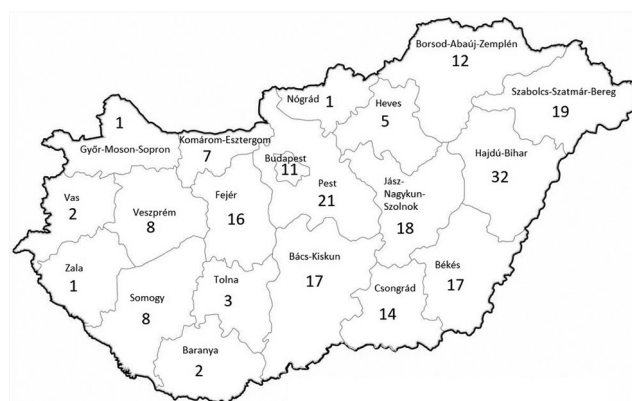


**2. ábra** | ECDC-statisztikák alapján a magyarországi autochton WNV-fertőzések évenkénti előfordulása 2011 és 2018 között  
ECDC = Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ; WNV = nyugat-nílusi vírus

Az említett országokban 2018-ban 180 alkalommal következett be WNV-fertőzéssel kapcsolatos halálozás, ez 8,64%-os letalitást jelent [22].

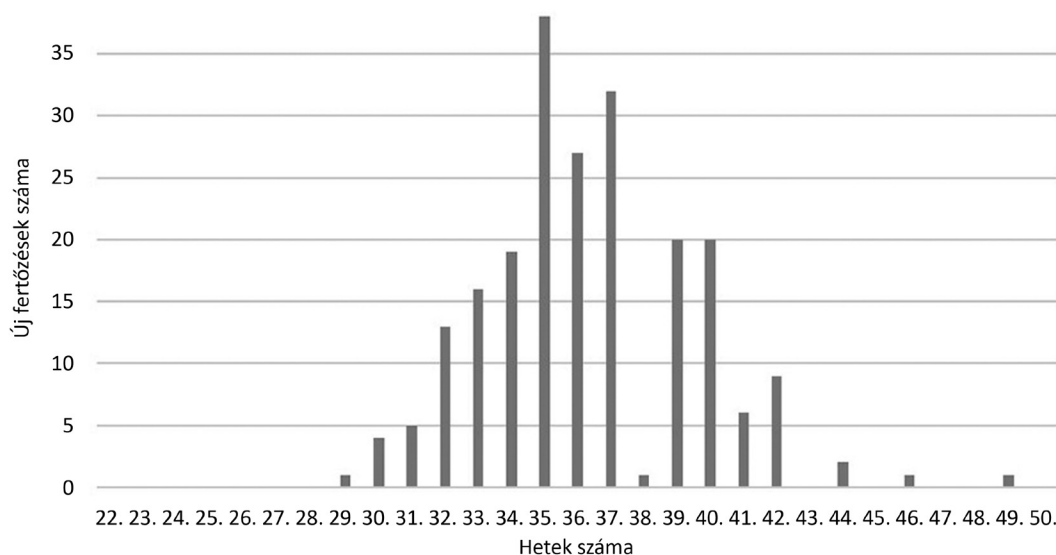
Európában a 2018. évben regisztrált fertőzések száma ( $n = 2083$ ) nagymértékben meghaladta a megelőző évek átlagos esetszámát, a 2017-ben regisztrált esetszámhoz képest közel hétszeres emelkedés figyelhető meg (1. ábra). Hazánkra is jellemző volt ez a növekedés: a 2011–2017-es időszak átlagos éves esetszámának ( $n = 20,7$ ) mintegy a tízszerese volt a 2018-ban rögzített betegszám ( $n = 215$ , 2. ábra).

A 2018-ban identifikált magyarországi humán-WNV-fertőzés területi eloszlása a közép- és kelet-magyarországi megyékben mutatott nagymértékű halmozódást (a legnagyobb esetszám Hajdú-Bihar megyében volt, 3. ábra) [22].



**3. ábra** | ECDC- és ÁNTSZ-statisztikák alapján 2018-ban Magyarországon igazolt emberi WNV-fertőzések száma megyénként

ÁNTSZ = Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat; ECDC = Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ; WNV = nyugat-nílusi vírus



4. ábra

ECDC- és NNK-statisztikák alapján a 2018-ban jelentett emberi WNV-fertőzések időbeli eloszlása, hetek szerint

NNK = Nemzeti Népegészségügyi Központ; ECDC = Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ; WNV = nyugat-nílusi vírus

A fertőzések időbeli eloszlása megfelelt az európai adatoknak [11]; Magyarországon a legtöbb új fertőzést a 34–40. héten (szeptemberi csúccsal) jelentették, az első infekciót a 29. héten, az évben az utolsót a 49. héten (4. ábra).

A WNV által okozott változatos tünetegyüttes gyakran okoz differenciáldiagnosztikai nehézséget az orvosi ellátás során. A vírus által okozott kórkép prevalenciájának emelkedése miatt viszont elengedhetetlen a betegség felismerése az érintett szakterületeken, beleértve az alap- és sürgősségi, valamint neurológiai és infektológiai ellátást.

Célunk, hogy részletes tudományos irodalmi és epidemiológiai áttekintés tükrében mutassuk be 4 WNV-fertőzött beteg esetét, akik 2018 nyarán sürgősségi osztályon jelentkeztek. A betegeken a fertőzéssel járó gyakoribb és ritkább – neuroinvaszivitásra utaló – tüneteket egyaránt bemutatjuk, valamint összefoglaljuk az elévített diagnosztikus és terápiás lépéseket.

## Módszer

### *Etikai engedély*

A retrospektív vizsgálat a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Intézményi Etikai és Kutatásetikai Bizottságának engedélyével történt (az etikai engedély száma: IG/00759-000/2019).

### *Esetválasztás*

4, WNV-fertőzés miatt kezelt beteg adatait vizsgáltuk, akiket a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Sürgősségi Betegellátó Centrumában és Ideggyógyászati Osztályán kezelték 2018. július 31. és 2018. szeptember 4. között.

### *Adatgyűjtés*

Az adatgyűjtés a kórházi e-MedSolution informatikai rendszer segítségével történt.

### *Vírusszerológiai és molekuláris biológiai vizsgálatok*

Mintavétel: A vérsavó- és liquorminták szerológiai vizsgálata megtörtént, mind a 4 esetben. Továbbá vizeletminta három, EDTA-val (etilén-diamin-tetraacetát) alvadástól teljes vérminta két betegtől állt rendelkezésre, melyek PCR (polimeráz-láncreakció)-vizsgálatát szintén elvégeztük. A minták tárolása és szállítása 4 °C-on történt.

A vírusszerológiai és molekuláris biológiai vizsgálatokat a Nemzeti Népegészségügyi Központ Virális Zoonózisok Nemzeti Referencia Laboratóriumában végezték.

### *Indirekt immunfluoreszcencia (IFA)*

Az indirekt immunfluoreszcens vizsgálat az egyik leggyakrabban használt szerológiai vizsgálómódszer, melynek célja a jelen esetben egy adott vírusra specifikus ellenanyagok kimutatása (IgG, IgM, IgA) volt. A vírusantigén és -ellenanyag kötődése egy fluoreszcens festékkel jelölt, izotípus-specifikus, másodlagos antitest hozzáadásával, majd fluoreszcens mikroszkópos leolvasással tehető láthatóvá. A vérsavó- és liquorminták szerológiai vizsgálata során az IFA-módszer lehetővé tette a különböző izotípusú ellenanyagok kimutatása mellett az ellenanyagvégtípus meghatározását is, aminek a WNV-fertőzések laboratóriumi differenciáldiagnosztikája szempontjából volt jelentősége. A *Flavivirus* nemzetséghez tartozó vírusok szoros antigénrokonságából adódó szerológiai keresztreakciók miatt a területen endémiás egyéb *Flavivi-*

rusok irányában (kullancsencephalitis-vírus, Usutu-vírus) is indokolt volt az ellenanyag-kimutatást elvégezni és pozitív eredmény esetén az ellenanyag-titer-értékeket összehasonlítani.

### ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)

Az indirekt immunfluoreszcens módszer kiegészítésével magas szenzitivitású WNV 'capture' IgM ELISA-vizsgálatokra is sor került a vérsavómintákból (West Nile Virus IgM Capture DxSelect, Focus Diagnostics, DiaSorin Molecular LLC, Cypress, CA, USA).

### Molekuláris biológiai módszerek (PCR)

A szerológiai vizsgálatokat molekuláris diagnosztikai módszerekkel egészítettük ki. A PCR-vizsgálathoz a leginkább alkalmas mintatípusok, melyekből a legnagyobb valószínűséggel mutatható ki a virális nukleinsav: az EDTA-val alvadástól teljes vér, valamint vizeletminták [23–26]. A vér- és vizeletminták PCR-vizsgálata a WNV-genom konzervatív [27] szakaszának felsokszorosítására alkalmas, hidrolízispróbás 'real-time' (valós idejű) PCR-módszerrel történt, mely lehetővé tette mind a lineage-1, mind pedig a lineage-2 vírustörzsek gyors kimutatását. A WNV-PCR mellett a laboratórium protokollja szerint Usutu-vírus-specifikus PCR-vizsgálatra [28] is sor került (4. táblázat). Mivel az Usutu-vírus és a WNV ugyanazon *Flavivirus*-antigén-komplex – japán encephalitisvírus-szerokomplex [29] – tagjai, szerológiai alapon történő elkülönítésük nehézségekbe ütközhet. Ezért javasolt e két vírus esetén a szerológiai diagnosztikai módszerek mellett a párhuzamosan történő víruskimutatás elvégzése is. A 'real-time' PCR alapján pozitív minták konfirmáló vizsgálata 'nested' (fészkes) PCR-módszerrel történt, a virális genom egy variábilisabb szakaszának felsokszorosításával [30]. A 'nested' PCR-módszer két primerpár felhasználásával, egy tulajdonképpeni biamplifikáció révén nagy érzékenységgel teszi lehetővé a vírus-nukleinsav kimutatását. Emellett a 'nested' PCR-termékek felhasználhatók nukleotidsorrend-meghatározáshoz is, azaz a Sanger-féle didezoximódszeren alapuló szekvenáláshoz, mely a vírustörzs azonosításához nélkülözhetetlen. A szekvenanciaadatok génbanki adatbázisba (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) történő feltöltése mellett a WNV-lineage-meghatározás eredménye az ECDC számára is jelentésre került.

### A WNV-fertőzés laboratóriumi esetminősítésének kritériumai

A laboratóriumi eredmények értékelése az Európai Unió Bizottsága által elfogadott, a közösségi hálózatnak jelentendő fertőző betegségek esetdefinícióinak meghatározásáról szóló határozata alapján történt [31]. E szerint a

mege erősíthető WNV-fertőzés laboratóriumi kritériuma az alábbi négy feltétel legalább egyikének teljesülése:

- a WNV izolálása vérből vagy liquormintából;
- a WNV-nukleinsav kimutatása vérből vagy liquormintából;
- WNV-specifikus IgM-ellenanyagok kimutatása liquor-mintából;
- WNV-specifikus IgM-ellenanyagok kimutatása vérből magas titerben, IgG típusú ellenanyagok mellett, és a kapott eredmények megerősítése vírusneutralizációs próbával.

Amennyiben nyugat-nílusi vírussal szembeni ellenanyag-kimutatás történik egyetlen vérsavómintából, valószínűsíthető esetminősítés adható.

A mikrobiológiai véleményezés a *Flavivirus*-oltási status és az esetleges utazási anamnézis figyelembevételével, valamint a területen előforduló egyéb *Flavivirusok* által okozott infekció kizárásával történt.

### Eredmények

A Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban a jelzett időintervallum alatt a szerológiai vizsgálatok 4 betegnél igazoltak WNV-fertőzést. A egyes esetek betegségfolyása nagyon eltérő volt, tüneteik változatosak voltak, amit belgyógyászati komorbid állapotok is komplikáltak.

### A WNV-fertőzött betegek tünettannának, diagnosztikus és terápiás lépéseinek áttekintése

#### 1. A sürgősségi osztályon történt események

A sürgősségi ambulancián 3 férfi és 1 nőbeteg jelentkezett. Anamnézisében különböző belgyógyászati társ- és kísérő betegségek szerepeltek (1. táblázat).

Valamennyi betegnél a hospitalizációt megelőző egy héten belül igazolható volt lázas állapot, egyikük a felvételkor is lázas volt ( $T = 38,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Gastrointestinalis tünetek (hányinger, hányás, vizes hasmenés, alhasi fájdalom) két esetben fordultak elő, bőrkütiés egy alkalommal. Objektíválható neurológiai eltérés igazolódott minden esetben: valamennyi páciensnél jellemző panasz volt az egyensúlyzavar. Ataxia és paresis 3 páciensnél, nystagmus 2-nél, 1-1 betegnél pedig diplopia és enyhe szenzoros aphasia került dokumentálásra (1. táblázat).

A laborvizsgálatok típusos eltérést nem igazoltak, a gyulladáshoz kapcsolódó markerek (fehérvérsejtszám, C-reaktív protein [CRP]) emelkedése három esetben fordult elő.

A szerteágazó neurológiai tünetegyüttes miatt minden betegnél megtörtént a natív koponya-CT-vizsgálat, melyek a radiológiai szakvélemény alapján negatív eredményűek voltak. Egy alkalommal a számítógépes szoftveres score-analízis (Alberta Stroke Program Early CT score, e-ASPECTS) [32] bal oldali arteria cerebri media területi friss ischaemia lehetőségét vetette fel.

1. táblázat | A kórházunkban WNV-fertőzés miatt kezelt betegek sürgősségi ambulanciánkon történt vizsgálatait, diszpozíciója

Kor és nem	Alapbetegségek	Tünetek, panaszok	Neurológiai tünetek	Kóros laboratóriumi értékek	Koponya-CT	Diszpozíció
61 éves nő	Hypertonia	Láz, egyensúlyzavar, hányás, hasmenés, bőrkiütés, kettős látás, fejfájás, hasi fájdalom	Ataxia, nystagmus, diplopia	Kórjelző nélkül	Negatív	Stroke Részleg
59 éves férfi	Hypertonia, diabetes mellitus	Láz, egyensúlyzavar, izomfájdalom	Ataxia, paraparesis	FVS 10,3 G/l (↑) CK 658 U/l (↑) GOT 60 U/l (↑) GPT 110 U/l (↑)	Negatív	Stroke Részleg
76 éves férfi	Hypertonia, pitvari fibrilláció, aortastenosis, pangásos szívelégtelenség	Láz, egyensúlyzavar, egyoldali végtaggyengeség, cardialis dekompenzáció	Ataxia, hemiparesis	CRP 10 mg/l (↑) GOT 64 U/l (↑) LDH 609 U/l (↑)	Negatív (e-ASPECTS score: 8)	Kardiológiai Osztály
61 éves férfi	Hypertonia, diabetes mellitus, ischaemiás szívbetegség, májcirrhosis	Láz, egyensúlyzavar, hányás, hasmenés, látászavar, beszédzavar	Nystagmus, paresis, aphasia	FVS 12,3 G/l (↑) CK 773 U/l (↑) TCT 55 G/l (↓) Na 128 mmol/l (↓)	Negatív	Stroke Részleg

ASPECTS = Alberta Stroke Program Early CT score; CK = kreatin-kináz; CRP = C-reaktív protein; CT = komputertomográfia; FVS = fehérvérsejt; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; LDH = laktát-dehidrogenáz; TCT = thrombocyt; WNV = nyugat-nílusi vírus

1 betegünket szívelégtelenség domináló tünete miatt a Kardiológiai Osztályra helyeztünk először, aki neurológiai statusának progressiója (jobb oldali hemiparesis, aphasia) miatt 24 óra múlva a másik 3 beteghez hasonlóan a Neurológiai Osztályra került áthelyezésre.

## 2. A Neurológiai Osztályon/Stroke Részlegen történt események

A koponya-MR-vizsgálat mellett 1 betegnél a paraparesis miatt teljes gerinc-MR-felvétel készült, mely conusmyelitist igazolt. Lumbálpunkción 3 páciens esett át, amelyek eredménye mindegyiknél lymphocytás meningitisre utalt, egy alkalommal véralvadási zavar (thrombocytopenia, 47 G/l) miatt nem történt mintavétel (2. táblázat).

Az elkészült szerológiai vizsgálatok WNV-fertőzést jeleztek. A vírus RNS-e egy mintából volt kimutatható, a nukleinsav-meghatározás alapján a fertőzést a lineage-2 törzs okozta. Egy esetben a mikrobiológiai laboratóriumi vizsgálatok eredménye a beteg emisszióját követően, kontrollvizsgálat során igazolta az akut vagy közelmúltban lezajlott fertőzést, 1 betegnél post mortem igazolódott a WNV-fertőzés (3. táblázat).

Encephalitisre, illetve myelitisre utaló klinikai kép három esetben alakult ki, egy esetben encephalopathia és cerebelláris tünetek jelentkeztek. A liquor mikroszkópos vizsgálatát követően virális fertőzésnek megfelelő empirikus kezelés történt. A purulens agyhártyagyulladás meningitisgyorstesztel (agglutinációs teszt), két esetben a Patológiai Osztályon részletes citológiai vizsgálatot,

2. táblázat | A kórházunkban WNV-fertőzés miatt kezelt betegeknek a Neurológiai Osztályon, a Stroke Részlegen történt vizsgálatait, terápiája és utánkötése

Kor és nem	MR	Liquor	Szerológia	Klinikai kép	Terápia	Utánkötés
61 éves nő	Koponya-MR + -MRA negatív	- Mikroszkópia: lymphocyták - Gyorsteszt: negatív - Citológia: lymphocyták	Pozitív liquor és szérum	Encephalitis	NSAID	Infektológiai Osztályra helyezés, szupportív kezelés, emisszió panaszmentesen
59 éves férfi	Gerinc-MR: conusmyelitis	- Mikroszkópia: lymphocyták - Citológia: lymphocyták - Tenyésztés: negatív	Pozitív liquor és szérum	Conus-, epiconus-myelitis	Szteroid, plazmaferézis	Mozgásszervi Rehabilitációs Osztályra helyezés
76 éves férfi	-	- Mikroszkópia: lymphocyták - Gyorsteszt: negatív	Pozitív liquor és szérum	Szívelégtelenség, hemiparesis, aphasia, encephalitis	Diuretikum, antibiotikum, antivirális szer	Exitus
61 éves férfi	Koponya-MR + -MRA negatív	Thrombocytopenia miatt nem történt mintavétel	Pozitív szérum	Cerebelláris tünetek, encephalopathia	Belgyógyászati alapbetegségek kezelése	A WNE diagnózis már járó betegként, állapota javult

MR = mágneses rezonancia; MRA = mágneses rezonanciás angiográfia; NSAID = nemszteroid gyulladásgátlók; WNE = nyugat-nílusi encephalitis; WNV = nyugat-nílusi vírus

3. táblázat | A nyugat-nílusi, az Usutu- és a kullansencephalitis-vírus elleni ellenanyag-vizsgálatok eredményei, indirekt immunfluoreszcens módszerrel

Kor és nem	Minta, a mintavétel időpontja	WNV-IgG	WNV-IgM	WNV-IgA	USUV-IgG	USUV-IgM	USUV-IgA	KEV-IgG	KEV-IgM
61 éves nő	1. vérsavó (2018. 08. 01.)	1 : 640	Pozitív	Pozitív	1 : 40	Negatív	Negatív	1 : 80	Negatív
	2. vérsavó (2018. 08. 06.)	1 : 640	Pozitív	Pozitív	1 : 40	Negatív	Nem vizsg.	1 : 80	Nem vizsg.
	Liquor (2018. 08. 01.)	Pozitív	Pozitív	Pozitív	Pozitív	Negatív	Negatív	Pozitív	Negatív
59 éves férfi	1. vérsavó (2018. 08. 22.)	1 : 160	Pozitív	Pozitív	1 : 80	Negatív	Negatív	1 : 10	Negatív
	2. vérsavó (2018. 09. 03.)	1 : 160	Pozitív	Pozitív	1 : 80	Nem vizsg.	Nem vizsg.	1 : 10	Nem vizsg.
	3. vérsavó (2018. 11. 05.)	1 : 640	Negatív	Negatív	1 : 80	Negatív	Negatív	1 : 10	Negatív
	Liquor (2018. 08. 22.)	Pozitív	Pozitív	Pozitív	Negatív	Negatív	Nem vizsg.	Pozitív	Negatív
76 éves férfi	Vérsavó (2018. 08. 28.)	1 : 1280	≥ 1 : 320	≥ 1 : 320	1 : 320	≥ 1 : 320	1 : 80	1 : 10	Negatív
	Liquor (2018. 08. 28.)	Pozitív	Pozitív	Pozitív	Pozitív	Gyengén pozitív	Gyengén pozitív	Gyengén pozitív	Negatív
61 éves férfi	1. vérsavó (2018. 08. 09.)	1 : 320	Pozitív	Pozitív	1 : 40	Negatív	Negatív	Negatív	Nem vizsg.
	2. vérsavó (2018. 08. 29.)	1 : 1280	Pozitív	Pozitív	1 : 320	Negatív	Negatív	Nem vizsg.	Nem vizsg.

IgA, -G, -M = immunoglobulin-A, -G, -M; KEV = kullansencephalitis-vírus; USUV = Usutu-vírus; WNV = nyugat-nílusi vírus

a myelitis diagnózisa esetében tenyésztéses vizsgálattal sikerült kizárni a bakteriális eredetet (2. táblázat).

WNV-fertőzéssel kapcsolatos halálozás egy esetben történt, amelyben valószínűleg a beteg idősebb kora mellett súlyos társbetegségei (szívelégtelenség; szignifikáns, súlyos aortastenosis, melyet korábban komorbiditások miatt inoperábilisnak minősítettek) is közrejátszottak. A beteg ápolásának második napján magas láz ( $T_{max} = 39,7$  °C) alakult ki, neurológiai tünetei (jobb oldali hemiparesis, aphasia) progrediáltak, mélyülő tudatzavar lépett fel, az EEG-n epilepsziás funkciózavar igazolódott, a fehérvérsejtszám 15,78 G/l-re, a CRP 126,1 mg/l-re emelkedett. A góckutatás lymphocytás meningoencephalitist igazolt, egyéb fertőzésforrás nem volt identifikálható. Empirikusan széles spektrumú antibiotikumkezelésben (ceftriaxon 2 × 1 g) és aciklovirterápiában részesült. A kórházi MET- (medical emergency team) rendszer bevonása, valamint a cardiopulmonalis támogatás ellenére tünetei progrediáltak, exitált. Az elhunyt kórboncolása nem történt meg.

## Jellemző („klasszikus”) tünetekkel járó eset bemutatása

A hatvanéves, hypertóniában szenvedő nőbeteg 2018. július végén a lakhelyéhez közeli kórház sürgősségi ambulanciáján egyhetes panaszokkal jelentkezett. Hasmenéssel, alhasi fájdalommal, fejfájással kezdődött a betegsége. Három-négy napig mellkasán és karján exanthemák jelentek meg, esténként belázasodott, hidegrázása volt. Hasmenése, hasi fájdalma, kiütései néhány nap alatt megszűntek, azonban gyengesége, egyensúlyzavara lépett fel. Ekkor utalták kórházunkba, agytörzsi stroke gyanúja miatt. Az első laborvizsgálatok kórjelzőt nem mutattak. Az ambulanciánkon készült natív koponya-CT-vizsgálata érdemi eltérést nem igazolt. Az észlelt nystagmus ('square wave jerks', horizontális és vertikális)

és törzsataxia miatt a neurológus stroke-protokoll szerint MR-vizsgálatát, majd a Stroke Részlegre történő felvételét indikálta. A mágneses rezonanciás angiográfia (MRA) nem írt le a panaszait magyarázó kóros eltérést. Tekintettel anamnézisére, lumbálpunkció történt, melynek során makroszkóposan tiszta liquor ürült; a Pándy-teszt pozitív volt, a mikroszkópos vizsgálat látóterenként 206/3 lymphocytát, 30/3 granulocytát igazolt. A meningitis agglutinációs gyorseszteszt negatív volt; a Patológiai Osztályon részletes citológiai vizsgálat is történt a liquorból, amely a serosus meningitis diagnózisát erősítette meg. A beteg – a felvételtől számított 24 órán belül – az Infektológiai Osztályra került. (Áthelyezést követően serosus meningitisnek megfelelő szupportív kezelés történt, nemszteroid gyulladásgátlók [NSAID, dexibuprofén, diklofenák] *per os*, mannitolinfúzió intravénás adása). Az elkészült liquor szerológiai vizsgálatok WNV-fertőzést jeleztek. Az anti-WNV-kimutatás IgA, IgG és IgM saját antigénnel, immunfluoreszcenciás módszerrel

4. táblázat | Az alvadástól teljesvér- és vizeletmintákon végzett nyugat-nílusi és Usutu-vírus-specifikus PCR-vizsgálatok eredményei

Kor és nem	Minta, a mintavétel időpontja	WNV-PCR	USUV-PCR
61 éves nő	Alvadástól vett vér (2018. 08. 06.)	Negatív	Negatív
	Vizelet (2018. 08. 06.)	Negatív	Negatív
59 éves férfi	Nem történt a vizsgálathoz megfelelő minta küldése		
76 éves férfi	Alvadástól vett vér (2018. 08. 28.)	Pozitív, lineage-2	Negatív
	Vizelet (2018. 08. 28.)	Pozitív, lineage-2	Negatív
61 éves férfi	Vizelet (2018. 08. 09.)	Negatív	Negatív

PCR = polimeráz-láncreakció; USUV = Usutu-vírus; WNV = nyugat-nílusi vírus

pozitív volt. A mintából a vírus-RNS nem volt kimutatható PCR-technikával. Az ápolás során a páciens panaszai fokozatosan csökkentek, láza nem ismétlődött, más infekciós tünete sem volt, novum neurológiai eltérés nem alakult ki. Háromhetes kezelést követően panaszmentesen hagyta el a kórházat, maradványtünet nélkül.

## Megbeszélés

A WNV-fertőzések epidemiológiájára a növekvő prevalencia, valamint a súlyosabb, neuroinvaszív tünetekkel járó körlefolyás megjelenése jellemző. Az 1960-as évek elején már Európában, Franciaországban is dokumentáltak meningoencephalitiszrel járó WNV-infekciót, a fertőzettek nagy részénél azonban enyhe lefolyású, lázas megbetegedés zajlott csupán, idegrendszeri érintettséget ritkán okozott [33]. Bukarestben és a Duna árterületén az 1996. júliustól októberig tartó járványban figyelték meg [34], hogy a vírus epidemiológiai és az okozott tünetegyüttes klinikai jellemzői is változáson mentek át. Ez volt az első dokumentált WNV-járvány, amely döntően városi környezetben alakult ki, valamint jelentős számú központi idegrendszeri tünetegyüttest is okozott [35].

1999 nyarán New Yorkban is megjelent a WNV súlyos tünetekkel, a nyugati féltekén elsőként. Az ezt követő években lassú terjedést mutatott a régióban, míg 2002 nyarán a valaha leírt legtöbb áldozatot követelő WNV-járvány pusztított Észak-Amerikában, 4156 fertőzöttel, 2354 esetben meningoencephalitist okozva, melyből 284 halálos kimenetellel végződött [36].

2012-ben Észak-Olaszországban 25 WNND-t dokumentáltak; az országos szűrőprogramnak köszönhetően 14 véradó donort is identifikáltak, WNV-hordozóként. Korábbi epidémiákhoz viszonyítva a központi idegrendszeri érintő szövődmények száma kiugróan nagy volt [37]. A járvány ideje alatt 2, WNND-hez köthető halálozást jelentettek. Olaszországban 2010 óta minden évben július 15-től november 30-ig országos szintű WNV-szűrőprogram működik, melynek során rögzítik a lehetséges, valószínű és biztos WNV-fertőzéseket, illetve szűrik a véradó- és szervdonorokat is a vírusra [38]. Az ECDC statisztikáit áttekintve 2018-ban a WNV-fertőzések korábban kezdődtek, valamint az esetszám is szignifikánsan nagyobb volt az elmúlt évekhez képest [1].

Bemutatott eseteink jól példázzák, hogy a WNV okozta fertőzés tünettana igen változatos, és a neuroinvaszióra utaló jelek különböző tünetegyüttesek formájában jelenhetnek meg. Irodalmi adatok is azt támasztják alá, hogy több szervet, szervrendszert is érinthet a betegség: leírtak a fertőzéshez asszociáltan meningoencephalitist, akut flaccid paresist és paralyist, 'polio-like' myelitist, Guillain-Barré-szindrómához hasonló demyelinisations kórképet [5], parkinsonizmust [39], malignus ritmuszavarhoz vezető myocarditist [40], hepatitist, pancreatitist, orchitist, chorioretinitist [5] és rhabdomyolysist is [41, 42].

A prognózis szempontjából kevés adat áll rendelkezésre. A teljes felépülés egyetlen bizonyított prediktív faktora a 65 év alatti életkor [43]. WNND-re hajlamosít az idősebb kor, a férfinem, a hipertónia és a diabetes mellitus is [44]. Rosszabb hosszú távú kimenetelt, nagyobb halálozási arányt a 65 év feletti korosztálynál tapasztaltak [43]. Immunszupprimáltak, krónikus veseelégtelenségben szenvedők és hepatitis C-vírus-fertőzöttek esetében szignifikánsan nagyobb halálozási arányt írtak le [45]. Ezen adatokkal egybehangzóan eseteink is azt mutatták, hogy WNV-fertőzött betegeink idősebbek voltak, valamint számos alap- és társbetegségben szenvedtek. A legidősebb beteg halálához a WNV-fertőzésen kívül komorbid statusa is hozzájárulhatott.

A WNV-fertőzés laboratóriumi diagnózisa szerológiai és molekuláris biológiai (PCR-) vizsgálatok alapján igazolható. A meghatározáshoz vér- (szérum és alvadégtöltött vér), liquor- és vizeletminták szükségesek. Akut fertőzés esetén vizeletmintából hosszabb ideig és nagyobb koncentrációban mutatható ki a vírus [46]. A vizeletminta PCR-vizsgálata mellett az alakos elemeket is tartalmazó alvadégtöltött, az EDTA káliumsóval kezelt vérvételi csőbe levett teljes vér PCR-vizsgálatával szintén nagy hatékonysággal mutatható ki a vírus [24]. Akut WNV-fertőzés klinikai gyanúja esetén natív és EDTA-val kezelt vérvételi csőbe levett vérminták, valamint vizeletminta beküldése szükséges a vizsgálólaboratóriumba (Virális Zoonózisok Nemzeti Referencia Laboratóriuma, Budapest). Amennyiben más okból kifolyólag levételre kerül, liquor cerebrospinalis minta is küldhető ellenanyag-vizsgálat elvégzéséhez.

A betegség kezelése szupportív, fájdalomcsillapítást, szekunder infekciók kezelését foglalja magában [3], a WNND-k kapcsán kialakuló légzési elégtelenség, epileptiform görcsök pedig intenzív osztályos kezelést indokolnak. Több terápiás próbálkozást dokumentáltak gamma-immunglobulin, WNV-specifikus monoklonális antitestek, kortikoszteroidok, ribavirin, interferon-alfa-2b alkalmazásáról, a hatékonyság azonban egyik esetben sem volt egyértelműen bizonyítható [3]. Ennek megfelelően betegeinknél is szupportív terápia történt NSAID, mannitol, szteroid alkalmazásával, szekunder infekciók kezelésével, valamint az adott belgyógyászati alapbetegségek ellátásával.

A potenciálisan súlyos szövődményekkel járó nyugat-nílusi encephalitis (WNE) prevenciója ezért – elsősorban az endémiás területeken – kiemelten fontos. Lovak esetében Magyarországon is elérhető vakcina a megelőzésre, mely egy inaktivált WNV-törzset tartalmaz. Humán oltóanyag egyelőre nem áll rendelkezésre, azonban több klinikai kutatás is folyik, fázis I. vizsgálati szakaszba lépett egy hidrogén-peroxiddal inaktivált vírusvakcina fejlesztése is [47].

Jelenleg a humán populációban a WNV-fertőzés prevenciója a vírust hordozó szúnyog csípésének elkerülésében merül ki, mely főleg a vulnerábilis betegcsoportokban (idősek, immunszupprimáltak) esszenciális.



Ezzel kapcsolatos tanácsok a lakosság számára elérhetők az európai (ECDC) [48] és az egyesült államokbeli (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) [49] járványügyi szerv honlapjáról, valamint magyar nyelvű tájékoztató az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat (ÁNTSZ) weboldalán [50].

A lakosság körében fontos a prevenció. A szúnyogcsípés megelőzésére tett egyéni óvintézkedések mellett a szúnyogtenyésztő helyek számának gyérítésével lehet csökkenteni a vírusvektorok számát.

Bár a WNV-fertőzés továbbra is viszonylag ritka hazánkban az endémiás területekhez képest, a fertőzés gyakoriságának ugrásszerű növekedése miatt egyre gyakrabban szükséges felismerni és kezelni ezt az eddig kevésbé ismert betegséget. A kórkép a diverzitása miatt gyakran okoz differenciáldiagnosztikai problémát az ellátóknak, pedig az időben megkezdett szupportív terápia elősegítheti a körlefelgyás jó prognózisát. Szerencsére kicsi a magas mortalitású szövődményhez vezető infekció, például az encephalitis kialakulásának valószínűsége, de az ismeretlen etiológiájú neurológiai kórképeknel – különösen encephalitisre utaló tünettán esetén – fontos gondolni a WNV-fertőzésre.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása, illetve az alapját képező és a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* K. M.: Az irodalmi háttér feldolgozása, statisztikai elemzés, értékelés, a kézirat, ábrák, táblázatok elkészítése. L. Zs.: Irodalomkutatás, a kézirat végső szövegének kialakítása. N. A.: A nyugat-nílusi vírus laboratóriumi diagnosztikai vizsgálatai. N. F.: A kézirat elkészítésének szakmai ellenőrzése. P. É.: A kézirat szövegezésének kritikai olvasata, korrekciós javaslatok. S. V.: Adatfeldolgozás. T. K. M.: Az adatok elemzése. V. Cs.: A közlemény alapötlete, az elemzés megtervezése, a kézirat megszüvegezése. Az ábrák kivétel nélkül a kutatás keretében készült saját ábrák. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta. A cikk nem sérti a helsinki deklaráció előírásait. Kéziratunk humánvizsgálatai az illetékes etikai bizottság jóváhagyásával történtek.

*Érdekeltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

## Irodalom

- [1] European Centre for Disease Prevention and Control. Unusual early start of the West Nile fever season and rise in cases: ECDC assessment. ECDC, Stockholm, 2018. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/unusual-early-start-west-nile-fever-season-and-rise-cases-ecdc-assessment> [accessed: May 5, 2019].
- [2] Paz S. Climate change impacts on West Nile virus transmission in a global context. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015; 370: 20130561.
- [3] Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. *JAMA* 2013; 310: 308–315.
- [4] Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, et al. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med Hyg.* 1940; 20: 471–492.
- [5] Hayes EB, Sejvar JJ, Zaki SR, et al. Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11: 1174–1179.
- [6] Colpitts TM, Conway MJ, Montgomery RR, et al. West Nile virus: biology, transmission, and human infection. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25: 635–648.
- [7] Alpert S, Ferguson J, Noël L. Intrauterine West Nile virus: ocular and systemic findings. *Am J Ophthalmol.* 2003; 136: 733–735.
- [8] Yango AF, Fischbach BV, Levy M, et al. West Nile virus infection in kidney and pancreas transplant recipients in the Dallas-Fort Worth Metroplex during the 2012 Texas epidemic. *Transplantation* 2014; 97: 953–957.
- [9] Domanović D, Gossner CM, Lieshout-Krikke R, et al. West Nile and Usutu virus infections and challenges to blood safety in the European Union. *Emerg Infect Dis.* 2019; 25: 1050–1057.
- [10] Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, et al. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1236–1245.
- [11] European Centre for Disease Prevention and Control. West Nile fever. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. ECDC, Stockholm, 2017. Available from: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2015-West-Nile-fever.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-West-Nile-fever.pdf) [accessed: May 5, 2019].
- [12] Burki T. Increase of West Nile virus cases in Europe for 2018. *Lancet* 2018; 392: 1000.
- [13] Pervanidou D, Detsis M, Danis K, et al. West Nile virus outbreak in humans, Greece, 2012: third consecutive year of local transmission. *Euro Surveill.* 2014; 19: 20758.
- [14] Ludlow M, Kortekaas J, Herden C, et al. Neurotropic virus infections as the cause of immediate and delayed neuropathology. *Acta Neuropathol.* 2016; 131: 159–184.
- [15] Fall G, Di Paola N, Faye M, et al. Biological and phylogenetic characteristics of West African lineages of West Nile virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11: e0006078.
- [16] Kuczmozg Z. Examination of virulence markers of West Nile virus. [A nyugat-nílusi vírus virulencia markereinek vizsgálata.] Thesis. Budapest, 2014. [Hungarian]
- [17] Bakonyi T, Ivanics E, Erdélyi K, et al. Lineage 1 and 2 strains of encephalitic West Nile virus, Central Europe. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12: 618–623.
- [18] Kutasi O, Bakonyi T, Lecollinet S, et al. Equine encephalomyelitis outbreak caused by a genetic lineage 2 West Nile virus in Hungary. *J Vet Intern Med.* 2011; 25: 586–591.
- [19] Venter M, Human S, Zaayman D, et al. Lineage 2 West Nile virus as cause of fatal neurologic disease in horses, South Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15: 877–884.
- [20] Bakonyi T, Ferenczi E, Erdélyi K, et al. Explosive spread of a neuroinvasive lineage 2 West Nile virus in Central Europe, 2008/2009. *Vet Microbiol.* 2013; 165: 61–70.
- [21] Infectious disease weekly report. [Fertőző betegségek heti adatai.] Available from: [https://www.antsz.hu/felso\\_menu/temaink/jarvany/Fertozo\\_betegsegek/fertozo](https://www.antsz.hu/felso_menu/temaink/jarvany/Fertozo_betegsegek/fertozo) [accessed: July 1, 2019]. [Hungarian]
- [22] European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: West Nile virus transmission season in Europe, 2018. ECDC, Stockholm, 2018. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-west-nile-virus-transmission-season-europe-2018> [accessed: May 5, 2019].
- [23] Barzon L, Pacenti M, Franchin E, et al. Excretion of West Nile virus in urine during acute infection. *J Infect Dis.* 2013; 208: 1086–1092.

- [24] Lustig Y, Mannasse B, Koren R, et al. Superiority of West Nile virus RNA detection in whole blood for diagnosis of acute infection. *J Clin Microbiol.* 2016; 54: 2294–2297.
- [25] Nagy A, Mezei E, Nagy O, et al. Extraordinary increase in West Nile virus cases and first confirmed human Usutu virus infection in Hungary, 2018. *Euro Surveill.* 2019; 24: 1900038.
- [26] Rios M, Daniel S, Chancey C, et al. West Nile virus adheres to human red blood cells in whole blood. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 181–186.
- [27] Linke S, Ellerbrok H, Niedrig M, et al. Detection of West Nile virus lineages 1 and 2 by real-time PCR. *J Virol Methods* 2007; 146: 355–358.
- [28] Nikolay B, Weidmann M, Dupressoir A, et al. Development of a Usutu virus specific real-time reverse transcription PCR assay based on sequenced strains from Africa and Europe. *J Virol Methods* 2014; 197: 51–54.
- [29] Calisher CH, Karabatsos N, Dalrymple JM, et al. Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. *J Gen Virol.* 1989; 70: 37–43.
- [30] Chaskopoulou A, Dovas C, Chaintoutis S, et al. Evidence of enzootic circulation of West Nile virus (Nea Santa-Greece-2010, lineage 2), Greece, May to July 2011. *Euro Surveill.* 2011; 16: 19933.
- [31] European Commission. Commission Implementing Decision 2012/506/EU of 8 August 2012 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (notified under document C(2012) 5538). Publication Office of the European Union, Luxembourg, 2012.
- [32] Herweh C, Ringleb PA, Rauch G, et al. Performance of e-ASPECTS software in comparison to that of stroke physicians on assessing CT scans of acute ischemic stroke patients. *Int J Stroke* 2016; 11: 438–445.
- [33] Sejvar JJ. West Nile virus: an historical overview. *Ochsner J.* 2003; 5: 6–10.
- [34] Savuța Gh, Ludu L, Anilă A, et al. West Nile virus infections in Romania – past, present and perspective. *Lucrări Științifice Medicină Veterinară* 2008; 41: 301–308.
- [35] Han LL, Popovici F, Alexander JP Jr, et al. Risk factors for West Nile virus infection and meningoencephalitis, Romania, 1996. *J Infect Dis.* 1999; 179: 230–233.
- [36] Centers for Disease Control and Prevention. Provisional surveillance summary of the West Nile virus epidemic – United States, January–November 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002; 51: 1129–1133.
- [37] Barzon L, Pacenti M, Franchin E, et al. Large human outbreak of West Nile virus infection in north-eastern Italy in 2012. *Virus* 2013; 5: 2825–2839.
- [38] Rizzo C, Napoli C, Venturi G, et al. West Nile virus transmission: results from the integrated surveillance system in Italy, 2008 to 2015. *Euro Surveill.* 2016; 21: 30340.
- [39] Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, et al. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA* 2003; 290: 511–515.
- [40] Kushawaha A, Jadonath S, Mobarakai N. West Nile virus myocarditis causing a fatal arrhythmia: a case report. *Cases J.* 2009; 2: 7147.
- [41] Burden Z, Fasen M, Judkins BL, et al. A case of West Nile virus encephalitis accompanied by diabetic ketoacidosis and rhabdomyolysis. *IDCases* 2019; 15: e00505.
- [42] Medarov BI, Multz AS, Brown W, et al. West Nile meningoencephalitis and rhabdomyolysis. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5: 2.
- [43] Klee AL, Maidin B, Edwin B, et al. Long-term prognosis for clinical West Nile virus infection. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10: 1405–1411.
- [44] Jean CM, Honarmand S, Louie JK, et al. Risk factors for West Nile virus neuroinvasive disease, California, 2005. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13: 1918–1920.
- [45] Murray K, Baraniuk S, Resnick M, et al. Risk factors for encephalitis and death from West Nile virus infection. *Epidemiol Infect.* 2006; 134: 1325–1332.
- [46] Nagy A, Nagy O, Bán E, et al. Detection of West Nile virus in human samples: follow-up studies during the 2015 seasonal period. [A nyugat-nílusi vírus kimutatása humán betegmintákból: nyomon követéses vizsgálatok a 2015. évi szezonális időszakban.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 791–796. [Hungarian]
- [47] Poore EA, Slifka DK, Raué HP, et al. Pre-clinical development of a hydrogen peroxide-inactivated West Nile virus vaccine. *Vaccine* 2016; 35(2): 283–292.
- [48] European Centre for Disease Prevention and Control. Prevention and control measures for West Nile fever. ECDC, Stockholm. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/prevention-and-control> [accessed: June 14, 2019].
- [49] Centers for Disease Control and Prevention. West Nile virus prevention. CDC, Atlanta, GA. Available from: <https://www.cdc.gov/westnile/prevention/index.html> [accessed: June 14, 2019].
- [50] General information about mosquito bites. Prevent mosquito bites. [Tájékoztató a szúnyogok elleni védekezésről. Felhívás a szúnyogok elleni védekezésre.] Available from: [https://www.antsz.hu/felso\\_menu/temaink/jarvany/WN\\_lakossagi\\_tajekoztato](https://www.antsz.hu/felso_menu/temaink/jarvany/WN_lakossagi_tajekoztato) [accessed: July 1, 2019]. [Hungarian]

(Varga Csaba dr.,  
Kaposvár, Tallián Gyula u. 20–32., 7400  
e-mail: vcspaper@gmail.com)