

Εγκεφαλίτιδα από ιό Δυτικού Νείλου.

Αναφορά περιστατικού και σύντομη βιβλιογραφική αναφορά

Παπαχρήστου Δ MD, Ασλανίδης Θ MD, PhD

ABSTRACT

West Nile virus Encephalitis: Case report and review of the literature.

Papachristou D, Aslanidis Th.

West Nile virus is an RNA virus, member of the Japanese encephalitis serogroup of the genus *Flavivirus*, family *Flaviviridae*. First isolated in 1937, the virus has re-emerged after giving several outbreaks after the 1990 both in Europe and North America. Though severe neurological infection is only 1% of the total cases, mortality can reach 14% after CNS involvement. The present case report describes a case of WNV encephalitis with concomitant acute flaccid paralysis.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ιός του Δυτικού Νείλου (WNV) απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1937 σε μια γυναίκα της Βόρειας Ουγκάντας, αλλά τα τελευταία χρόνια υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον καθώς οφείλεται για επιδημίες σε διάφορα μέρη του κόσμου (1996 στη Ρουμανία, 1999 στις Η.Π.Α , κ.α.)¹.

Ο WNV είναι RNA ιός της οικογένειας των φλαβοϊών (*flavivirus*) και ανήκει στην αντιγονική ομάδα των ιών της Ιαπωνικής εγκεφαλίτιδας. Η κύρια φυσική δεξαμενή είναι τα πτηνά , ενώ κύριοι ενδιάμεσοι ξενιστές και μεταδότες είναι τα κουνούπια του γένους *Culex*².

Η πλειονότητα των ανθρώπων που μολύνεται (80%) είναι ασυμπτωματικοί, το 20% περίπου εμφανίζει συμπτώματα γριππώδους συνδρομής και μόνο 1% εμφανίζει σοβαρή νευρολογική

συνδρομή (κυρίως ηλικιωμένα και ανασοκατεσταλμένα άτομα). Παρά ταύτα, στην τελευταία περίπτωση η θνητότητα μπορεί να φτάσει και στο 14%³.

Η συγκεκριμένη αναφορά περιγράφει ένα περιστατικό εγκεφαλίτιδας από WNV με συνοδό οξεία χαλαρή παράλυση (*acute flaccid paralysis-AFP*) σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άνδρας 67 ετών διακομίζεται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) του νοσοκομείου μας, μετά από νοσηλεία 6 ημερών σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο.

Το ατομικό του ιατρικό ιστορικό περιελάμβανε: α) βρογχικό άσθμα από την παιδική ηλικία, με τελευταία αναφερόμενη κρίση προ εικοσαετίας και τακτική παρακολούθηση από πνευμονολόγο. Καλή συμμόρφωση στη φαρμακευτική α-

**Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν.Θ
«Άγιος Παύλος».**

γωγή beclometasone dipropionate/formoterol fumarate dihydrate 200/6 µg MDI p.os. b.i.d. και aclidiniumbromide 322 µgr MDI p.os. b.i.d. β) Μέτρια χρόνια ηπατίτιδα Β, για την οποία γινόταν τακτικός υπερηχογραφικός έλεγχος.

Μια εβδομάδα προ της νοσηλείας του στο νοσοκομείο, είχε προηγηθεί αγωγή ,αρχικά με dimenhydrinate 50 mg p.os q 4-6h για 4 μέρες λόγω ναυτίας. Λόγω όμως εμφάνισης εμέτων και πυρετού (ως 38.6°C) άρχισε και εμπειρική θεραπεία με clarithromycin 250 mg q 12h p.os. Παρ' όλ' αυτά, τρεις μέρες αργότερα, ο ασθενής προσεκομίσθη στο νοσοκομείο λόγω εμμένουτος εμπύρετου (ως 38,5 °C) με συνοδό ρίγος.

Με την εισαγωγή του στη παθολογική κλινική, ο πυρετός ανέρχεται έως 40°C, ενώ επιδεινώνεται η ναυτία και η ζάλη. Από τη λοιπή κλινική εξέταση ασθενής έχει κλίμακα Γλασκώβης GCSE4/V5/M6, προσανατολισμένος σε χώρο/χρόνο/εαυτό, χωρίς σημεία μηνιγγικού ερεθισμού, καρδιακή συχνότητα 90 bpm, αρτηριακή πίεση 130/60 mmHg και κορεσμός οξυγόνου (SpO₂) 96% σε ατμοσφαιρικό αέρα. Διαπιστώθηκε όμως ταχύπνοια (28 αναπνοές /min), γενικευμένος τρόμος των άκρων, διάχυτη ελάττωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος αμφοτερόπλευρα, ενώ εντοπίζονται και πολλαπλά δήγματα κουνουπιών στο κορμό και τα άκρα. Από τον εργαστηριακό έλεγχο εντοπίζεται λευκοκυττάρωση (11,5 M/L) με αυξημένη C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CPR: 19 mg/ml) και ξεκινάει

αγωγή με ampicillin/sulbactam 3gr q 6 i.v και azithromycin 500 mg p.os pd.

Στη συνέχεια της νοσηλείας του διενεργήθηκε αξονική τομογραφία εγκεφάλου (CT) χωρίς παθολογικά ευρήματα και διαγνωστική οσφυονωτιαία παρακέντηση, όπου και εντοπίστηκαν with 200 κύτταρα/dL (πολυμορφοκυτταρικός τύπος), γλυκόζη 55 mg/dL (με γλυκόζη αίματος 85 mg/dl), LDH 106 UI/l και λεύκωμα 97 mg/dL. Με το ενδεχόμενο της λοίμωξης κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) ξεκινά αγωγή και με acyclovir 10mg/kg TDS i

v q 12h , ceftriaxone 2gr q 12h iv και dexamethasone 4 mg q 12h iv. Εν τω μεταξύ στο 1^ο δείγμα του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) η εξέταση είναι αρνητική για ιο Δυτικού Νείλου (WNV).Στην 6^η μέρα νοσηλείας του, η κλινική του εικόνα χειροτερεύει με δύσπνοια και αεριομετρική επιδείνωση (pH 7.26, PaCO₂ 52.9 mmHg ,PaO₂ 83.9mmHg, γαλακτικά19 mmol/L), ενώ και σε επείγουσα CT θώρακα εντοπίζονται ευρήματα συμβατά με ARDS. Διενεργείται επείγουσα εισαγωγή στην αναισθησία και διασωλήνωση και ο ασθενής διακομίζεται στη ΜΕΘ του νοσοκομείου μας για συνέχιση νοσηλείας.

Κατά την εισαγωγή του στη ΜΕΘ , η βαθμολόγηση με κλίμακες βαρύτητας έχουν ως εξής: APACHEII 18 και SOFA 9. Προστίθεται vancomycin 1 grq12hiv ενώ συνεχίζεται η διερεύνηση με πλήθος εργαστηριακών εξετάσεων (Πιν. 1)

Πίνακας 1. Διαγνωστικές εργαστηριακές εξετάσεις οι οποίες διενεργήθηκαν κατά τη διάρκεια της διερεύνησης της λοίμωξης.

| ENY PCR | | Ορός MIF** | | ENY Multiplex PCR*** | |
|----------------------------------|---|--|------|--------------------------|----|
| Esherichia coli | - | Chlamydia pneumoniae | | Streptococcus pneumoniae | - |
| Haemophilus influenzae | - | Αντισώματα IgM | 1/32 | Neisseria meningitidis | - |
| Listeria monocytogenes | - | Αντισώματα IgG | - | Streptococcus spp. | - |
| Neisseria meningitidis | - | Chlamydia psitaci | | Staphylococcus aureus | - |
| Streptococcus agalactiae | - | Αντισώματα IgM | - | Pseudomonas aeruginosa | - |
| Streptococcus pneumoniae | - | Αντισώματα IgG | - | Haemophilus influenzae | - |
| Cytomegalovirus (CMV) | - | Ορός PCR | | Listeria monocytogenes | - |
| Enterovirus | - | Legionella spp. | - | Haemophilus influenzae | - |
| Herpes simplex virus – 1 (HSV-1) | - | Mycobacterium tuberculosis | - | | |
| Herpes simplex virus – 2 (HSV-2) | - | ENY για West Nile Virus (WNV) | | | |
| Human herpesvirus 6 (HHV-6) | - | Δείγμα 1ο | | Δείγμα 2ο | |
| Human herpesvirus 7 (HHV-7) | - | Αντισώματα IgM | - | Αντισώματα IgM | ++ |
| Varicella zoster virus (VZV) | - | Αντισώματα IgG | | Αντισώματα IgG | + |
| Cryptococcus neoformansgattii | - | Διαφορά 1^ο με 2^ο δείγμα: 13ημέρες | | PCR WNV | ++ |
| Adenovirus | - | Ορός | | | |
| Parvovirus B19 | - | HBsAg | + | HIVAb | - |
| Κυτταρολογικός έλεγχος | - | HBeAg | +/- | HIVAg | - |

Στις στενές στήλες αναφέρονται τα αποτελέσματα(-: αρνητικό, +: θετικό).

*PCR: polymerase chain reaction, **MIF: Micro-immunofluorescence, *** Πολυπλεκτική αντίδραση πολυμεράσης

Παράλληλα διενεργούνται επαναληπτικές νευρολογικές εκτιμήσεις και απεικονιστικές εξετάσεις: CTεγκεφάλου και θώρακα την 4^η μέρα νοσηλείας και μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου την 11^η μέρα. Στην τελευταία εντοπίζεται παρουσία εστιών υψηλού σήματος στις

FLAIR, T2 εικόνες με χαμηλού σήματος στις T1 εικόνες στους θαλάμους άμφω, χωρίς αξιοσημείωτο εμπλουτισμό. Δίνεται εντύπωση εστιακού υπερσημαιομαίνολεπτομηνιγγικού εμπλουτισμού μετωπιαία άμφω (**Επιπρόσθετο υλικό**).

Την ίδια μέρα γίνεται επανάληψη εξέτασης για WNV. Την 17^η μέρα διενεργείται και νευροφυσιολογικός έλεγχος με τον ασθενή ήδη εκτός καταστολής για 3 ημέρες με βαριά κλινική νευρολογική εικόνα (CGS: E1/VIT.M1, «βουβά» πέλματα, κατηρημένα τενόντια αντανακλαστικά και κόρες ισομεγέθεις-αντιδρώσες σε φωτεινό ερέθισμα), όπου εντοπίζεται απουσία μυϊκών προκλητών δυναμικών (CMAP) μετά από ερεθισμό περιφερικών νεύρων δεξιού άνω και κάτω άκρων (μέσου, ωλενίου και περνιαίου νεύρου), με φυσιολογική καταγραφή προκλη-

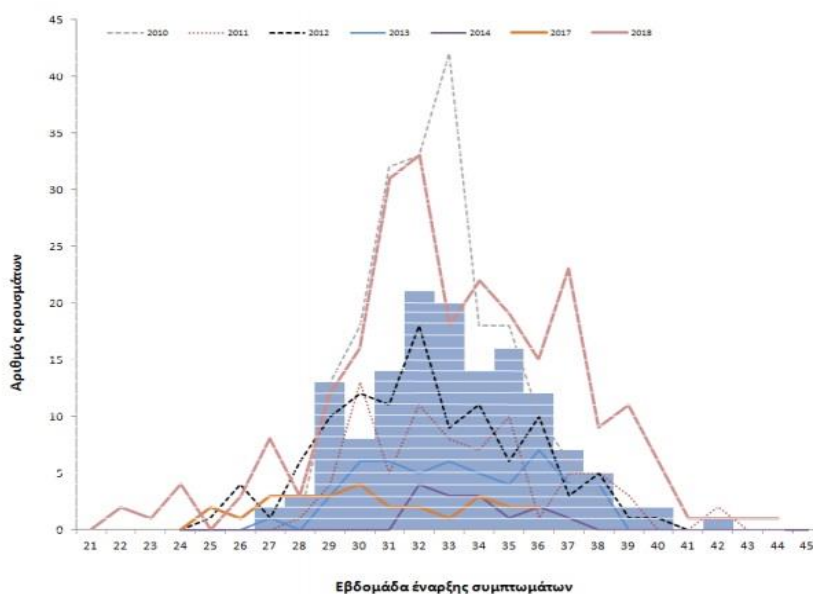
τών αισθητικών δυναμικών (SNAP). Τα αποτελέσματα των εξετάσεων επιβεβαίωσαν τη διάγνωση της εγκεφαλίτιδας από ιό Δυτικού Νείλου. (ώσεις κορτιζόνης)

Παρά την αγωγή, ο ασθενής παραμένει στη ΜΕΘ, ενώ η κατάστασή του περιπλέκεται με συνεχόμενες ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις-κυρίως από *Proteus mirabilis* MDR και *Pseudomonas aeruginosa* XDR-και τελικά καταλήγει μετά από 70 ημέρες νοσηλείας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην Ελλάδα δεν είχε καταγραφεί περιστατικό λοίμωξης WNV σε ανθρώπους ή ζώα μέχρι το καλοκαίρι του 2010, παρά το γεγονός ότι παλαιότερες μελέτες ανέδειξαν αντισώματα έναντι του ιού σε ποσοστό έως 1%. Έκτοτε η εμφάνιση της νόσου ποικίλει (Εικ. 1, Πιν.2)⁴⁻⁶.

Εικόνα 1. Εξέλιξη των κρουσμάτων στην Ελλάδα, όπως αναγράφονται στις ετήσιες εκθέσεις του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας⁴.



* Οι στικτές γραμμές αναπαριστούν τον αριθμό κρουσμάτων με εκδηλώσεις από το ΚΝΣ που είχαν δηλωθεί τα έτη 2010-2018, και τα μπλε τετράγωνα αναπαριστούν τα κρούσματα με εκδηλώσεις από το ΚΝΣ που δηλώθηκαν κατά την περίοδο 2019.

Για το 2019, από τα 227 περιστατικά (123 άνδρες-104 γυναίκες), 140 (61.6%) εμφάνισαν εκδηλώσεις από το ΚΝΣ: 88 (63%) με συμπτώματα εγκεφαλίτιδας, 39 (28%) με συμπτώματα μηνιγγοεγκεφαλίτιδας και 13 (9%) με συμπτώματα μηνιγγίτιδας. Επιπλέον, μόνο 4 (1 εκ των οποίων ο προαναφερόμενος) παρουσίασαν οξεία χαλαρή παράλυση. Στο σύνολο 25 (11%) άτομα νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ, ενώ 35 (15.41%) κατέληξαν⁴.

Πίνακας 2. Αριθμός κρουσμάτων WNV λοίμωξης στην Ελλάδα, στην Ευρωπαϊκή Ένωση (Ε.Ε) και τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (Η.Π.Α)⁴⁻⁶.

| Έτος | Ελλάδα | Ε.Ε | Η.Π.Α |
|------|--------|------|-------|
| 2008 | 0 | 24 | 1356 |
| 2009 | 0 | 30 | 720 |
| 2010 | 262 | 356 | 1021 |
| 2011 | 100 | 150 | 712 |
| 2012 | 163 | 287 | 5674 |
| 2013 | 86 | 331 | 2469 |
| 2014 | 15 | 78 | 2205 |
| 2015 | 0 | 128 | 2175 |
| 2016 | 0 | 240 | 2149 |
| 2017 | 48 | 208 | 2097 |
| 2018 | 316 | 1605 | 2647 |

Γενικότερά, η σχετιζόμενη WNV λοίμωξη προκαλεί AFP με μονο-, δι-, τρι- ή τετραπληγία, με ή χωρίς προσβολή του εγκεφαλικού στελέχους⁷, με ή χωρίς προσβολή αισθητικών νεύρων, και δεν εμφανίζεται συχνά⁸. Χαρακτηριστικό είναι ότι η νοσηλεία σε ασθενείς μόνο

με AFP είναι μεγαλύτερη σε σχέση με αυτούς που εμφανίζουν εγκεφαλίτιδα (WNE), με το εύρος να κυμαίνεται για την πρώτη μεταξύ 11-68 ημέρες και τη δεύτερη μεταξύ 8-25 ημέρες, ενώ σε περιπτώσεις συνοδούς αναπνευστικής ανεπάρκειας, η θνητότητα φτάνει το 50%¹. Σε περιπτώσεις μηνιγγοεγκεφαλίτιδας με AFP και νοσηλεία σε ΜΕΘ, όπως ο προαναφερόμενος ασθενής, η νοσηλεία παρατείνεται ακόμη και μέχρι τις 118 ημέρες^{9,10}.

Η κλινική εικόνα της WNV-AFP είναι παρόμοια με την παράλυση που προκαλείται από πολιομυελίτιδα, ενώ αναφέρεται και περιστατικά με παράλυση παρόμοια του συνδρόμου Guillain-Barre, με συμπτώματα πολυρυζιτιδας, με ή όχι δυσавтоνομία λόγω δευτεροπαθούς προσβολής συμπαθητικών νευρώνων. Ως κύρια αιτία της AFP, θεωρείται η προσβολή των πρόσθιων κεράτων, υπόθεση που έχει στηριχθεί τόσο σε ηλεκτροφυσιολογικά όσο και παθολογοανατομικά δεδομένα¹¹.

Η διαφορική διάγνωση είναι δύσκολη και περιλαμβάνουν πλήθος λοιμωδών και μη νόσων¹². Χρειάζεται όμως υψηλός βαθμός υποψίας, διότι η έγκαιρη έναρξη αντιϊκής αγωγής είναι σημαντική για την τελική έκβαση. Τα απεικονιστικά ευρήματα σε MRI είναι μη ειδικά και υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα από μεγάλες σειρές ασθενών¹³, ενώ και οι εξετάσεις στο ENY συχνά θετικοποιούνται μετά από 8 ημέρες, οπότε πολλοί συγγραφείς συστήνουν σειρά επαναληπτικών εξετάσεων⁹.

Η θεραπεία είναι κυρίως υποστηρικτή. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται διάφορα θεραπευτικά σχήματα με ribavirin, favipiravir, acyclovir, χορήγηση interferon-α, ώσεις κορτικοθεραπείας ή χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων hE16, αλλά μένει να αποδειχτεί η σύσταση για την ευρεία χρήση τους¹⁴⁻¹⁶.

Η παρασκευή εμβολίου επίσης βρίσκεται υπό έρευνα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος από λοίμωξη ίου του Δυτικού Νείλου, αν και σπάνια, έχει σχετικά υψηλή θνητότητα, ενώ σε περίπτωση νοσηλείας σε ΜΕΘ, η παρατεταμένη νοσηλεία επιδεινώνει ακόμη περισσότερο τις πιθανότητες επιβίωσης. Με δεδομένη την, έως τώρα, απουσία ειδικής θεραπείας και προφύλαξης, ο υψηλός βαθμός υποψίας και η έγκαιρη αντιμετώπιση είναι τα σημαντικότερα στοιχεία επιτυχούς διαχείρισης τέτοιων περιστατικών.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Οι συγγραφείς ευχαριστούν όλο το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό που ενεπλάκη στη διαχείριση του περιστατικού και ιδιαίτερα την Δρ. Χριστίνα Βογιατζή, νευρολόγο, για τις υποδείξεις της κατά τη συγγραφή του άρθρου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yeung MW, Shing E, Nelder M, et al. Epidemiologic and clinical parameters of West Nile virus infection in humans: a

scoping review. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):609.

2. Eybpoosh S, Fazlalipour M, Baniasadi V, et al. Epidemiology of West Nile Virus in the Eastern Mediterranean region: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(1):e0007081.
3. Madden K. West Nile Virus and its neurological manifestations. *Clin Med Res* 2003;1(2):145-150.
4. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. Ετήσια έκθεση επιδημιολογικής επιτήρησης της λοίμωξης από ιό του Δυτικού Νείλου σε ανθρώπους, Ελλάδα 2019. Διαθέσιμο από: https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/Annual_Report_WNV_2019_GR-1.pdf (πρόσβαση:01/06/2020).
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases: West Nile virus infection 2020. Διαθέσιμο από: atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx (πρόσβαση 30/05/2020).
6. Centers for Disease Control and Prevention. West Nile Virus. Final Cumulative maps & data 1999-2018. Διαθέσιμο από: dcd.gov/westnile/stasmaps/cumMapsData.html (πρόσβαση 04/06/2020)
7. Maramattom BV, Philips G, Sudheesh, et al. Acute flaccid paralysis due to West Nile virus infection in adults: A paradigm shift

- entry. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014; 17(1): 85-88.
8. Jeha LE, Sila CA, Lederman RJ, et al. West Nile virus infection: a new acute paralytic illness. *Neurology* 2003; 61(1):55-59.
9. Fan E, Needhman D, Bruton J, et al. West Nile virus infection in the Intensive Care Unit: a case series and literature review. *Can Respir J.*2004;11(5):354-358.
10. Hawkes MA, Carabenciov ID, Wijdicks EFM, et al. Critical West Nile Neuroinvasive disease. *Neurocrit Care* 2018;29(1):47-53.
11. Leis AA, Van Gerpen JA, Sejvar JJ. The aetiology of flaccid paralysis in West Nile virus infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:940-941.
12. Grill MF. Infectious Myelopathies. *Continuum (Minneapolis)*.2018;24(2, Spinal Cord Disorders):441-473.
13. Petropoulou KA, Gordon SM, Prayson RA, Ruggieri PM. West Nile meningoencephalitis: MRI findings. *Am J Neuroradiol.* 2005;26(8):289-297.
14. Tyler KL. Current developments in understanding of West Nile virus central nervous disease. *Curr Opin Neurol.*2014;27(3):342-348.
15. Escribano-Romero E, de Oya NJ, Domingo E, et al. Extinction of West Nile Virus by Favipiravir through lethal mutagenesis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61: e01400-17.
16. Slonchal A, Clarke B, Mackenzie J, et al. West Nile virus infection and interferon alpha treatment alter the spectrum of levels of noncoding host RNAs secreted in extracellular vesicles. *BMC Genomics* 2019; 20:474.

Λέξεις κλειδιά: Λοίμωξη ιού Δυτικού Νείλου, Εγκεφαλίτιδα

Author Disclosures:

Authors Papachristou D, Aslanidis Th have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

Corresponding author:

Δέσποινα Παπαχρήστου,

Εθνικής Αντιστάσεως 161, ΤΚ 55134 Θεσσαλονίκη

Τηλ: +306976326488,

e-mail: depyrapachristou@gmail.com