

**Magdalena Kättström**, examinerad läkare, gästforskare vid Division of Pediatric Endocrinology, Edith Wolfson Medical center, Sackler Medical University, Tel Aviv, Israel (*magda5lena@yahoo.com*)

## West Nile fever kan komma att spridas även till Sverige

West Nile-virus (WNV) är ett högaktuellt ämne inom infektionsmedicin och har skapat stora rubriker i massmedierna de senaste åren. Under 2002 har denna zoonos uppmärksammats även i svenska medier, främst på grund av de omfattande utbrott som pågått i USA. WNV är ett flavivirus som isolerades första gången 1937 från en febril kvinna från West Nile-distriktet i Uganda. Därefter har det isolerats i stora delar av Afrika och Asien. Det har varit ett virus som tidigare endast förknippats med den »gamla världen«. WNV är ett RNA-virus antigeniskt mycket likt de virus som orsakar St Louis-encefalit, Japansk encefalit och Murray Valley-encefalit. Det är en artropodburen zoonos, dvs den sprids från djur till människa med hjälp av en vektor. Vektorn i detta fall är myggor, huvudsakligen av *Culex*-familjen. Många olika djur kan infekteras, men fåglar verkar vara den bästa värden för virusreplikering. Virus underhåller sin existens i naturen genom två replikeringscykler, en i myggorna och en i fåglarna. Människor, hästar eller andra slumpmässiga värdar utvecklar inte viremi i tillräcklig grad för att utgöra en effektiv reservoar. Faktorer som ökar risken för en epidemi är ett varmt och fuktigt klimat, som ökar antalet ornitofila myggor, en tillräckligt stor andel infekterade fåglar samt tillräckligt stor mottaglig population av människor (låg seroprevalens av smittämnet). Spridningsvägen mellan avlägsna platser tros huvudsakligen vara via flyttfåglar.

Nya observationer under WNV-epidemin i USA 2002 visar att virus även kan överföras från människa till människa. Misstankar om överföring av WNV via organtransplantation och transfusion av blod och blodprodukter har rapporterats i 33 fall [1]. Spårning av donatorer har delvis bekräftat detta, och undersökningen av denna, tidigare ej kända, transmissionsväg fortsätter. Förebyggande åtgärder, såsom screening av blod och blodprodukter, är under utveckling. Starka misstankar finns även om möjlig överföring av virus via bröstmjölk [2] och i samband med laboratoriarbete [3].

### WNV – en zoonos med snabb spridning

Utbredningen, antalet utbrott och sjukdomsbilden har förändrats det senaste decenniet.

Israel är ett land som haft återkommande epidemier sedan 1950-talet. Sjukdomen finns endemiskt, och ca 50 fall per år har noterats. Klimatet tillåter överlevnad av virus året om, och på grund av det geografiska läget introduceras viruset på nytt

### SAMMANFATTAT

WNV är en zoonos som sprids från djur till människor via myggor. Den huvudsakliga reservoaren är fåglar, och spridningsvägen tros huvudsakligen vara via flyttfåglar.

WNV orsakar sjukdomen West Nile fever, som oftast ger influensaliknande symtom men som hos äldre och immunsupprimerade kan orsaka allvarlig febersjukdom och encefalit.

En ökad spridning och en mer aggressiv sjukdomsbild har iakttagits under det senaste decenniet och lett till oro runt om i världen.

Diagnostik för denna sjukdom finns på Statens smittskyddsinstitut i Stockholm, och risken för en spridning till Sverige kan inte anses vara osannolik.

av infekterade flyttfåglar som landar där under sin migration. Undersökningar i Israel har visat en seroprevalens på 40 procent hos individer mellan 45 och 55 år och 7 procent mellan 18 och 19 år [4]. I början av 1960-talet isolerades viruset hos hästar i Sydeuropa. I mitten av 1970-talet kom rapporter om stora utbrott i Iran och Sydafrika. Epidemin i Sydafrika räknas som den största hittills, då ca 3 000 kliniska fall av WNV inträffade efter håftiga regn i Kapprovinsen 1974 [5].

Det var i mitten av 1990-talet som en förändring av epidemiologin uppmärksammades. Frekvensen av samlade utbrott ökade, och för första gången upptäcktes fall i flera delar av västvärlden. Rapporter om WNV-orsakade encefalitutbrott kom bl a från Rumänien 1996–1997, Tjeckien 1997, Ryssland 1999, Israel 1999–2000 och USA 1999–2000. Under sommaren och hösten 2002 rapporterades nya omfattande utbrott från USA. Större utbrott hos hästar inträffade i Marocko 1996, Italien 1998, USA 1999–2000 och Frankrike 2000 och 2002 [5].

De mest uppmärksammade epidemierna var de i Rumänien, USA och Israel. Det som karakteriserade dessa utbrott var att fall främst inträffade inom större städer och inte, som tidi-

*West Nile feber är en zoonos som sprids från djur till människor. Många olika djur kan infekteras, men fåglar verkar vara den bästa värderna för virusreplikering. Spridningsvägen mellan avlägsna platser tros huvudsakligen vara via flyttfåglar. Ännu vet man inte om infekterade fåglar eller humana fall existerar i Sverige, men man vet att fåglar som vistas i Sverige mycket väl kan ha vistats i endemiska områden.*

gare, på landsbygden. Dessa utbrott föregicks även av insjuknande och hög dödlighet bland fåglar. I New York, där utbrottet var centrerat 1999, hittades flera tusen döda kråkor med WNV innan humana fall påträffades. En trolig orsak till spridningen till USA tros vara import av fåglar. Även transport av reservoarer såsom kycklingar och hästar kan vara en orsak [6].

De senaste tre åren har en mycket snabb och alarmerande spridning av WNV västerut i USA noterats, vilket oroar nationen och närliggande länder. Under 2002 har närmare 3 300 fall diagnostiserats [7].

### Varierande sjukdomsbild

I Mellanöstern hade man under 1900-talet dokumenterat en sjukdomsbild med kortvarig feber, hudrodnad, lymfadenopati och huvudvärk. Det var först 1952 i Israel som Goldblum och medarbetare [8] härledde etiologin till WNV då de isolerade virus från nio humana fall som insjuknade i närheten av Tel Aviv. Denna sjukdom benämndes då West Nile feber (WNF). Under ett utbrott i Israel 1957, där 419 personer sjukhusvårdades, såg man en sjukdomsbild som tidigare inte relaterats till WNV. Flera personer insjuknade med fulminanta aseptiska encefaliter och meningoencefaliter, flera utan de klassiska symtom som tidigare beskrivits som WNF. Fram till 1980-talet ansågs WNF förknippat med CNS-symtom i mindre än 1 procent av fallen [9]. Denna bild har successivt förändrats sedan dess. Det senaste decenniet har utbrotten varit av allvarigare karaktär med många insjuknanden och en hög frekvens av CNS-infektion. Hos yngre friska individer kan WNF-infektioner ofta gå förbi obemärkta eller leda till influensaliknande fall. Bland äldre och immunosupprimerade individer ses oftare en besvärlig febersjukdom med eller utan CNS-engagemang.

Vid ett utbrott i Israel år 2000 diagnostiserades under tre månader 417 fall av WNF [10]. Av dessa avled 35. Incidensen per 100 000 invånare ökade från 1 under första årtiondet till 87 bland befolkningen mellan 90 och 100 år. M Chowers, infektionsläkare i Kfar-Saba, Israel, har beskrivit kliniska karakteristika sammanställda från 233 patienter som sjukhusvårdades där under detta utbrott [10]. Tre huvudsakliga sjukdomsbilder beskrevs: encefalit (58 procent), febersjukdom (24 procent) och meningit (16 procent). Hon visade att sjukdomsbilden varierade avsevärt med åldern. Individer >70 år löpte en klart större risk att insjukna med encefalit än yngre individer (80 procent vs 41 procent). Bland de äldre

personerna som hade CNS-påverkan var det nästan uteslutande i form av encefalit, endast 1 procent hade meningit.

De yngre patienterna uppvisade oftare en influensaliknande febersjukdom. Andra generella symtom såsom huvudvärk, myalgi, hudutslag och gastrointestinal påverkan korrelerade varken till ålder eller till annan tidigare sjukdom. Så gott som alla patienter hade feber.

Lymfadenopati var en huvudsaklig klinisk presentation vid WNF för 40 år sedan, men detta har sällan dokumenterats vid utbrotten de senaste åren.

En viss skillnad i klinisk bild kan även ses på olika platser. Tidig WNV-encefalit i USA karakteriseras av muskelsvaghet, medan detta inte nämns som ett huvudsymtom i Israel.

Tillfrisknandet anses vara komplett utan kvarvarande sequelae. Hos vuxna tar tillfrisknandet något längre tid än hos barn, ofta med påföljande myalgier och svaghet (då ofta en axonal neuropati finns i sjukdomspatologin).

### Fallbeskrivning från Israel

Följande fallbeskrivning är hämtad ur en patientjournal vid Meir Medical center i Kfar Saba, det värst drabbade området i Israel under utbrottet år 2000.

Den 23 augusti kom en 49-årig, tidigare frisk kvinna till akutmottagningen. Hon hade anammes på en veckas accentuerade symtom med feber, huvudvärk, produktiv hosta samt uttalad trötthet. Fyra dagar innan hon kom till mottagningen hade en doxycyklinbehandling påbörjats utan märkbar förbättring.

I status sågs en påverkad kvinna som uppfattades som lätt förvirrad med minnessvårigheter. Kroppstemperaturen var 37,8 grader. Hon hade makulära erytem på händer och fötter. Vid lungauskultation observerades nedsatta andningsljud och krepitationer basalt över vänster lungfält.

Vid ankomsten hittades inget patologiskt i neurologstatus.

Laboratorievärden var: LPK 11 (neutrofiler 63 procent, lymfocyter 20 procent och monocyter 13 procent).

Hb och trombocyter var utan anmärkning. Blododling och urinodling var negativa.

Dag 1 försämrades patienten. Temperaturen steg till 38,5 grader, och en svår huvudvärk debuterade. Det uppmärksammades att patienten hade långsamt tal och hängande mungipa på höger sida.

Vid nytt neurologstatus sågs livliga extremitetsreflexer på höger sida och positiv Babinski bilateralt.

Inga oftalmologiska förändringar sågs.

EEG-undersökning visade »tecken till meningoencefalit«, framför allt i vänster hemisfär.

Lumbalpunktion visade: makroskopiskt klar vätska med Sp-LPK 70/mikroliter (segmenterade 45 procent, mononukleära 55 procent); protein 120 mg/dl (15–50 mg/dl); glukos 69 mg/dl (50–80 mg/dl). Intravenös aciklovirbehandling sattes in.

Dag 4 bekräftades diagnosen WNV-orsakad encefalit se-

rologiskt med ELISA-metoden. Patienten hade ett positivt IgM-svar för WNV i blod och likvor.

Denna patient var en av de yngsta som insjuknade med CNS-påverkan under utbrottet år 2000 i Israel. Lumbalpunktion visade resultat som vid aseptisk meningoencefalit med förhöjda proteinnivåer (på grund av barriärskada) och normalt glukos. Patienten skrevs ut återställd dag 10.

## Behandling och förebyggande åtgärder

Hämning av WNV-replikering vid höga doser av Ribavirin-behandling har rapporterats [11]. Ribavirin är en guanosin-analog som in vitro visat antiviral aktivitet mot flera RNA- och DNA-virus, bl a hepatit C-virus. Kliniskt har peroral Ribavirin-behandling använts i Israel vid WNV-epidemin år 2000, men då endast vid encefaliter, och ännu har ingen säker effekt dokumenterats. Enligt infektionsläkare på plats är effekten tvivelaktig. I USA pågår utvecklingen av ett humant vaccin (även om allmänna vaccinationsprogram knappast skulle vara aktuella.) Ett levande vaccin har med framgång använts för gäss i Israel [12].

Myndigheter i drabbade länder utför lokala förebyggande åtgärder för att bekämpa epidemier. Då antalet vektorer kan antas påverka utbrottets storlek används besprutning i preventivt syfte för att begränsa antalet larver och myggor i riskområden, såsom runt vattendrag och våtmarker. Även kraftiga intensiva besprutningar görs i de redan epidemiska områdena för att om möjligt snabbt minska antalet myggor. Proov tas regelbundet från myggpooler och flyttfåglar i de drabbade områdena för att få en vägledning om vilka insatser som bör göras.

Lokalbefolkningen i drabbade områden ges även upplysning om individuella preventiva åtgärder, såsom myggmedel och heltäckande kläder.

## Diagnostik av WNV i Sverige

Vid en WNV-infektion kan IgM-specifika antikroppar upptäckas inom några dagar efter infektion och kvarstå i en till två månader. IgG-titrar kan uppmätas efter 10–14 dagar. I Israel används framför allt ELISA och PCR. Ett återkommande problem med flavivirus är den höga korsreaktiviteten. I Israel finns inga andra humanpatogena flavivirus utöver WNV, detta är dock inte fallet i Sverige, där exempelvis TBE (tickborne encephalitis) existerar endemiskt. Ett provutbyte initierades mellan Smittskyddsinstitutet (SMI) i Stockholm och Centrala virologilaboratoriet i Israel under våren 2002. Med hjälp av WNV-positivt akut- och konvalescenssera från Israel har SMI byggt upp ett fungerande neutralisationstest.

## Risken för spridning till Sverige

Det som förut har varit en sjukdom begränsad till vissa väl kända områden har nu blivit en sjukdom under spridning, vilken fått fotfäste i länder som tidigare inte har haft någon erfarenhet av denna. Vi står inför en global värmeökning, och förändringar sker ständigt i den naturliga miljön, såsom anläggning av våtmarker. Ekologin, temperaturen och nederbörds-mönstret förändras, vilket leder till ändrade förutsättningar för infektionssjukdomar. Myggor kan överleva milda vintrar och kraftigt föröka sig under varma somrar. I den förändrade miljön ökar riskerna för en virusamplifiering och därmed en epidemi. När nya delar av världen drabbas ökar även infektionsriskerna på grund av låg immunitet och ett mindre medvetande om sjukdomen bland befolkningen. Vi vet ännu inte om WNV-infekterade fåglar eller humana fall existerar i Sverige. Vi vet däremot att fåglar som vistas i Sverige mycket väl kan ha vistats i WNV-endemiska områden. I och med dagens resande finns även möjlighet att påträffa individer som blivit smittade utomlands. Efter de senaste utbrotten i USA är fortsatta epidemiologiska övervakningar av största vikt för att

kunna kartlägga utbredningen av WNV. Forskningen står inför uppgiften att fortsätta undersöka orsakerna till den ökade virulens som observeras.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

- Centers for Disease Control and Prevention. Update: Investigations of west Nile virus infections in recipients of blood transfusions. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:973-4.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: Possible west Nile virus transmission to an infant through breast-feeding – Michigan, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:877-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: Laboratory-acquired west Nile virus Infections – United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:1133-5.
- Cohen D, Zaide Y, Karasenty E, Schwarz M, Le Duc JW, Slepon R, et al. Prevalence of antibodies to west Nile fever, sandfly fever Sicilian, and sandfly fever Naples viruses in healthy adults in Israel. *Public Health Rev* 1999;27:217-30.
- Hubalek Z, Halouszka J. West Nile fever – a reemerging Mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg Infect Dis* 2000;5:643-50.
- Rappole J, Derrickson S, Hubalek Z. Migratory birds and spread of west Nile virus in the western hemisphere. *Emerg Infect Dis* 2000;6:319-28.
- Provisional surveillance summary of the west Nile virus epidemic – United States, January–November 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:1129-33.
- Goldblum N, Sterk VV, Paderski B. West Nile Fever. The clinical features of the disease and the isolation of West Nile Virus from the blood of nine human cases. *Am J Trop Med Hyg* 1954;59:89-103.
- Flatau E, Kohn D, Daher O, Varsano N. West Nile fever encephalitis. *Israel Journal of Medical Sciences* 1981;17:1057-9.
- Chowers M, 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;7:675-8.
- 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.
- Lustig S, Halevy M, Fuchs P, Ben-Nathan D, Lachmi BE, Kobiler D, et al. Can west Nile virus outbreaks be controlled? *Isr Med Assoc J* 2000;2:733-7.

## SUMMARY

### West Nile Fever – may even spread to Sweden

#### Magdalena Kättström

*Läkartidningen* 2003;100:1532-4

West Nile Virus (WNV) is a flavivirus, which was first isolated in Uganda 1937. This virus has attracted attention in the past years. WNV is one of the worlds most widespread flaviviruses and has caused recent outbreaks among humans and animals. West Nile Fever (WNF) is a mosquito borne zoonotic disease. The last decade the epidemiological pattern of the virus and the severity of the outbreaks have changed. This article reviews the epidemiological changes and current situation of WNF, presents a case report and evaluates the risk for a possible outbreak in Sweden.

Correspondence: Magdalena Kättström, Nahalat Benyamin 32, 65 162 Tel Aviv, Israel (magda5lena@yahoo.com)