Prikaz serije bolesnika s teškom neuroinvazivnom West Nile virusnom infekcijom liječenih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu

Haberle, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:649423

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-25**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Sara Haberle

Prikaz serije bolesnika s teškom neuroinvazivnom West Nile virusnom infekcijom liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad je napravljen u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, na Katedri za infektologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom doc. dr. sc. Marije Santini.

Ovaj rad sufinancirala je Hrvatska zaklada za znanost, projekt IP 2016-06-7456: Prevalencija i molekularna epidemiologija emergentnih i re-emergentnih neuroinvazivnih arbovirusnih infekcija na području Hrvatske (voditeljica: doc.dr.sc. Tatjana Vilibić Čavlek).

Diplomski rad je predan na ocjenjivanje u akademskoj 2018./2019. godini.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD....1

1.1. VIRUSNI ENCEFALITIS....1

1.2. WEST NILE VIRUS....4

1.3. NEUROINVAZIVNI WEST NILE VIRUS....7

1.4. EPIDEMIOLOGIJA WNV INFEKCIJE....12

2. CILJ RADA....14

3. METODE....15

4. REZULTATI....18

5. RASPRAVA....26

6. ZAKLJUČAK....29

7. REFERENCE....30

8. POPIS SLIKA....32

9. POPIS TABLICA....33

10. ZAHVALE....34

11. ŽIVOTOPIS....35

POPIS KRATICA

WN – West Nile

WNV – West Nile virus

NI WNV – Neuroinvazivni West Nile virus

SŽS – Središnji živčani sustav

CSL – Cerebrospinalni likvor

RT-PCR – Reverse-transcriptase polymerase-chain reaction

MR – Magnetska rezonanca

CT – Kompjuterizirana tomografija

EEG - Elektroencefalogram

IKT – Intrakranijalni tlak

JIL – Jedinica intenzivnog liječenja

KMB – Krvno-moždana barijera

NT – Neutralizacijski test

AI – Avidity index

GCS – Glasgow coma scale

GOS – Glasgow outcome score

SAŽETAK

Prikaz serije bolesnika s teškom neuroinvazivnom West Nile virusnom infekcijom liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu

Sara Haberle

Neuroinvazivna West Nile virusna (NI WNV) bolest predstavlja rijetko, ali teško očitovanje WNV infekcije. Na ovaj način oboli manje od 1% bolesnika. Rizični čimbenici za pojavu NI WNV infekcije su starija životna dob, kronične bolesti (šećerna bolest, hipertenzija) te imunosupresija (najčešće zbog transplantacije solidnih organa). NI WNV infekcija najčešće se očituje sindromom meningoencefalitisa, mijelitisa ili flakcidne pareze. Kako je u Hrvatskoj 2018. godine zabilježena do sada najveća epidemija WNV bolesti, u ovom radu želimo prezentirati ključne značajke bolesnika s teškim oblikom NI WNV infekcije koji su liječeni u Zavodu za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu tijekom navedenog epidemijskog razdoblja. Liječeno je 12 bolesnika, od toga 8 muškaraca, medijan dobi iznosio je 73 (minimum 59, maksimum 84) godine. Pet bolesnika bili su iz Grada Zagreba, 2 iz Zagrebačke, te po jedan bolesnik iz Karlovačke, Međimurske, Koprivničko-križevačke, Varaždinske i Virovitičke županije. Polovica bolesnika su stanovnici prigradskih naselja, dok su polovica bili stanovnici gradova. Za dvojicu bolesnika je bilo poznato da su 4 tjedna ranije putovali (iz Ohio, SAD i u Bosansku Gradišku, BIH). Niti jedan bolesnik nije imao podatak o prethodnom cijepljenju protiv krpeljnog meningoencefalitisa i/ili žute groznice. Većina bolesnika su naveli komorbiditete, od kojih su najčešći bili arterijska hipertenzija (11/12), šećerna bolest (4/12) i hiperlipidemija (3/12). Dvojica bolesnika su imali transplantiran bubreg (4 tjedna ranije i 5 godina ranije) te su primali imunosupresiju. Vrijeme od pojave prvih simptoma do hospitalizacije iznosilo je medijan 5 (minimum 1, maksimum 13) dana. Najčešći klinički simptomi bili su vrućica (12/12), kvantitativni poremećaj svijesti (6/12), gastrointestinalni simptomi (6/12), glavobolja (4/12) te opća slabost (4/12). Svi bolesnici su se prezentirali kliničkom slikom meningoencefalitisa. Tijekom liječenja u intenzivnoj jedinici 8 bolesnika su intubirani i mehanički ventilirani, medijan trajanja mehaničke ventilacije bio je 14.5 dana (minimum

5, maksimum 73 dana). Medijan trajanja hospitalizacije u JIL-u iznosio je 24.5 dana (minimum 4, maksimum 73 dana), dok je medijan trajanja ukupne hospitalizacije iznosio 51.5 dan (minimum 19, maksimum 97 dana). Dva bolesnika su preminula tijekom liječenja u JIL-u. Medijan Glasgow outcome score (GOS) kod otpusta iz JIL-a iznosio 3 (minimum 3, maksimum 4). Karnofsky performance score iznosio je median je 40% (minimum 30% do 70%).

Zaključno se može reći da je u RH, NI WNV bolest rijetka, uglavnom pogađa bolesnike starije životne dobi sa značajnim komorbiditetima (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, stanje nakon transplantacije bubrega). Ovi bolesnici često imaju potrebu za intenzivnim liječenjem, intubacijom, produženom mehaničkom ventilacijom, dugim boravkom u JIL-u i dugotrajnom hospitalizacijom te kasnijom medicinskom rehabilitacijom. Dakle, radi se o životno ugrožavajući bolesti koja pacijentima može teško narušiti zdravlje, te predstavlja veliki izazov za liječenje.

Ključne riječi: Neuroinvazivna West Nile virusna bolest, Meningoencefalitis, Intenzivno liječenje

SUMMARY

Case series of the patients with severe neuroinvasive West Nile viral infection treated at the University Hospital for Infections Diseases „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb

Sara Haberle

Neuroinvasive West Nile viral (NI WNV) disease is a rare but difficult manifestation of WNV infection. Less than 1% of infected patients will be affected with neuroinvasive disease. The risk factors for NI WNV infection are older age, chronic illness (diabetes, hypertension) and immunosuppression (most commonly due to organ transplantation). NI WNV infection is most often manifested by meningoencephalitis syndrome, myelitis, or flaccid paresis. The largest epidemic of WNV infection ever recorded in Croatia was in 2018. In this paper, we will present the key features of the severe form of NI WNV infection that has been treated at the Department for intensive medicine and neuroinfections of the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević ", Zagreb during 2018 epidemic period. Of the 12 patients treated, 8 were males, the median patient age was 73 (minimum 59, maximum 84) years. Five patients were from the Grad Zagreb County, 2 from Zagrebačka County and one from Karlovačka, Međimurska, Koprivničko-križevačka, Varaždinska and Virovitička County. Half of the patients were residents of suburb areas, while half of them were town residents. Two patients reported traveling 4 weeks earlier (from Ohio, USA and Bosanska Gradiška, BIH). None of the patients provided any information on previous vaccination against tick-borne encephalitis and/or yellow fever. Most patients reported comorbidities, most commonly arterial hypertension (11/12), diabetes (4/12) and hyperlipidemia (3/12). Two patients had transplanted kidney (4 weeks earlier and 5 years earlier) and received immunosuppression. The time period from first symptoms onset to hospitalization was median 5 (minimum 1, maximum 13) days. The most common clinical symptoms were fever (12/12), altered mental status (6/12), gastrointestinal symptoms (6/12), headache (4/12) and general weakness (4/12). All patients presented with a clinical feature of a meningoencephalitis. During treatment in the Intensive care unit (ICU), 8 patients were intubated and mechanically ventilated, the median duration of mechanical ventilation

was 14.5 days (minimum 5, maximum 73 days). The median duration of hospitalization in ICU was 24.5 days (minimum 4, maximum 73 days), while the median duration of total hospitalization was 51.5 days (minimum 19, maximum 97 days). Two patients died during treatment at ICU. Median Glasgow score (GOS) at the time of release from the ICU was 3 (minimum 3, maximum 4). Karnofsky performance score averaged 40% (minimum 30% to 70%).

To conclude, NI WNV disease in Croatia is rare, mainly affects elderly patients with significant comorbidities (arterial hypertension, diabetes mellitus, kidney transplant status). These patients often require intensive treatment, intubation, extended mechanical ventilation, long stay in ICU, long-term hospitalization and medical rehabilitation. NI WNV infection is a life-threatening disease that can severely affect patient's health and it presents a great therapeutic challenge.

Key words: Neuroinvasive West Nile viral disease, Meningoencephalitis, Intensive care

1. UVOD

1.1. VIRUSNI ENCEFALITIS

Encefalitis je upalna bolest koja zahvaća moždani parenhim, a praćena je znakovima disfunkcije središnjeg živčanog sustava. Većina bolesnika ima upalom zahvaćene i moždane ovojnice te u tom slučaju govorimo o meningoencefalitisu. U slučaju zahvaćanja kralježične moždine govorimo o encefalomijelitisu (1).

Usprkos danas poznatim dijagnostičkim mogućnostima uzrok encefalitisa je nepoznat u 50% slučajeva, dok je u 20-50% slučajeva etiologija virusna (2). Najčešće identificirani virusi koji uzrokuju sporadične slučajeve encefalitisa u imunokompetentnih osoba su herpesvirusi (HSV, VZV, EBV). Epidemije encefalitisa najčešće su uzrokovane arbovirusima, a njih možemo podijeliti u nekoliko najčešćih taksonomskih grupa poput alfavirusa, flavivirusa i bunyavirusa (1). U Hrvatskoj su najčešći uzročnici enterovirusi, srednjoeuropski krpeljni meningoencefalitis, HSV, VZV, a posljednjih godina i West Nile virus (WNV). Subakutne i kronične infekcije viđamo češće u imunokompromitiranih osoba, a uzročnici pripadaju skupinama rjeđih virusa, poput papovavirusa, HHV6, HHV7 i parvovirusa B19.

Klinička slika encefalitisa često započinje glavoboljom i povraćanjem. Zbog sustavnog upalnog odgovora, opći simptomi (vrućice, zimice, tresavice, artralgije) se javljaju na početku bolesti, no ne moraju uvijek biti prisutni. Druga skupina simptoma i znakova bolesti povezana je s disfunkcijom središnjeg živčanog sustava (SŽS) (3). Najčešći su poremećaji svijesti koji mogu biti blaži, poput konfuzije i letargije, ili teži koji se kreću od somnolencije, sopora pa sve do kome. Pacijent s encefalitisom može imati halucinacije, agitiranost, promjene raspoloženja, a nekad i psihotične epizode. Zbog oštećenja moždane kore, fokalni ili generalizirani epileptični napadaji nisu rijetkost. Virusi moždani parenhim u pravilu mogu zahvatiti difuzno ili fokalno, a češći fokalni simptomi su afazija, ataksija, slabosti mišića zbog zahvaćanja gornjeg ili donjeg motoneurona i nekontrolirani pokreti (tremor, mioklonizmi). U slučaju encefalomijelitisa, ovisno o razini zahvaćenosti kralježične moždine, simptomi su mlohava kljenut mišića, odsutnost tetivnih refleksa,

retencija mokraće te otežano pražnjenje stolice, a mogući su i poremećaji osjeta. Zahvaćanje hipotalamo-hipofizne osi rezultira temperaturnom disregulacijom, diabetesom insipidusom ili dolazi do sindroma neprimjerenog izlučivanja antidiuretičkog hormona (SIADH) (1). Nakon preboljelog encefalitisa može zaostati niz oštećenja, takozvane neurološke sekvele. Najčešće su epilepsija, depresija, poremećaji koncentracije, spavanja, oštećenje intelektualnih funkcija te ispadi osjeta i motorike (3).

Kod svake sumnje na virusni encefalitis, prva i ključna laboratorijska pretraga je pretraga cerebrospinalnog likvora (CSL). Karakterističan nalaz CSL-a u virusnom encefalitisu je pretežito limfocitna pleocitoza, blaga proteinorahija i normalna koncentracija glukoze. Stanice CSL-a prelaze 500/mm^3 u samo 10% encefalitisa. Infekcije arbovirusima mogu ponekad uzrokovati porast stanica na >1000/mm^3, iako taj nalaz možemo pronaći i kod neinfektivnih upalnih procesa SŽS-a. U oko 20% pacijenata postoji značajan broj eritrocita (>500/ mm^3) u CSL-u (1). Rutinski testovi u upotrebi za akutne encefalitise su PCR i RT-PCR cerebrospinalnog likvora. Inicijalni testovi kod imunokompetentnih u CSL-u detektiraju HSV1, HSV2, VZV, enteroviruse i kod djece mlađe od 3 godine parehoviruse. U slučaju negativnih testova, dodatnim testovima se traže CMV, HHV6, HHV7, EBV i HIV, koji su inače inicijalni testovi kod imunokompromitiranih pacijenata. Serološki testovi seruma i CSL-a u akutnoj i konvalescentnoj fazi bolesti su ključni u dijagnosticiranju arbovirusa (2).

Radiološke metode poput magnetske rezonance (MR) i kompjuterizirane tomografije (CT), uz elektroencefalografiju (EEG), su nezaobilazne kod pacijenata s encefalitisom. Velika su pomoć u razlučivanju dizufnog od fokalnog upalnog procesa, a najveću ulogu ima MR. Hiperintenzivne lezije kod T2 i FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) načina snimanja upućuju na encefalitis. Žarišna promjena temporoparijetalnog korteksa ide u prilog upali HSV-om, dok su multifokalna žarišta signifikantnija za VZV. Kod WNV promjenama su prožete dublje moždane strukture poput talamusa i bazalnih ganglija (1).

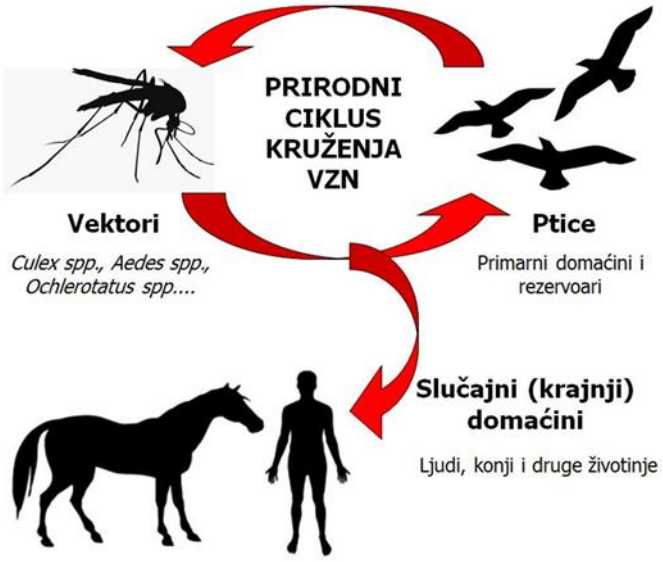
Aciklovir je izrazito potentan lijek za liječenje HSV-a te svaku sumnju na virusni encefalitis, pogotovo s pratećim fokalnim ispadima, treba empirijski započeti liječiti dok se čekaju laboratorijske pretrage za potvrdu dijagnoze. Terapija se prekida kod

dobivenih negativnih laboratorijskih nalaza na HSV, uz moguću iznimku kod VZV i EBV teškog encefalitisa. Terapijska doza aciklovira je 10 mg/kg svakih 8 sati, 14-21 dan. Ganciklovir i foskarnet su lijekovi kojima se započinje liječenje CMV i HHV6 encefalitisa, iako njihova učinkovitost nije u potpunosti potvrđena (1,3). Osim specifične antivirusne terapije, za održavanje vitalnih funkcija pacijenata bitno je započeti i suportivnu terapiju. Za održavanje normalnog intrakranijskog tlaka (IKT) zaslužna je antiedematozna terapija 20%-tnim manitolom i 3%-tnim natrijevim kloridom (3). Također treba nastojati održati dobru oksigenaciju i normotenziju radi održavanja perfuzije mozga. Mnogi pacijenti imaju potrebu za mehaničkom ventilacijom zbog dubokog poremećaja svijesti i/ili centralne depresije disanja i liječenje nastave u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). Zbog dugotrajnog liječenja i oporavka, pacijenti zahtijevaju fizikalnu rehabilitaciju, koja uz dobru psihološku potporu smanjuje neurološke deficite uzrokovane ovom bolesti.

1.2. WEST NILE VIRUS

WNV neurotropan je virus koji pripada serokompleksu japanskog encefalitisa, rodu Flavivirusa te porodici *Flaviviridae*. Po načinu prijenosa svrstavamo ga u arboviruse, a najčešći vektor je komarac, roda *Culex* i *Aedes*. Dok je u SAD-u otkriveno čak šezdeset i pet vrsti komaraca prijenosnika WNV-a, u Europi su potvrđena četiri, od kojih najveću incidenciju prijenosa virusa pokazuje *Culex pipiens* (4).

VZN se primarno zadržava u prirodi putem transmisijskog ciklusa između komaraca (pretežito roda *Culex*) i ptica, primarnih rezervoara virusa, no isto tako uzrokuje infekciju kod ljudi i ostalih sisavaca. Slučajni domaćini poput čovjeka , konja i ostalih kralješnjaka ne prenose infekciju natrag na komarca zbog izrazito kratkog trajanja viremije i njene niske razine u krvi, čime zatvaraju lanac transmisije. Osim uboda komarca, ostali načini kojima se čovjek može zaraziti su: transfuzija krvi, transplantacija organa, transplacentarno i dojenjem (5).



Slika 1 Prirodini ciklus kruženja VZN (autor Prof. dr. sc. Ljubo Barbić)

Eksperimenti koji su se provodili na životinjama, dali su dobar uvid u patogenezu virusa u ljudi i način na koji se urođeni i stečeni imunosni sustav bori protiv infekcije. Opisane su tri faze patogeneze WNV-a: inicijalna faza i širenje (rana faza), virusna amplifikacija

(faza širenja visceralnim organima) te neuroinvazija (faza zahvaćanja središnjeg živčanog sustava). Prije opisivanja patogeneze i širenja virusa u čovjeku, trebamo se osvrnuti i na proces razmnožavanja u samom vektoru. Komarac se zarazi virusom prilikom sisanja zaražene krvi ptica. WNV se replicira u epitelnim stanicama crijeva komarca i širi hemolimfom do ostalih organa i žlijezda slinovnica. Postoje mehanizmi koji mogu suzbiti infekciju u vektoru, a to su: urođeni imunosni sustav i simbiotska bakterija roda *Wolbachia* koja inducira oksidativni stres i na taj način sprječava infekciju. U slučaju kada navedeni mehanizmi podbace i zaraženi komarac uspije prenijeti infekciju na čovjeka, započinje inicijalna faza patogeneze virusa u čovjeka. Prilikom uboda, komarac se hrani direktno ljudskom krvi iz žila i pritom ubrizga zaraženu slinu i virusne čestice koje se nalaze u njoj. Slina komarca sadrži molekule koje pridonose zaustavljanju hemostaze, smanjuju upalu i potiču imunosupresiju putem citokina u domaćina, a infekcija nastupa puno brže nego što bi nastala bez posredništva vektora. Te iste molekule posrednici su infekciji ciljnih stanica u koži čovjeka, keratinocita i dendritičkih stanica. Zaražene dendritičke stanice ili keratinociti migriraju do drenažnih limfnih čvorova, što rezultira viremijom i širenjem sve do visceralnih organa i potencijalno centralnog živčanog sustava. Zahvaćeni mogu biti periferni organi podložni infekciji, poput slezene i oni manje podložni, jetra i bubrezi. Ciljane stanice u tim organima su dendritičke stanice, makrofagi i neutrofili. U slezeni i serumu detektiran je vrhunac replikacije virusa četvrti dan nakon infekcije, dok se između šestog i osmog dana virus može locirati u centralnom živčanom sustavu ukoliko je prošao krvno-moždanu barijeru (KMB). Nekoliko je mehanizama kojima virus prelazi spomenutu zapreku, a to su: direktan prelazak posredovan TNF (Tumor necrosis factor) citokinima koji povećavaju vaskularnu propusnost, izravnim prekidanjem endotelnih staničnih veza putem metaloproteinaza, mehanizmom „trojanskog konja“ kojim zaraženi monociti prelaze KMB i retrogradnim aksonalnim transportom preko olfaktornih ili perifernih neurona (6). Jednom kad se virus nalazi unutar moždanog tkiva, promjene mogu nastati direktnom degeneracijom neurona ili upalnim odgovorom kao reakcijom na virus, što patološki mijenja limfocite i mikrogliju mozga. Najosjetljivija područja mozga su hipokampus, korteks, mali mozak i kralježična moždina (5).

Većina infekcija u ljudi, približno 75%, prolazi asimptomatski. Simptomi se javljaju u 20-40% ljudi, od kojih većina dobije nespecifičnu febrilnu bolest - WNV vrućicu. Manje od 1% poprimi neuroinvazivni oblik bolesti koji se očituje u obliku 3 sindroma: meningitisa, encefalitisa i akutne mlohave paralize. Period inkubacije traje od 2 do 14 dana, iznimno 21 dan što je češće uočeno kod imunokompromitiranih bolesnika. WNV vrućica može poprimiti blagi oblik bolesti koji traje nekoliko dana ili progredira u bolest koja traje tjednima ili pak mjesecima. Simptomi imaju nagli početak, a očituju se glavoboljom, vrućicom, slabosti, mišićnom boli, osipom i umorom. Limfadenopatija, bol u zglobovima, retroorbitalna bol te proljevi i povraćanje simptomi su s rjeđom učestalosti pojavljivanja. Vrućica je uglavnom odsutna ili je malog intenziteta. Osip se javlja u morbiliformnom ili makulopapularnom obliku, predominantno na prsištu i ekstremitetima uz izuzeće palmarne i plantarne površine (7).

1.3. NEUROINVAZIVNI WEST NILE VIRUS

Procijenjeno je kako 80% osoba zaraženih WNV-om ostanu asimptomatski. Oni koji pokazuju simptome razviju WNV vrućicu, dok manje od 1% simptomatskih bolesnika poprimi neurološki oblik bolesti. U većini slučajeva radi se o neuroinvazivnoj bolesti u kojoj je virus uspio „probiti“ krvno-moždanu barijeru, ući u intratekalni prostor i zahvatiti strukture SŽS-a. Neuroinvazivna bolest pojavljuje se u 3 oblika i obuhvaća aseptički (virusni) meningitis, encefalitis i akutnu mlohavu paralizu. Koji oblik poprimi i u kojem trenutku, još nije otkriveno, a klinička slika bolesti često se preklapa.

Aseptički meningitis češća je pojava u mlađoj populaciji i ne može ju se razlikovati od ostalih virusnih meningitisa. Bolest počinje naglo, a očituje se vrućicom, glavoboljom i pozitivnim meningealnim znakovima poput nuhalne rigidnosti, Kernigovog znaka i/ili znaka Brudzinski, fotofobijom ili fonofobijom. Pridruženi gastrointestinalni simptomi - mučnina, povraćanje, proljevi - mogu dovesti do dehidriranosti koja doprinosi intenzitetu glavobolje. CSL pokazuje blagu pleocitozu koja ne prelazi 500 stanica/mm^3. U početku bolesti pretežita je dominacija limfocita u likvoru, dok se nakon početka simptoma slika može obrnuti u korist segmentiranih stanica neutrofila. Bolest je generalno praćena dobrim ishodom, a samo neki pacijenti imaju perzistentne glavobolje, umor i izraženu bol u mišićima (8).

Encefalitis se češće viđa kod osoba starije životne dobi, iznad 55 godina te imunokompromitiranih bolesnika. Može varirati i poprimiti blagi, samolimitirajući oblik konfuzije ili teški oblik encefalopatije, kome i rezultirati smrću. Nespecifični simptomi poput vrućice (70% - 100%), glavobolje (50% - 100%) i kvantitativni poremećaj svijesti (50% - 100%) su česti. Povraćanje, proljevi i osip po tijelu mogu se pronaći u velikom broju pacijenata. Za razliku od ostalih encefalitisa, slabost mišića je vodeći znak u 30% - 50% pacijenata zbog zahvaćenosti donjeg motoneurona, praćeno mlohavom paralizom i hiporefleksima, no bez ispada osjeta. Ostali znakovi uključuju perifernu paralizu živaca, dominantno nervusa facialisa, ali s odgođenim početkom u drugom ili trećem tjednu od početka bolesti (9). Nekoliko neuroloških sindroma, primarno ekstrapiramidnih poremećaja, uočeno je kod pacijenata s WNV-om što ga može diferencijalno

dijagnostički razlučiti od ostalih virusa i sugerirati da se radi o WNV-u kao etiološkom čimbeniku encefalitisa. Pacijenti često razviju bilateralni tremor pretežito gornjih ekstremiteta. Tremor je posturalnog karaktera s mogućom kinetičkom komponentom. Mioklonus, također pretežito gornjih ekstremiteta i facijalnih mišića, može biti izražen tijekom sna. Znakovi parkinsonizma poput hipomimije, bradikinezije i posturalne nestabilnosti mogu dovesti do padova i narušenosti funkcioniranju organizma. Cerebelarna ataksija, uz povremenu trunkalnu nestabilnost i poremećaje hoda, isto je tako opisana kod pacijenata s WNV-om. Većina poremećaja pokreta nestane nakon nekog vremena, iako tremor i parkinsonizam mogu zaostati kod pacijenata s izrazito teškim encefalitisom. Razvoj poremećaja pokreta, odnosno diskinezija, prepisuju se neurotropizmu virusa prema ekstrapiramidnim strukturama, pretežito meduli, ponsu, supstanciji nigri, talamusu i cerebelumu. Neuropsihijatrijski simptomi su također prisutni, a poprimaju oblik depresije, anksioznosti i apatije (8).

WNV akutna mlohava paraliza može se pojaviti u izoliranom obliku, no češće dolazi u kombinaciji s meningitisom i/ili encefalitisom. Češći oblik akutne mlohave paralize je sindrom nalik poliomijelitisu. Bolest nastupa naglo i ima brzu progresiju u asimetričnu mlohavu paralizu (24-48h), uz pridružene smanjene ili u potpunosti odsutne reflekse. Zbog virusne predilekcije i zahvaćanja anteriornih rogova donjeg motoneurona kralježične moždine, pacijenti imaju motornu slabost uz očuvan osjet. Mišićna slabost može zahvatiti jedan ekstremitet (monoplegija) ili sva 4 u obliku tetrapareze ili tretraplegije (9). Zahvaćenost donjeg dijela kralježične moždine rezultira retencijom mokraće i otežanim pražnjenjem stolice. Osim češće forme poliomijelitisa koji nastupa naglo, praćen vrućicom, leukocitozom, asimetričnom mišićnom mlohavosti bez gubitka osjeta, moguća je pojava i Guillian-Barré sindroma (8). Za razliku od poliomijelitisa, ovaj sindrom je popraćen simetričnom mišićnom slabosti uzlaznog tipa (od nogu prema rukama) i povezan je s disfunkcijom osjeta i autonomnog živčanog sustava. Životno ugrožavajuća situacija akutne mlohave paralize zahvaćanje je neuromuskularno-respiratornog sustava koja dovodi do paralize dijafragme i međurebrenih mišića, potpunog zatajenja disanja što u konačnici zahtjeva endotrahealnu intubaciju i mehaničku ventilaciju. Zahvaćanje respiratorne muskulature je povezano sa visokim

morbiditetom i mortalitetom, a preživjeli ovise o prolongiranoj mehaničkoj ventilaciji koja može trajati i mjesecima.

Laboratorijski nalazi kompletne krve slike nisu specifični, leukociti su uglavnom u granicama normale, samo ponekad budu blago povišeni. CSL pacijenata s virusnim encefalitisom pokazuje urednu razinu glukoze (>2,2 mmol/L), blagu proteinorahiju (<1g/L) i limfocitnu pleocitozu do 200 st/mm^3, iako razine prelaze i više od 1000 st/mm^3 u nekim slučajevima (10). U istraživanju Tyler et al. srednja vrijednost stanica u West Nile encefalitisu (WNE) je 227 st/mm^3. U 5.3% bolesnika s WNE, nađena je vrijednost manja od 5 st/mm^3, a >500 st/mm^3 u 8% bolesnika. Proteinorahija >5g/L zabilježena je u 47% pacijenata, dok glukoza nije padala ispod razine 2.2 mmol/L (11).

Dijagnostika infekcije WNV-om provodi se izravnim (izolacija, molekularna dijagnostika) i neizravnim metodama (serološka dijagnostika). WNV se može izolirati iz krvi, CSL-a te postmortalno dobivenih uzoraka tkiva. Prisutnost WNV-a u kulturi stanica dokazuje se metodom imunofluorescencije (IF) te lančane reakcije polimerazom nakon reverzne transkripcije (engl. Reverse-transcriptase polymerase-chain reaction, RT-PCR) (12).

Serologija je neizravna metoda u dijagnosticiranju WNV infektivne bolesti. IgM protutijela ne prelaze KMB, a ukoliko se detektiraju u CSL-u indikator su infekciji SŽS-a virusom. Dokazuju se MAC-ELISA testom u serumu i CSL-u, a pozitivni su osmi dan od pojave prvih simptoma. IgG protutijela nemaju dijagnostičku vrijednost u akutnoj fazi bolesti. Anti WNV IgM mogu perzistirati do jedne godine u nekih pacijenata, zbog čega pozitivan test ne mora nužno biti povezan sa trenutnom bolesti (13). Isto tako, nedavna imunizacija (Virus žute groznice, virus japanskog encefalitisa) ili infekcija drugim flavivirusima (St. Louis encefalitis, dengue virus) uzrokuju križnu reakciju i pozitivan WNV IgM test, zbog čega se pristupa PNTR testu (plaque reduction neutralizing test). PNTR test dokazuje lažno pozitivan test prilikom križne reakcije među flavivirusima, ali je dostupan u samo nekoliko referentnih laboratorijskih centara. Molekularna metoda PCR-om u uzorcima seruma i urina može detektirati virusnu RNA, no korisnija je za imunokompromitirane pacijente kod kojih je serokonverzija usporena ili odsutna. U

Kanadi i SAD-u se u sklopu NAAT-a (nucleic acid amplification test) dodatno koristi za skrining donirane krvi u svrhu eliminacije rizika infekcije prilikom transfuzije krvi (7).

Karakteristična slika MR-a je poremećaj intenziteta signala bilateralno u području bazalnih ganglija i talamusa na T2 i FLAIR mjernoj slici. Značajna patologija na magnetu pronalazi se u 2/3 pacijenata oboljelih od WNE, puno manje nego u oboljelih od HSV encefalitisa. EEG može biti prisutan u obliku generalizirano sporih, anteriornih ili temporalnih trofaznih šiljak-val kompleksa (1).

Iako je granica između kratkoročnih i dugoročnih ishoda WNV infektivne bolesti nedovoljno definirana, Sejvar je definirao kratkoročne ishode kao posljedice koje su prisutne u akutnoj bolesti, neposredno nakon otpusta iz bolnice i u razdoblju oporavka. Dugoročni ishodi, odnosno kronične sekvele, stanja su koja perzistiraju mjesecima i godinama nakon akutne bolesti. Kronične sekvele dijele se na neurološke, kognitivne i psihičke te funkcionalne sekvele. Od dugoročnih posljedica WNE, perzistirajuće neurološke sekvele česte su kod bolesnika koji su preživjeli akutnu bolest. Poremećaji pokreta i disfunkcije ekstrapiramidalnog sustava u akutnom encefalitisu prolaznog su karaktera, u trajanju od nekoliko dana ili tjedana. Ipak, mogu perzistirati nekoliko mjeseci ili godina. U istraživanju nakon epidemije 2002. godine u Louisiani, 38% bolesnika imalo je tremor i parkinsonizam 8 mjeseci nakon rezolucije akutne bolesti. Većinom su bili blagog karaktera i nisu narušavali funkcioniranje bolesnika, dok su u nekim slučajevima tremor i bradikinezija utjecali na dnevne aktivnosti poput hranjenja i odijevanja (14). Kod WNV mlohave paralize, a pogotovo bolesnika praćenih akutnom insuficijencijom respiratornog sustava, rana disartrija i disfagija su česta pojava. Oporavak mišićne snage traje 6-8 mjeseci od nastanka slabosti. U istraživanju koje je obuhvatilo 24 studije, u neuroinvazivnom obliku bolesti zabilježena je mišićna slabost (7-73%), umor (48-75%) i mišićna bol (19-49%) (15). Kod nekih bolesnika s teškim oblikom neuroinvazivne bolesti i nastalom paralizom zabilježen je oporavak u potpunosti. Za prevenciju kontraktura, patologije zglobova i atrofije muskulature potrebna je fizikalna i rehabilitacijska terapija. Kognitivne i psihološke posljedice WNV infektivne bolesti nisu rijetkost. Gubitak memorije, depresija, poteškoće s koncentracijom, agitiranost, anksioznost te promijenjeno mentalno stanje samo su neki od kognitivnih i psiholoških

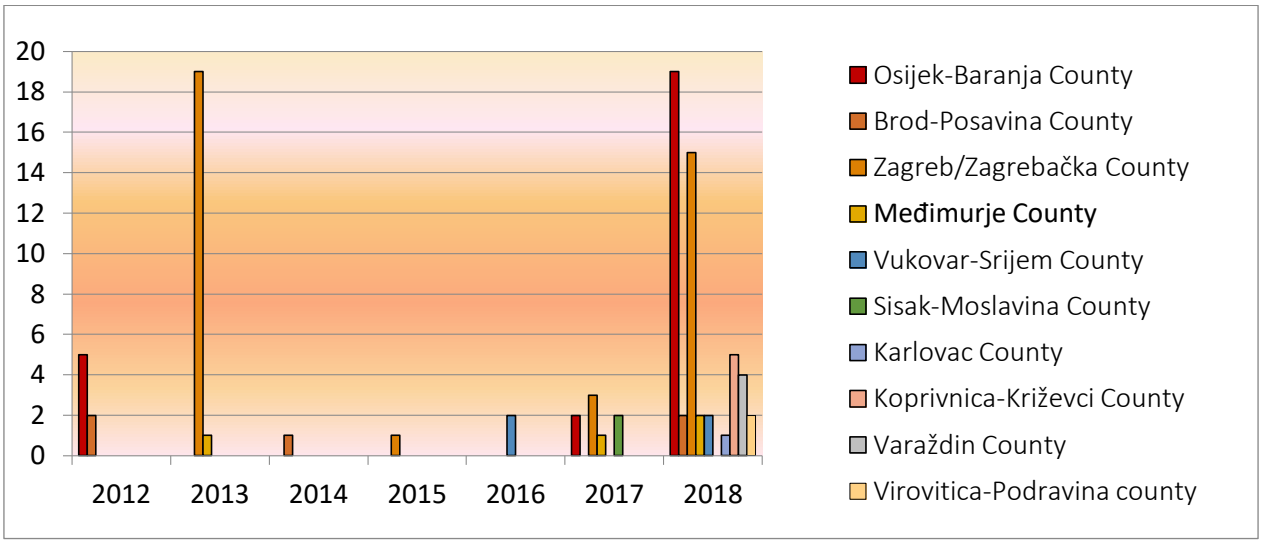
dugoročnijih sekvela. U 19 sakupljenih studija među 967 ispitanika, Patel et al. opisali su najčešće: gubitak pamćenja (25-49%), depresiju (23-41%) i poteškoće s koncentracijom (34-48%). U manje od 5% bolesnika javili su se perzistirajući panični napadaji, hiperaktivnost, psihomotorna disfunkcija i disfunkcija govora (15).

Trenutna opcija liječenja WNV bolesti ostaje suportivna terapija. Provodila su se istraživanja koja su identificirali osjetljive markere, rekombinantna protutijela, peptide i molekule u svrhu direktnog ili indirektnog neutraliziranja WNV-a. Imuni y globulin, WNV specifična neutralizirajuća monoklonalna antitijela, kortikosteroidi, ribavirin i interferon alfa-2b neke su od terapijskih opcija koje nisu polučile rezultata, velikim dijelom zbog malog uzorka pacijenata (7). Jedno istraživanje provodilo se na 2 pacijenta koja su bila zaražena WNV-om i zadobila encefalitis. Liječeni su alfa interferonom, nekada standardnom terapijom za hepatitis C, i pokazali su znantno poboljšanje te brži oporavak.

Trenutno su ukupno četiri cjepiva licencirana i odobrena za konje, dok ni jedno cjepivo još nije licencirano za čovjeka. Neka od istraživanih cjepiva, poput živog atenuiranog, rekombinantnog, DNA cjepiva s eksprimiranjem WNV E proteina, živo rekombinantno i atenuirano cjepivo koje se bazira na neglikozilirajućem E i mutiranom NS1 proteinu, pokazala su obećavajuće rezultate i prošle fazu istraživanja 1 i 2. Faza 3 još uvijek nije realizirana zbog nepoznatog tržišnog potencijala (16).

1.4. EPIDEMIOLOGIJA WNV INFEKCIJE

Virus je prvi put izoliran 1937. godine u Ugandi, a nakon toga se javljaju epidemije u Aziji, Europi, Australiji te 1999. godine u Sjedinjenim Američkim državama.



Slika 2 Dijagram prevalencije WN neuroinvazivne infekcijske bolesti u županijama RH (dijagram izradila doc. dr. sc. Tatjana Vilibić Čavlek)

U srpnju 2012. godine prvi je put registrirana epidemija infekcije WNV-om u Srbiji, s 41 laboratorijski potvrđena slučaja i 6 smrtnih slučajeva. U rujnu 2012. godine, prva epidemija WNV-a laboratorijski je potvrđena u 3 županije na istoku Republike Hrvatske, uz granicu sa Srbijom. 2013. godine 19 osoba iz Grada Zagreba i Zagrebačke županije oboljelo je od infekcije WNV-om. Iz Brodsko-posavske županije 1 osoba je oboljela 2014. godine. U 2015. godini 1 osoba je oboljela u Zagrebačkoj županiji. 2016. godine u Karlovačkoj županiji javljaju se 2 oboljele osobe, a 2017. broj osoba povećan je na 8, i to 1 osoba iz područja Virovitičko-podravske županije, 2 osobe iz Osječko-baranjske županije, 2 osobe iz Sisačko-moslavačke županije te 3 osobe iz područja Grada Zagreba i Zagrebačke županije. Najveća do sad zapisana epidemija dogodila se 2018. godine. 19 osoba pripada Osječko-baranjskoj županiji, 15 osoba je iz Zagrebačke županije i Grada Zagreba, 5 osoba iz Koprivničko-križevačke županije, 4 osobe iz Varaždinske županije, 2 osobe iz Virovitičko-podravske županije, 2 osobe iz

Vukovarsko-srijemske županije, 2 osobe iz Međimurske županije, 2 osobe iz Brodsko-posavske županije te 1 osoba iz Karlovačke županije (Slika 2.).

2. CILJ RADA

Cilj ovog rada je analizirati demografske, epidemiološke, kliničke, laboratorijske, serološke i radiološke karakteristike pacijenata s teškom West Nile virusnom neuroinvazivnom bolesti koji su liječeni u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ i prikazati nova iskustva s teško oboljelima u JIL-u.

3. METODE

Ova retrospektivna opservacijska analiza obuhvaća bolesnike s teškom West Nile neuroinvazivnom bolesti iz epidemije 2018. godine, koji su liječeni u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“. Do navedenih bolesnika došli smo uz pomoć elektronske baze podataka pacijenata liječenih u Zavodu 2018. godine. Podatci o kliničkom liječenju, tijeku i dinamici bolesti te ishodu liječenja pri otpustu iz bolnice dobiveni su uvidom u povjesti bolesti koje su arhivirane na Odjelu za medicinsku dokumentaciju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“.

Unaprijed definirani tip podataka unesen je u tablicu u programu Microsoft Excel, a ona uključuje:

- demografske podatke (dob i spol)
- epidemiološke podatke (prebivalište, putovanje unatrag 4 tjedna)
- kliničke podatke (datum nastupa bolesti, broj dana do hospitalizacije, glavni znakovi i simptomi bolesti, najviša tjelesna temperatura, najniži GCS, komorbiditeti, trajanje hospitalizacije u JIL-u, trajanje ukupne hospitalizacije, GOS, Karnofsky score)
- laboratorijske parametre (CSL – broj stanica/mm^3, polimorfonukleari, mononukleari, proteini, glukoza; KKS – leukociti, eritrociti, hemoglobin, trombociti, AST, ALT, GGT; Upalni parametar – CRP)
- serološke podatke (IgM i IgG u serumu i likvoru, NT, AI)
- molekularno-biološke podatke (RT-PCR u serumu, urinu i likvoru)
- radiološke pretrage (CT i MR)
- elektroencefalogram (EEG)
- mjere intenzivnog liječenja (mehanička ventilacija, intubacija, traheotomija, suportivna terapija, simptomatska terapija, antimikrobna terapija, uvođenje nazogastrične (NG) sonde i urinarnog katetera (UK))

- ishodi (trajanje mehaničke ventilacije, trajanje liječenja u JIL-u, ukupno trajanje hospitalizacije, vitalni status kod otpusta, Glasgow outcome score kod otpusta i Karnofsky performance score kod otpusta).

Svaki parametar koji nije pronađen u elektronskoj bazi podataka ili povijesti bolesti arhivirane na Odjelu za medicinsku dokumentaciju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ označen je kao „nepoznat“.

Epidemiološki podatci uključuju prebivalište i putovanje unatrag 4 tjedna. Klinički podatci odnose se na opće, gastrointestinalne i neurološke simptome bolesnika koji su uslijedili prvog dana nastupa bolesti.

Svi pacijenti podvrgnuti su lumbalnoj punkciji i analizi CSL-a citološki i biokemijski (razina proteina i glukoze u likvoru).

Serologija se radila na svim uzorcima seruma i likvora na protutijela WNV IgM i IgG. IgM protutijela se smatraju negativnima ako je rezultat <0.8, u granicama ukoliko su 0.8-1.1 i pozitivna iznad 1.1. IgG protutijela su negativna ukoliko je rezultat <16, u granicama 16-22 i pozitivan iznad 22.

Za dodatnu potvrdu WNV infektivne bolesti rađen je jedan NT, dok je test aviditeta rađen na uzorcima 4 bolesnika. AI (avidity index) izražava se u postotcima i interpretira kao nizak < 40%, graničan 40-60% i visok >60% te je koristan za dodatno dokazivanje akutne ili nedavne infekcije.

Uzorci svih pacijenata testirani su na WNV RNA koristeći se lančanom reakcijom polimeraze nakon reverzne transkripcije (engl. Reverse-transcriptase polymerase-chain reaction, RT-PCR) u serumu i urinu te jednom uzorku likvora.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriteriji za dijagnozu neuroinvazivne arbovirusne bolesti (podgrupa West Nile infekcijska bolest) iz 2015. godine (17) :

1. Klinički kriteriji
    - Meningitis, encefalitis, akutna mlohava paraliza ili neki drugi znak disfunkcije centralnog ili perifernog živčanog sustava
    - Ostali klinički simptomi arbovirusnih bolesti: glavobolja, mišićna bol, osip, artralgije, vrtoglavica, povraćanje, pareza i/ili nuhalna rigidnost; nedostatak drugog kliničkog objašnjenja
2. Laboratorijski kriteriji
    - Izolacija virusa ili potvrda specifičnog virusnog antigena u tkivu, krvi, CSL-u ili drugoj tjelesnoj tekućini
    - Četverostruko ili veće povećanje titra specifičnog protutijela u serumu
    - Virus specifični IgM protutijelo u serumu uz potvrdu neutralizacijskim testom
    - Virus specifični IgM u CSL-u ili serumu
3. Klasifikacija slučaja:
    - Vjerojatan slučaj
        - Prisutnost kliničkih kriterija uz laboratorijski kriterij: virus specifični IgM protutijelo u CSL-u ili serumu bez potvrde dodatnim testom
    - Potvrđen slučaj
        - Prisutnost kliničkih kriterija uz jedan ili više laboratorijskih kriterija

4. REZULTATI

Tijekom epidemije WNV infekcije 2018. god. u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ liječeno je 12 bolesnika s neuroinvazivnim oblikom WNV infekcije. Svih 12 pacijenata zadovoljilo je CDC kriterije za potvrđeni slučaj WNV neuroinvazivne bolesti (17).

U Tablici 1. prikazani su demografski i epidemiološki podatci uključenih bolesnika. Liječeno je 12 bolesnika, 8 muškaraca, a medijan dobi je iznosio 73 godine (minimum 59, maksimum 84). Najraniji datum nastupa bolesti bio je 25. srpnja 2018., a najkasniji 13. rujna 2018. Polovica bolesnika bili su stanovnici prigradskih naselja, dok su polovica bili stanovnici gradova. U Gradu Zagrebu oboljelo je 5/12 bolesnika, u Zagrebačkoj županiji 2/12 te po 1 bolesnik iz Karlovačke, Međimurske, Koprivničko-križevačke, Varaždinske i Virovitičko-podravske županije. Ukupno 2 bolesnika prijavili su povremeni boravak i putovanje 4 tjedna prije nastupa bolesti; iz Sjedinjenih Američkih Država (Ohio) i u Bosnu i Hercegovinu (Bosanska Gradiška).

Glavne kliničke značajke bolesnika opisane su u Tablici 2. Medijan trajanja bolesti od početka simptoma do hospitalizacije iznosio je 5 dana (od 1 do 13 dana). Median broja simptoma bio je 4, a najčešći klinički simptomi i znakovi bili su: vrućica (12/12), kvantitativni poremećaj svijesti (6/12), glavobolja (4/12) i opća slabost (4/12). Gastrointestinalni simptomi javljaju se u 5 bolesnika u obliku mučnine, povraćanja, dijarealnih tegoba i boli u abdomenu. Medijan najviše zabilježene tjelesne temperature iznosi 39.5 °C (od 38.3 do 40.0 °C). Medijan najnižeg GCS-a je 9 (od 3 do 15). Kao komorbiditete bolesnici su najčešće naveli: arterijsku hipertenziju (11/12), šećernu bolest tip 2 (4/12) i hiperlipidemiju (3/12). Dvojica pacijenata su imali transplantirani bubreg (4 tjedna i 5 godina ranije) i uzimali imunosupresivnu terapiju.

Tablica 1 Glavne demografske I epidemiološke značajke pacijenata s West Nile neuroinvazivnom infekcijom

	Demografski podatci		Epidemiološki podatci	
Slučaj	Dob (godine)	Spol (Ž=ženski, M= muški)	Prebivalište	Putovanje (4 tjedna ranije)
1	72	Ž	Karlovac/Karlovačka županija	
2	77	M	Dugo Selo/Zagrebačka županija	
3	66	M	Zagreb/Grad Zagreb	
4	84	M	Zagreb/Grad Zagreb	
5	74	M	Samobor/Zagrebačka županija	Sjedinjene Američke Države (Ohio)
6	76	Ž	Sesvete/Grad Zagreb	
7	73	Ž	Dekanovec/Međimurska županija	
8	63	M	Sesvete/Grad Zagreb	
9	73	Ž	Đurđevac/Koprivničko-križevačka županija	
10	78	M	Varaždin/Varaždinska županija	
11	59	M	Slatina/Virovitičko-podravska županija	
12	63	M	Zagreb/Grad Zagreb	Cerovljani, Bosanska Gradiška

Prilikom boravka u JIL-u, poduzete su sljedeće mjere intenzivnog liječenja: antimikrobna terapija (10/12), postavljanje urinarnog katetera (12/12), nazogastrične sonde (10/12), centralnog venskog katetera (10/12), 8 bolesnika je traheotomirano, intubirano i mehanički ventilirano. Medijan trajanja mehaničke ventilacije iznosio je 14.5 (5 – 73) dana. Trajanje hospitalizacije u JIL-u iznosilo je median 24.5 (od 4 do 73) dana, dok je trajanje ukupne hospitalizacije iznosilo medijan 51.5 (od 19 do 97) dana. Prilikom otpusta medijan Glasgow outcome score (GOS) je bio 3 (od 3 do 4), dok je medijan Karnofsky performance score iznosio 40% (od 30% do 70%).

Pri otpustu iz bolnice 1 bolesnik je oporavljen u potpunosti, dok je 9/12 pacijenata imalo prisutne neurološke sekvele: slabost muskulature, nestabilan hod, psihoorgansku promijenjenost, paraparezu nogu, paraplegiju nogu, tetraplegiju, tremor šaka. Dvoje bolesnika imalo je smrtni ishod.

Podatci o laboratorijskoj dijagnostici opisanih pacijenata navedeni su u Tablici 3. Analiza CSL-a pokazuje pleocitozu s prosjekom 516,58±498,43 stanica/mm^3 i medijanom od 333.5 (od 37 do 1520) stanica/mm^3. Predominaciju mononukleara ima 5/12 bolesnika (od 0.25 do 0.98), polimorfonukleara 3/12 (od 0.02 do 0.75), dok podjednak rezultat polimorfonukleara i mononukleara ima 4/12 bolesnika. Glukoza u likvoru iznosi medijan 3.8 mmol/L (od 2.9 do 7.7 mmol/L). Medijan proteina je 1.37 g/L (od 0.47 do 3.01 g/L). U krvnoj slici bolesnika nađeni su povišeni leukociti koji prosječno iznose 11.17±4.08 x 10^9 /L, medijan 10.45 (od 6.2 do 20) x 10^9/L. Eritrociti su u prosjeku 4.3±0.89 x 10^{12}/L, medijan 4.47 (od 2.44 do 5.59) x 10^{12}/L, hemoglobin u prosjeku 128±21.4 g/L, medijan 132 (od 72 do 150) g/L, trombociti u prosjeku 148.9±52.3 x 10^9 /L, medijan 132 (od 80 do 226) x 10^9/L, AST prosječno 36.83±23.23 U/L, medijan 35 (od 12 do 93) U/L, ALT prosječno 28.92±16.17 U/L, medijan 28.5 (od 8 do 52) U/L te GGT prosječno 52.5±44.55 U/L, medijan 36 (od 19 do 181) U/L . Upalni parametar CRP iznosi prosječno 55.02±50.87 mg/L, medijan 40 (od 1.3 do 133.3) mg/L.

Tablica 2 Glavne kliničke značajke pacijenata s West Nile neuroinvazivnom infekcijom u Hrvatskoj

Slučaj	Datum nastupa bolesti	Broj dana do hospitalizacije	Glavni znakovi I simptomi	Najviša tjelesna temperatura	Najniži GCS	Komorbiditeti	Trajanje hospitalizacije u JIL-u (dani)	Trajanje hospitalizacije (dani)	GOS	Karnofsky score (%)
1	25.07.2018.	6	Vrućica, glavobolja, nestabilnost u hodu, dezorijentiranost	39.5 °C	10	Arterijska hipertenzija, fibrilacija atrija, korinarna bolest, dijabetes tip 2	15	31	3	40
2	05.08.2018.	5	Vrućica	40.0 °C	12	Arterijska hipertenzija, undulacija atrija, koronarna bolest, operacija aneurizme abdominalne aorte, kolektomija zbog karcinoma kolona, hipotireoza, gonartroza	7	60	4	50
3	03.08.2018.	13	Vrućica, smetenost, dezorijentiranost, somnolentnost	38.2 °C	15	Arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, koronarna bolest, dijabetes tip 2, nefrektomija zbog karcinoma bubrega, transplantacija bubrega, retinopatija, polineuropatija	9	22	4	70
4	10.08.2018.	6	Vrućica, mučnina, povraćanje	40.0 °C	3	Arterijska hipertenzija, hipertrofija prostate, astma	26	29	1	0
5	26.06.2018.	3	Vrućica, opća slabost, dezorijentiranost, tremor ruku	39.0 °C	9	Arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, aortobifemoralni bypass	48	59	3	40
6	31.08.2018.	1	Vrućica, opća slabost, glavobolja	39.0 °C	15	Arterijska hipertenzija, astma, hipotireoza, kolelitijaza, nefrolitijaza, osteoartritis	4	19	4	70
7	27.08.2018.	5	Vrućica, povraćanje, dijarealne tegobe, poremećaj svijesti	38.3 °C	3	Arterijska hipertenzija, dijabetes tip 2, fibrilacija i undulacija atrija, KOPB	73	73	1	0
8	30.08.2018.	3	Vrućica, glavobolja, opća slabost, oslabljen apetit	40.0 °C	8	Arterijska hipertenzija, dijabetes tip 2, sideropenična anemija	60	81	3	40
9	30.08.2018.	4	Vrućica, poremećaj svijesti	-	7	Arterijska hipertenzija	37	45	3	40
10	24.08.2018.	12	Vrućica, vodenaste stolice, otežano mokrenje	38.8 °C	9	Arterijska hipertenzija, tubulointersticijski nefritis, hiperlipidemija	19	41	3	40
11	04.09.2018.	10	Vrućica, opća slabost, glavobolja, bol u abdomenu, vodenaste stolice, otežano mokrenje	39.5 °C	9	Mezangioproliferativni glomeruloneftiris, transplantacija bubrega	51	97	3	40
12	13.09.2018.	4	Vrućica, povraćanje, nestabilan u hodu, dvoslike	39.5 °C	14	Arterijska hipertenzija	23	58	3	30

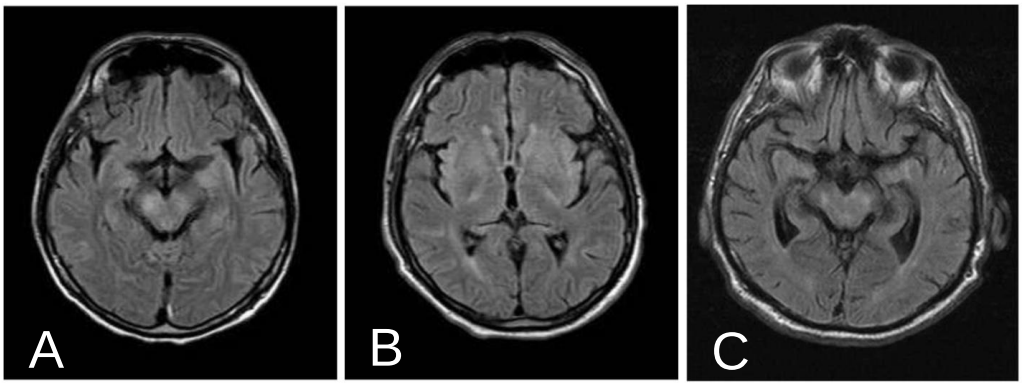
Tablica 3 Laboratorijski nalazi CSL-a,CRP-a i krvna slika bolesnika s West Nile neuroinvazivnom infekcijskom bolesti u Hrvatskoj

Slučaj	Dan bolesti kada je uzorkovan cerebrospinalni likvor (CSL)	Broj stanica/ mm^3	CSL PMN	CSL MN	CSL Proteini (g/L)	CSL GUL	L ($x10^9$/L)	CRP (mg/L)	E ($x10^9$/L)	Hb (g/L)	Trc ($x10^9$/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)
1	6. dan	90	0,04	0,96	1,0	5,1	9,7	7,3	5,59	149	188	32	31	77
2	7. dan	518	0,52	0,48	1,3	3,2	6,4	111,6	4,2	115	119	25	18	38
3	2. dan	427	0,45	0,55	1,89	4,1	9,1	35,9	4,75	141	123	12	12	43
4	2. dan	483	0,69	0,31	1,44	3,8	13,2	133,3	4,86	146	226	43	52	181
5	6. dan	37	0,28	0,72	0,71	3,2	14	3,9	4,23	129	123	58	46	34
6	1. dan	197	0,18	0,82	0,47	3,7	13,2	44,1	4,53	135	167	93	49	32
7	3. dan	240	0,02	0,98	1,1	6,8	20	16,2	2,44	72	140	15	8	70
8	3. dan	1067	0,75	0,25	1,46	7,7	7,4	1,3	5,03	150	86	38	42	59
9	5. dan	1280	0,25	0,75	3,01	3,8	6,2	55,8	2,75	116	80	40	26	29
10	13. dan	180	0,62	0,38	1,88	3,57	11,2	102,3	4,58	134	207	52	38	19
11	10. dan	1520	0,47	0,53	1,58	2,9	15	130,8	4,3	119	103	15	12	26
12	4. dan	160	0,58	0,42	0,72	4,8	8,7	17,8	4,4	130	225	19	13	22

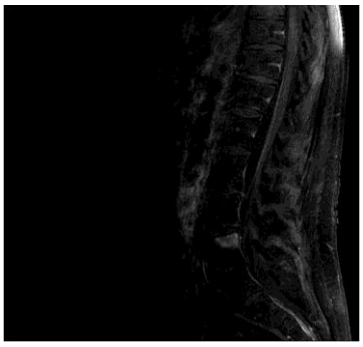
Referentni raspon **- CSL:** broj stanica/mm^3 (0-5), polimorfonuklearne/mononuklearne stanice (100% mononukleari), proteini g/L (0.17 – 0.37), glukoza mmol/L (<2.2) **; Krvna slika:** Leukociti (4.0 – 10.0) $x10^9$/L, Trombociti (100 – 400) $x10^9$/L , Eritrociti (4.4 – 5.8) $x10^{12}$/L , Hemoglobin (120 – 180) g/L, Aspartat-aminotransferaza; AST (11 – 38) U/L, Alanin-aminotransferaza; ALT (12 – 48) U/L, Gama-glutamiltransferaza; GGT (11 – 55) U/L **; Upalni parametar**: C-reaktivni protein; CRP (>5.0) mg/L

Neuroradiološka dijagnostika rađena je putem kompjuterizirane tomografije (CT) i magnetske rezonance (MR). Ukupno je napravljeno 7 CT snimki, od toga su 3 uredna nalaza, a 4 nalaza s kroničnim promjenama.

Četiri bolesnika podvrgnuta su MR snimci mozga, a 1 dodatno MR snimci lumbosakralne kralježične moždine. Na svim snimkama magneta mozga uočena je različita patologija. Radi se o: mikrovaskularnim lezijama, promijenjenom intenzitetu signala u ponsu, mesencefalonu, malom mozgu, bazalnim ganglijima, krura cerebri te imbibiciji meningi (Slika 2.). Na snimci kralježične moždine uočen je povećani intenzitet signala pije medule spinalis, medularnog konusa i korijena spinalnog živca (Slika 3.). Elektroencefalogram rađen kod svih pacijenata. Jedan bolesnik ima difuzno usporen nalaz, trojica difuzno iregularan nalaz, a 8 bolesnika difuzno usporen i iregularan nalaz EEG-a.



Slika 3 MR mozga (FLAIR): A) hiperintenzivni signal u području krura cerebri; B) hiperintenzitet u području bazalnih ganglija; C) hiperintenzitet u području mesencefalona



Slika 4 MR kralježične moždine: postkontrastno u T1 mjernoj slici pokazuje povećani intenzitet signala pije medule spinalis, medularnog konusa i korijena spinalnog živca

Tablica 4 Nalazi serologije i PCR dijagnostike u dvanaestero bolesnika s West Nile neuroinvazivnom infekcijskom bolesti liječenih u Zavodu za intenzivnu medicine I neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu tijekom epidemije 2018. God.

Slučaj	Dan testa	WNV IgM (serum)	WNV IgG (serum; RU/m)	WNV IgM (likvor)	WNV IgG (likvor; RU/m)	NT	AI	PCR (serum)	PCR (urin)	PCR (likvor)
1	2. dan	4,4	29,31	4,68	22,13		0,03	Neg	Neg	
	7. dan	4,18	115,23							
2	7. dan	5,23	4,94	5,36	2,14			Poz	Poz	
3	8. dan	0,33	183,63	0,08	77,53		0,86	Poz	Poz	
4	2. dan	0,94	5,37					Poz	Poz	
	9. dan	2,99	159,59				0,33			
5	1. dan	3,36	8,77	0,47	<2	20			Poz	Poz
6	1. dan	2,75	3,54	0,67	<2			Neg	Neg	
7	1. dan	2,22	19,37	3,27	37,63			Poz	Poz	
8	5. dan	0,27	<2	0	<2					
	13. dan	0,95	<2	2,84	<2			Neg	Neg	
	39. dan	2,26	5,64	3,56	12,91					
9	2. dan	4,32	69,14	4,34	11,85			Neg	Poz	
10	3. dan	3,09	3,32	3,01	3,7			Neg	Poz	
11	2. dan	0,49	<2	0,11	<2			Poz		
	16. dan	5,05	66,36							
12	3. dan	0,53	<2	0,09	<2			Neg	Neg	
	13. dan	1,22	3,39	0,1	<2					

Referentne vrijednosti : IgM protutijela su negativna ako je rezultat <0.8, u graničan ukoliko su 0.8-1.1 i pozitivna iznad 1.1. IgG protutijela su negativna ukoliko je rezultat <16, graničan 16-22 i pozitivan iznad 22. AI (avidity index) izražava se u postotcima i interpretira kao nizak < 40%, graničan 40-60% i visok >60%.

U Tablici 4. opisani su rezultati serologije, neutralizacijskog testa, testa aviditeta te PCR-a na WNV. Test serologije i PCR-a su se radili u prosjeku 3. dan od primitka u JIL. U 4 od 8 bolesnika IgM specifična protutijela se nisu detektirala u inicijalnom uzorku seruma, 1/12 ima graničnu razinu antitijela u serumu, a 7/12 pozitivan rezultat. IgM protutijela u prosjeku iznose 2.32±1.79(RU)/m, median 2.48 (od 0.27 do 5.23), a u likvoru je prosjek 2±2.14, median 0.67 (0-4.68). IgG protutijela u inicijalnom uzorku seruma nisu bili pozitivni u 8/12 bolesnika, pozitivni su bili u 3/12, a 1 bolesnik je imao granične vrijednosti protutijela. IgG u serumu u prosjeku iznosi 36.38±59.14(RU)/m, median je 8.77 (<2-183.63)(RU)/m. U likvoru IgG u prosjeku iznosi 25.83±28.54(RU)/m, median je 17 (<2-77.53)(RU)/m. Dodatnih 5 testova serologije rađeno je 7., 9., 13., 16., i 39. dan od primitka u JIL. Serokonverzija negativnih IgM protutijela u serumu se dogodila u 3/4 uzorka seruma, a IgG protutijela 2/8. PCR u uzorku seruma je pozitivan na WNV u 5/11 bolesnika, u urinu je nađen pozitivitet na WNV 7/11, dok je na uzorku likvora rađen samo jedan PCR i ujedno je pozitivan. Test aviditeta rađen je četvorici bolesnika, a AI pozitivan je samo jednoj osobi i iznosi 86%, dok ostali negativni indexi iznose 3%, 33% i 17%.

5. RASPRAVA

WNV je uzročnik emergentne bolesti na području Republike Hrvatske. Od 2012. godine WN infekcijska bolest javlja se u obliku epidemija, a najveća se dogodila 2018. godine s ukupno 52 slučaja neuroinvazivnog oblika bolesti. U našem radu opisali smo 12 bolesnika s teškim oblikom NI WNV infekcije, kao i tijek hospitalizacije u JIL-u te ishode prilikom otpusta iz bolnice.

Slično kao i Debiasi et al., slučajevi naših 12 pacijenata sugeriraju kako starija životna dob i komorbiditeti imaju značajnu ulogu u patogenezi WNV (9). Svi pacijenti imaju više od 59 godina i boluju od kroničnih bolesti od kojih je najčešća arterijska hipertenzija (11/12), diabetes mellitus tip 2 (4/12) i hiperlipidemija (3/12) te se broj komorbiditeta penje do 8. Zbog transplantiranog bubrega, dvojica od dvanaestero bolesnika pripadaju imunodeficijentim bolesnicima. Kod ovih bolesnika primijećeno je duže vrijeme od pojave simptoma do hospitalizacije (vjerojatno postupniji nastup bolesti) te duže vrijeme od prvih simptoma do detekcije serološkog odgovora. Dok je kod ostalih bolesnika medijan od nastanka simptoma do hospitalizacije 5 dana, kod dvojice bolesnika s transplantiranim bubregom vrijeme od pojave bolesti do hospitalizacije trajalo je 10 i 13 dana.

Iako su Sejvar et al. opisali osip kao jedan od vodećih simptoma uz vrućicu i glavobolju, u našoj studiji nije uočen ni kod jednog bolesnika. Isto tako, od gastrointestinalnih simptoma opisuju se samo povraćanje i mučnina, dok su kod naših bolesnika zapaženi još i bol u abdomenu i dijarealne tegobe (18).

Bode et al. u svom istraživanju primjećuju kako su slabost muskulature i poremećaj svijesti povezani s višom stopom mehaničke ventilacije, što je očekivano. Međutim, još uvijek je nepoznato radi li se o kombinaciji ova dva stanja ili o izoliranom stanju. U njihovoj studiji intubirano je i mehanički ventilirano 38% pacijenata sa mišićnom slabosti i 8% bez mišićne slabosti (19). U našem slučaju čak (4/8) bolesnika koji su bili mehanički ventilirani imaju u podlozi mišićnu slabost koja se kreće od parapareze do tetraplegije, a samo (2/8) pacijenta su bili psihoorganski promijenjeni. Mortalitet i smrtni ishod

zabilježen je u 2 pacijenta koji su bili na mehaničkoj ventilaciji. U studiji Sejvar et al., trajanje hospitalizacije u JIL-u je medijan 10 dana za 16 WNV seropozitivnih pacijenata, a ukupna hospitalizacija broji medijan 12 dana (18). Naše istraživanje broji medijan u JIL-u od 24.5 (od 4 do 73) dana, a ukupnu hospitalizaciju medijan 51.5 (od 19 do 97) dana.

Za razliku od Tayler et al. koji zapaža prosjek stanica u CSL-u 227 st/mm^3 i proteinorahiju koja prelazi 5 g/L u 47% slučajeva, naši bolesnici imaju veći prosjek stanica u likvoru (516.58±498.43 st/mm^3), a proteini nisu dosezali razinu veću od 3.01 g/L. Kao i u njihovoj studiji, glukoza nije bila ispod razine 2.2 mmol/L (11). Iako se radi o virusnoj neuroinvazivnoj bolesti kod koje je uobičajena dominacija mononuklearnih stanica u CSL-u, u našoj studiji polimorfonukleara ima 3/12 bolesnika, medijan 46 (od 2 do 75) %, a mononukleara 5/12 bolesnika, medijan 54 (od 25 do 98) %.

Sejvar et al. prikazuju akutnu patologiju putem MR-a u obliku bilateralne i fokalne lezije bazalnih ganglija, talamusa i ponsa te pojačan signal kaude ekvine i korijena spinalnog živca na 67% pacijenata i CT bez akutne patologije (18). Naša studija također prikazuje CT nalaze bez akutne patologije, ali MR dodatno pokazuje lezije u području mesencefalona, krura cerebri i meningi, iako je rađen na samo 4/12 pacijenata.

U Republici Hrvatskoj, u istraživanju provedenom 2013. godine, rezultati serologije variraju naspram seroloških rezultata 2018. godine. U studiji Vilibic-Cavlek et al., 85% bolesnika je imalo pozitivna IgM i IgG protutijela u inicijalnom serumu, a 3 pacijenta su imala samo IgM pozitivitet. Serokonverzija iz negativnog u pozitivan rezultat dogodila se u 13 sparenih uzoraka. WNV RNA je bio negativan u svim uzorcima likvora (20). Naša studija je zabilježila 7/12 pozitivnih IgM protutijela u inicijalnom uzorku seruma i 3/12 IgG protutijela. Serokonverzija se dogodila u 3/4 uzorka seruma na IgM i 2/8 uzoraka na IgG protutijela. WNV RNA je rađen na samo jednom uzorku likvora i bio je pozitivan. Primjetili smo također da je WNV RNA bio u 7/11 slučajeva pozitivan u uzorku urina, za razliku od 5/11 pozitivnog nalaza u serumu.

Kao i u prethodnim studijama, najčešće sekvele prilikom otpusta iz bolnice naših bolesnika bile su: spazam ekstremiteta, nestabilnost u hodu, psihoorganska

promijenjenost i slabost muskulature (15,18). Isto tako, bolesnici koji su bili intubirani i mehanički ventilirani imali su teže neurološke sekvele pri otpustu iz bolnice (parapareza, paraplegija i tetraplegija), također u toj populaciji nalazimo dvoje pacijenata sa smrtnim ishodom tijekom liječenja. Najduže trajanje mehaničke ventilacije od 73 i 25 dana rezultiralo je smrtnim ishodom u oba pacijenta.

Ograničenje ovog rada je činjenica da se radi o retrospektivnoj studiji i samim time postoji vjerojatnost manjakavosti pri uzimanju podataka i praćenju tijekom hospitalizacije. Isto tako, samo je 4/12 bolesnika podvrgnuto snimanju MR-om, što nas ograničava pri analiziranju i dodatnom otkrivanju patologija snimki magneta.

Unatoč ovim nedostatcima i ograničenjima rada, po prvi put smo u RH opisali i izolirali skupinu teških neuroinvazivnih WNV bolesnika i donijeli nova iskustva u JIL-u. Ukazali smo na uzročno-posljedičnu vezu duljeg serološkog odgovora s imunodeficijentnim stanjem bolesnika, identifikacije virusa PCR-om prvenstveno u urinu, mehaničke ventilacije i težih oblika neuroloških sekvela prilikom otpusta iz bolnice i trajanja mehaničke ventilacije sa smrtnim ishodom.

6. ZAKLJUČAK

Prvo retrospektivno istraživanje 12 bolesnika s teškim oblikom neuroinvazivne WNV infekcije tijekom epidemije 2018. godine ima javno-zdravstveni značaj u Republici Hrvatskoj. Potvrdilo je da su starija životna dob, komorbiditeti (arterijska hipertenzija, dijabetes i hiperlipidemija) te imunosupresija zbog transplantacije solidnih organa značajni rizični čimbenici za nastanak teškog oblika infekcije koji će rezultirati potrebom za intenzivnim liječenjem, mehaničkom ventilacijom, dugotrajnim liječenjem u JIL-u i dugotrajnom hospitalizacijom. Također je pokazalo da imunosuprimirani bolesnici imaju produljeno vrijeme stvaranja serološkog odgovora, te da je kod njih brza dijagnostika PCR-om iz urina ili seruma vrlo značajna u ranom otkrivanju ove bolesti i razlikovanju prema drugim rijetkim i neuobičajenim uzročnicima koji mogu pogoditi ovu skupinu bolesnika.

Zaključno se može reći da je NI WNV infekcija rijetka, ali potencijalno životno ugrožavajuća bolest koja može zahtijevati produljeno intenzivno liječenje s neizvjesnim ishodom te da za dijagnostičare i kliničare može predstavljati veliki izazov.

7. REFERENCE

1. Dennis L. Kasper ASF. Harrison's Infectious Diseases. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017. 1328 p.

2. Tyler KL. Acute Viral Encephalitis. Ropper AH, editor. N Engl J Med [Internet]. 2018 Aug 9;379(6):557–66. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1708714

3. Josip Begovac. KLINIČKA INFEKTOLOGIJA. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. 1072 p.

4. Vogels CBF, Göertz GP, Pijlman GP, Koenraadt CJM. Vector competence of European mosquitoes for West Nile virus. Emerg Microbes Infect [Internet]. 2017 Jan 15;6(1):1–13. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1038/emi.2017.82

5. Saxena V, Bolling BG, Wang T. West Nile Virus. Clin Lab Med [Internet]. 2017 Jun;37(2):243–52. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2017.01.001

6. Suthar MS, Diamond MS, Gale Jr M. West Nile virus infection and immunity. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2013 Feb 16;11(2):115–28. Available from: http://www.nature.com/articles/nrmicro2950

7. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile Virus: Review of the Literature. JAMA [Internet]. 2013 Jul 17;310(3):308. Available from: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.8042

8. Sejvar J. Clinical Manifestations and Outcomes of West Nile Virus Infection. Viruses [Internet]. 2014 Feb 6;6(2):606–23. Available from: http://www.mdpi.com/1999-4915/6/2/606

9. DeBiasi RL. West Nile Virus Neuroinvasive Disease. Curr Infect Dis Rep [Internet]. 2011 Aug 5;13(4):350–9. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11908-011-0193-9

10. Venkatesan A, Geocadin RG. Diagnosis and management of acute encephalitis: A practical approach. Neurol Clin Pract [Internet]. 2014 Jun 1;4(3):206–15. Available from: http://cp.neurology.org/cgi/doi/10.1212/CPJ.0000000000000036

11. Tyler KL, Pape J, Goody RJ, Corkill M, Kleinschmidt-DeMasters BK. CSF findings in 250 patients with serologically confirmed West Nile virus meningitis and encephalitis. Neurology [Internet]. 2006 Feb 14;66(3):361–5. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed7&NEWS=N&AN=2006237539

12. Vilibic-Cavlek T et al. INFEKCIJA VIRUSOM ZAPADNOG NILA: RE-EMERGENTNA BOLEST U HRVATSKOJ. Liječnički Vjesn [Internet]. 2013;135:156–61. Available from: https://hrcak.srce.hr/172479

13. Kramer LD, Li J, Shi P. West Nile virus. Lancet Neurol [Internet]. 2007 Feb;6(2):171–81. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442207700303

14. Hughes JM, Wilson ME, Sejvar JJ. The Long-Term Outcomes of Human West Nile Virus Infection. Clin Infect Dis [Internet]. 2007 Jun 15;44(12):1617–24. Available from: https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/518281

15. Patel H, Sander B, Nelder MP. Long-term sequelae of West Nile virus-related illness: a systematic review. Lancet Infect Dis [Internet]. 2015 Aug;15(8):951–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309915001346

16. Colpitts TM, Conway MJ, Montgomery RR, Fikrig E. West Nile Virus: Biology, Transmission, and Human Infection. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2012 Oct 1;25(4):635–48. Available from: http://cmr.asm.org/cgi/doi/10.1128/CMR.00045-12

17. Arboviral Diseases, Neuroinvasive and Non-neuroinvasive 2015 Case Definition [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2015 [cited 2019 May 5]. Available from: https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/arboviral-diseases-neuroinvasive-and-non-neuroinvasive/case-definition/2015/

18. Sejvar JJ. Neurologic Manifestations and Outcome of West Nile Virus Infection. JAMA [Internet]. 2003 Jul 23;290(4):511. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=37430505

19. Bode A V., Sejvar JJ, Pape WJ, Campbell GL, Marfin AA. West Nile Virus Disease: A Descriptive Study of 228 Patients Hospitalized in a 4-County Region of Colorado in 2003. Clin Infect Dis [Internet]. 2006 May 1;42(9):1234–40. Available from: https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/503038

20. Vilibic-Cavlek T, Kaic B, Barbic L, Pem-Novosel I, Slavic-Vrzic V, Lesnikar V, et al. First evidence of simultaneous occurrence of West Nile virus and Usutu virus neuroinvasive disease in humans in Croatia during the 2013 outbreak. Infection. 2014;42(4):689–95.

8. POPIS SLIKA

SLIKA 1 PRIRODINI CIKLUS KRUŽENJA VZN (AUTOR PROF. DR. SC. LJUBO BARBIĆ).....4

SLIKA 2 DIJAGRAM PREVALENCIJE WN NEUROINVAZIVNE INFEKCIJSKE BOLESTI U ŽUPANIJAMA RH (DIJAGRAM IZRADILA DOC. DR. SC. TATJANA VILIBIĆ ČAVLEK) 12

SLIKA 3 MR MOZGA (FLAIR): A) HIPERINTENZIVNI SIGNAL U PODRUČJU KRURA CEREBRI; B) HIPERINTENZITET U PODRUČJU BAZALNIH GANGLIJA; C) HIPERINTENZITET U PODRUČJU MESENCEFALONA 23

SLIKA 4 MR KRALJEŽIČNE MOŽDINE: POSTKONTRASTNO U T1 MJERNOJ SLICI POKAZUJE POVEĆANI INTENZITET SIGNALA PIJE MEDULE SPINALIS, MEDULARNOG KONUSA I KORIJENA SPINALNOG ŽIVCA 23

9. POPIS TABLICA

TABLICA 1 GLAVNE DEMOGRAFSKE I EPIDEMIOLOŠKE ZNAČAJKE PACIJENATA S WEST NILE NEUROINVAZIVNOM INFEKCIJOM 19

TABLICA 2 GLAVNE KLINIČKE ZNAČAJKE PACIJENATA S WEST NILE NEUROINVAZIVNOM INFEKCIJOM U HRVATSKOJ 21

TABLICA 3 LABORATORIJSKI NALAZI CSL-A,CRP-A I KRVNA SLIKA BOLESNIKA S WEST NILE NEUROINVAZIVNOM INFEKCIJSKOM BOLESTI U HRVATSKOJ 22

TABLICA 4 NALAZI SEROLOGIJE I PCR DIJAGNOSTIKE U DVANAESTERO BOLESNIKA S WEST NILE NEUROINVAZIVNOM INFEKCIJSKOM BOLESTI LIJEČENIH U ZAVODU ZA INTENZIVNU MEDICINE I NEUROINFEKTOLOGIJU KLINIKE ZA INFEKTIVNE BOLESTI "DR. FRAN MIHALJEVIĆ" U ZAGREBU TIIJEKOM EPIDEMIJE 2018. GOD. 24

10. ZAHVALE

Ovim putem zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Mariji Santini na pomoći, stručnosti i neizmjernom strpljenju koje mi je pružila tokom cijelog rada. Unatoč prezaposlenosti i kroničnom neostatku vremena, uvijek je našla vremena za mene i moj diplomski rad.

Zahvaljujem se i doc. dr. sc. Tatjani Vilibić-Čavlek na prikupljenim epidemiološkim i serološkim podatcima bolesnika.

Hvala Josipu, uz čiju pomoć i beskonačno strpljenje ne bih imala lijepo uređene tablice i slike.

Zahvaljujem se mojim roditeljima, bratu, sestri i ostalim najvjernijim navijačima koji me nisu iznevjerili ni jednom u svih šest godina studiranja, podržavali me i vjerovali u mene od samog početka.

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Sara Haberle

Datum i mjesto rođenja: 31.10.1993., Zadar

Adresa: Dr. Franje Tuđmana 15, 23 000 Zadar

Telefon: 098/9603308

E-mail: haberle.sara@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2013 – danas Medicinski fakultet, Zagreb

2008 – 2012 Gimnazija Franje Petrića, Zadar

2000 – 2008 Osnovna škola Šime Budinića, Zadar

AKADEMSKI POSLOVI I POSTIGNUĆA:

Demonstrator, Medicinski fakultet Sveučilišta i Zagrebu

- Katedra za anatomiju, u akademskoj godini 2014./2015.
- Klinička propedeutika pri Katedri za internu medicinu, Odjel: Nefrologija i Kardiologija, KBC Zagreb, u akademskoj godini 2017./2018 i 2018./2019.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

- Dobitnica stipendije grada Zadra u razdoblju od 2014. do 2019. godine
- Odlazak na međunarodnu razmjenu u sklopu IFMSA (The International Federation of Medical Students Associations), Ghana – Kumasi, kolovoz 2018.

Dodatne aktivnosti

- Član studentske udruge CroMSIC (Croatian Medical Student's International Committee)
- Član studentske sekcije za anesteziologiju
- Član studentske sekcije za kirurgiju

Dodatne vještine

Rad na računalu

- Windows sustavi, MS office paketi

Strani jezici

- Engleski jezik (aktivno u govoru i pismu)
- Talijanski jezik (pasivno u govoru i pismu)
- Njemački jezik (pasivno u govoru i pismu)