

To importerede tilfælde af »West Nile fever« i Danmark

Troels Bygum Knudsen, Jon Torgny R. Wilcke & Ove Andersen

I lyset af den aktuelle amerikanske epidemi, og fordi der ikke tidligere er rapporteret om tilfælde af West Nile fever (WNF) i Danmark, beskrives to importerede tilfælde fra hhv. Israel og Canada. Det første manifesterede sig som en mild influenzalignende sygdom, det andet som en svær infektion af centralnervesystemet (CNS). Ud over at repræsentere et sjældent tilfælde af West Nile-encefalit udgør sidstnævnte et af de først rapporterede tilfælde af human infektion med canadisk oprindelse.

Sygehistorier

I. En tidligere rask 46-årig mand var hjemvendt fra 14 dages ferie i Israel. Tre dage efter hjemkomsten fik han symptomer i form af feber, hovedpine, kvalme og ikkekløende universelt småprikket udslæt. Patienten blev indlagt tre døgn senere, da behandling med erythromycin var uden effekt, og der forelå oplysninger om, at der på ferieopholdsstedet lokalt blev indlagt 25 patienter med WNF, hvoraf fire døde. Den objektive undersøgelse viste normale forhold, fraset en temperaturstigning til 39 °C. Det angivne udslæt kunne ikke genfindes ved indlæggelsen.

Paraklinisk fandtes der marginal neutrofil leukocytose ($9,1 \times 10^6/\text{ml}$) og let påvirkede leverparametre (bilirubin: 26 mM, ALAT: 52 U/l og faktor II, VII, X: 0,59). Denguevirusantistofitertmåling var negativ.

I alt var patienten indlagt i fire døgn uden medicinsk behandling. Han var fortsat velbefindende og behandlingen blev afsluttet ved en ambulans kontrol tre uger senere, hvor IgM-titer for WNF var positiv.

II. En 73-årig dansk-canadisk mand, bosat i Toronto, var tidligere i det væsentlige rask fraset en radikal operation af coloncancer 13 år tidligere. En uge efter ankomst til Danmark fik han symptomer i form af feber, opkast og diaré. Patienten blev indlagt efter to døgn, hvor han var alment medtaget med kulderystelser, konfusion, venstresidig krepitation ved lungestetoskopi og feber 39,7 °C. Ved gennemgang få timer senere var han endvidere konfus. Paraklinisk fandtes der let nedsat kalium (3,2 mM), calcium (1,1 mM) og trombocytal ($123 \times 10^6/\text{ml}$). En A-punktur viste let forhøjet pH (7,48). Et røntgen af thorax var uden samlede infiltrater. En urinstiks viste 1+ for blod og 1+ for protein. Dyrkninger (blod, urin, ekspektorat og spinalvæske) var alle uden vækst. Spinalvæsken viste lymfocytær pleocytose ($56 \times 10^6/\text{ml}$) og forhøjet protein (0,87 g/l).

Patienten blev initialt behandlet et døgn med ciprofloxacin og erythromycin på mistanke om hhv. infektiøs gastroenterit og atypisk pneumoni, dette blev afkræftet ved negative faecesundersøgelser og dyrknings- og *polymerase chain reaction* (PCR)-svar for atypisk pneumoni. Efter et døgn blev der udført lumbalpunktur og opstartet acyclovirbehandling på mistanke om herpesencefalit; dette blev afkræftet ved eeg og PCR på spinalvæske. Test for enterovirus, *tick-borne-encefalit* og kryptokokkose i spinalvæske var negative. En CT af cerebrum viste normale forhold. En relumbalpunktur viste faldende leukocytal ($29 \times 10^6/\text{ml}$) og fortsat forhøjet protein (1,03 g/l).

I alt var patienten indlagt i 20 døgn og havde langsom spontan remission. På udskrivelsesdagen fremkom positiv IgM-titer mod WNF og negativ PCR for virus-RNA. Han blev udskrevet i bedring til opfølgning i hjemlandet.

Diskussion

West Nile-virus, en myggebåren flavivirus, blev opdaget i 1937 [1]. WNF blev i 1950'erne beskrevet i Israel [2] som en mild influenzalignende sygdom undertiden ledsaget af udslæt. Encefalit var sjælden og mortaliteten var nær nul. Imidlertid har man set en højere forekomst af encefalit og muskelsvækkelse samt mortalitetsrater på 4-13% i de senere års udbrud [2-4].

I 1999 fandt man det første tilfælde af WNF på det nordamerikanske kontinent [5]. Virus har siden spredt sig i store dele af USA (Fig. 1), og der er netop blevet rapporteret om de første canadiske tilfælde. Årets epidemi udgør det største

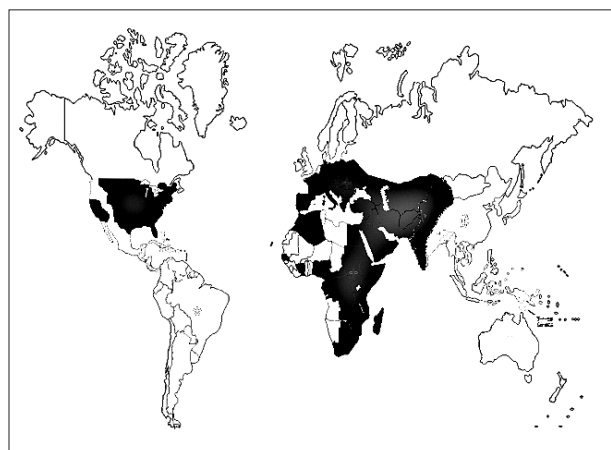


Fig. 1. Geografisk udbredelse af West Nile-virus, 2002.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

registrerede udbrud til dato, der med et skønnet antal smittede på over 100.000 foreløbig har kostet omkring 275 mennesker livet. Udviklingen opdateres dagligt på det amerikanske Center for Disease Controls hjemmeside (www. CDC.gov).

Inkubationstiden er 2-14 døgn. Sygdomspektret omfatter subkliniske tilfælde (80%), mild infektion (20%) og meningoencefalit (<1%). Symptomer ved mild infektion er feber (~90%), hovedpine, øjensmerter, gastrointestinale gener (~50%) og ukarakteristisk udslæt (~20%). Høj alder er den væsentligste risikofaktor for CNS-affektion, som ofte ledsages af udtalt muskelsvækkelse (~50%), sjældnere af nakke-rygstivhed og muskelsmerter (~20%). I blodet kan ses leukocytose, i spinalvæsken lymfocytær pleocytose og forhøjet protein. CT af cerebrum viser oftest normale forhold, MR-scanning viser dog abnorme forhold hos en tredjedel (leptomeningeal opladning ± periventrikulær opladning) [6].

Påvisning af specifikke IgM-antistoffer i blod eller spinalvæske efter 5-7 døgn er diagnostisk. Prøver sendes via Statens Serum Institut til Bernhard Nocht Institut für Tropemedizin i Hamburg. PCR-påvisning af virus-RNA er også diagnostisk, men sensitiviteten er lav. Der findes ingen vaccine eller behandling for WNF, kun profylaktiske tiltag til begrænsning af smitte.

Sammenfattende bør WNF overvejes hos patienter, der har encefalit og er hjemvendt fra endemiske områder, særlig hvis der er ledsagende muskelsvækkelse.

Summary

Troels Bygum Knudsen, Jon Torgny R. Wilcke & Ove Andersen:

Two imported cases of West Nile fever in Denmark.
Ugeskr Læger 2003;165:2003-4.

In the light of the current American epidemic, and since West Nile fever (WNF) has never previously been reported in Denmark, we describe two cases imported from Israel and Canada, respectively. WNF was diagnosed in a 46-year-old Danish tourist returning from Israel and a visiting 73-year-old Canadian citizen with Danish ancestry. The former manifested itself clinically as a mild flu-like illness, the latter as serious infection of the central nervous system. Thus, in addition to representing a rare case of West Nile encephalitis, it also constitutes one of the first reported cases of human infection of Canadian origin.

Reprints: *Troels Bygum Knudsen*, Infektionsmedicinsk Afdeling 112, H:S Hvidovre Hospital, Kettegård Allé 30, DK-2650 Hvidovre.
E-mail: linda.troels@get2net.dk

Antaget den 13. marts 2003.
H:S Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling 112.

Litteratur

1. Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW et al. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med* 1940;20:471-92.

- Murgue B, Murri S, Triki H et al. West Nile in the Mediterranean basin: 1950-2000. *Ann N Y Acad Sci* 2001;951:117-26.
- Platonov AE, Shipulin GA, Shipulina OY et al. Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd Region, Russia, 1999. *Emerg Infect Dis* 2001;7:128-32.
- Tsai TF, Popovici F, Cernescu C et al. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet* 1998;352:767-71.
- Asnis DS, Conetta R, Teixeira AA et al. The West Nile virus outbreak of 1999 in New York: the flushing hospital experience. *Clin Infect Dis* 2000;30:413-8.
- Nash D, Mostashari F, Fine A et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med* 2001;344:1807-14.

> Akademiske afhandlinger

Cand.scient. Johannes D. Clausen:

Mutationsanalyse af Ca²⁺- og nukleotidbinding, katalytisk funktion, og intramolekylær kommunikation i Ca²⁺-ATPasen i sarkoplasmatiske retikulum



Denne ph.d.-afhandling er baseret på arbejde udført ved Fysiologisk Institut, Aarhus Universitet, i perioden fra september 1998 til december 2002. Formålet har været at undersøge sammenhængen mellem struktur og funktion af Ca²⁺-ATPasen i sarko(endo)plasmatiske retikulum for at opnå ny information om den molekylære mekanisme for aktiv Ca²⁺-transport. Ca²⁺-ATPasen transporterer under forbrug af energi i form af ATP Ca²⁺ ioner fra cytoplasmefasen til lumen, så der skabes en Ca²⁺-koncentrationsgradient. Dermed spiller Ca²⁺-ATPasen en afgørende rolle for cellens Ca²⁺-homeostase og en lang række fysiologiske processer, der afhænger af Ca²⁺-signaler. På trods af store fremskridt i de senere år med hensyn til forståelsen af aktiv iontransport er mange fundamentale spørgsmål stadig ubesvarede. I det foreliggende studie er der anvendt mutationsanalyse til at udpege de af Ca²⁺-ATPase-proteinets aminosyresidekæder, som deltager i bindingen af ATP og Mg²⁺, i katalysen af fosforylerings- og defosforyleringsreaktionerne, samt i migrationen af Ca²⁺-ioner. De muterede Ca²⁺-ATPaser er blevet undersøgt med hurtigkinetiske metoder, der gør det muligt at analysere de individuelle trin i reaktionscyklus inden for millisekunder og derved bestemme ændringerne i mutanterne i forhold til vildtypeenzymet. Resultaterne har givet afgørende ny viden om strukturen af bindingsstederne for ATP og den katalytiske Mg²⁺-ion, samt om hvorledes Ca²⁺-ionerne bevæger sig fra cytoplasmefasen til de højaffine bindingssteder i Ca²⁺-ATPasens membranregion. Som helhed bidrager afhandlingen til en øget forståelse af de enkelte aminosyreside-