

Infekce způsobené bornavirem (BoDV-1) – souhrn informací

Aktualizace ke dni 10.6.2022

Zpracovalo Oddělení epidemiologie infekčních nemocí Centra epidemiologie a mikrobiologie, SZÚ.

Poděkování za komentář ohledně kontroly dovozu veverek patří Státní veterinární správě.

Lidská bornavirová encefalitida je závažná a často smrtelná infekce způsobená klasickým bornavirem typu 1 (BoDV-1) [1] nebo variantou bornaviru typu 1 od veverek pestrých (VSBV-1) [2]. Bornaviry jsou RNA viry z čeledi *Bornaviridae*, řádu *Mononegavirales*, s vysokou afinitou k limbickému systému způsobující chronické progresivní meningoencefalitidy projevující se abnormálním chováním až úmrtím postižených jedinců [2]. V roce 2015 byl publikován článek o prvních potvrzených infekcích bornavirem u lidí, chovatelů exotických veverek v Německu, kteří onemocněli těžkou encefalitou [3, 4]. V roce 2018 bylo zjištěno, že virus BoDV-1 je odpovědný za několik případů encefalitidy související s transplantací [5] a také za některé sporadické případy encefalitidy [6].

Bornaviry typu BoDV-1 a BoDV-2 byly sporadicky prokázány u teplokrevných živočichů, zejména koní a ovcí, ale vyskytují se také u dalších savců.

Rezervoárem viru BoDV-1 jsou velmi pravděpodobně rejsci. V Německu se jedná o dvoubarevnou bělozubku



bělobřichou (*Crocidura leucodon*). Tento rejsek se vyskytuje také v Čechách: v níže položených oblastech jižní Moravy, na Českobudějovicku až Plzeňsku, na Domažlicku, v Podkrušnohoří a na jižním okraji Českomoravské vrchoviny [7]. Rejsci pravděpodobně viry vylučují se slinami, močí a stolicí [8]. **Mezi endemické oblasti, v nichž se BoDV-1 vyskytuje u zvířat, je jižní Německo (některé oblasti Bavorska, Bádenska-Württemberska, Saska-Anhaltska, Saska a Durynska), Švýcarsko (hlavně Alpenrhein), Lichtenštejnsko a Rakousko (hlavně Vorarlbersko a Horní Rakousko) [8].**

Bornavirus izolovaný od veverky pestré (VSBV-1) je nedávno objevený virový patogen, který rovněž způsobuje těžkou a často smrtelnou encefalitidu u lidí. Onemocnění bylo popsáno v souvislosti s kontaktem s exotickými veverkami v soukromých chovech a zoologických zahradách. Virus byl zavlečen do evropských chovů původně veverkami *Prevostovými (Callosciurus prevostii)*, dovezenými z Indonésie [2]. Z chovu dovozce se virus rozšířil prostřednictvím obchodovaných zvířat do zoologických zahrad a dalších soukromých chovů veverek pestrých.

Dovoz veverek (resp. hlodavců) ze třetích zemí do EU není harmonizován legislativou EU, tudíž každý členský stát EU umožňuje vstup těchto zvířat na své území na základě národních požadavků. Státní veterinární správa (SVS) obecně nepovoluje dovoz zvířat původem z volné přírody. Hlodavci včetně veverek musí pocházet ze zařízení pod stálým veterinárním dozorem, v němž musí být chována nejméně 6 měsíců anebo od narození. Dovážet je možné pouze klinicky zdravá zvířata. Po dovozu musí hlodavci pobývat minimálně 30 dní v místě určení pod dozorem krajské veterinární správy. Dovoz každé zásilky musí být ze strany SVS předem povolen a každá zásilka zvířat musí být zkontrolována v místě vstupu do EU na pohraniční veterinární stanici.

Nekontrolované přesuny divokých zvířat jsou rizikové, je naléhavě zapotřebí zlepšit strategii regulace a kontroly.

Molekulární epidemiologie se jeví jako zásadní pro objasnění a budoucí prevenci infekčních řetězců zoonotických virů [2].

U koní byla letální infekce virem BoDV-1 diagnostikována například v Horním Rakousku v letech 2015 a 2016. Koně vykazovaly těžkou nehnisavou encefalitudu. Všechny 4 případy se vyskytly v zimě (dva případy v únoru 2015 a dva případy v prosinci 2016), a maximální vzdálenost postižených stájí byla 17 km. Aby se prokázalo, zda virus přechovával také jeho rezervoár, dvoubarevný rejsek bělozubý (*Crocidura leucodon*), bylo v roce 2015 vyšetřeno 28 rejsků z této geografické oblasti na přítomnost BoDV-1. Postižení koně a všichni rejsci byli vyšetřeni pomocí histologie, imunohistochemie (IHC) a reverzní transkripční PCR. V CNS koní bylo identifikováno velké množství antigenu BoDV-1. Z 28 rejsků, z toho devět *C. leucodon* a 13 *Sorex araneus* (rejsek obecný; rejsek euroasijský), bylo šest *C. leucodon* (66,7 %) a jeden *S. araneus* (7,7 %) pozitivních na BoDV-1.

U člověka byl virus poprvé popsán v Německu u tří chovatelů veverek pestrých (*Sciurus variegatoides*) v letech 2011 až 2013 (publikováno 2015). Tito muži (ve věku 63, 62 a 72 let ze spolkové země Sasko-Anhaltsko) prodělali progresivní encefalitudu s podobnými klinickými příznaky a zemřeli 2 až 4 měsíce po nástupu příznaků onemocnění. S použitím metagenomického přístupu, který zahrnoval sekvenování nové generace a kvantitativní polymerázovou řetězovou reakci s reverzní transkriptázou v reálném čase (RT-qPCR), byla detekována přítomnost dříve neznámého bornaviru u dotčených veverek a ve vzorcích mozku všech tří pacientů. Fylogenetické analýzy ukázaly, že tento virus, pojmenovaný bornavirus variegated squirrel 1 (VSBV-1), tvoří linii oddělenou od linie známých druhů bornavirů.

V Německu byla v letech 2018–2020 provedena prospektivní studie humánních případů encefalidity neznámé etiologie. Pomocí sérologického testování a zároveň podle navrhovaných definic případů pro VSBV-1, BoDV-1 a nespecifikovanou bornavirovou encefalitudu bylo ze 103 případů encefalidity neznámé etiologie detekovány 4 bornavirové infekce.

V roce 2021 byly na severu a východě Německa diagnostikovány tři případy encefalidity způsobené BoDV-1 [9]. Pacienti byli ze spolkových zemí Durynsko, Sasko-Anhaltsko a Dolní Sasko. Všichni byli rezidenti endemických oblastí pro bornaviry u zvířat, avšak v těchto oblastech nebyly do té doby diagnostikovány onemocnění u lidí. Dva případy byly klasifikovány jako potvrzená encefalitida BoDV-1, zatímco jeden případ byl klasifikován jako pravděpodobný (diagnostika byla provedena pomocí pozitivní sérologie a s typickým nálezem při vyšetření magnetickou rezonancí mozku, ale bez molekulárně-diagnostického potvrzení). Byla získána jedna úplná sekvence virového genomu [9].

Předpokládá se, že se v Německu vyskytne každý rok 2-6 akutních onemocnění bornavirem. Aktuálně je v Německu šetřen případ onemocnění bornavirem v oblasti Mühlendorf am Inn.

Ostatní evropské země dosud onemocnění bornavirem nehlásily.

Cesty přenosu [8]: S největší pravděpodobností se lidé nakazí kontaktem s výměškou rejsků. Virus může v prostředí zůstat infekční delší dobu, takže přímý kontakt se zvířaty nemusí být pro infekci nezbytný. Dále je pravděpodobně možné nakazit se konzumací kontaminované potravy nebo vody, vdechnutím kontaminovaného prachu, nebo přímým kontaktem – škrábanec a kousnutí od zvířat. Přenos z člověka na člověka je velmi nepravděpodobný.

Klinický obraz: Většina dosud popsaných pacientů trpěla zpočátku bolestmi hlavy, horečkou a necítili se celkově dobře. Ve všech případech se dále rozvinuly neurologické symptomy, problémy s chováním, poruchy řeči a chůze, následované kómatem během dnů nebo několika týdnů. Zaznamenaná onemocnění byla smrtelná, s jedinou výjimkou. V současné době neexistuje žádná specifická terapie infekcí bornavirem, takže léčba spočívá v podpůrných opatřeních a intenzivní lékařské péči.

Diagnostické metody [10]: Diagnostika akutních encefalitid při podezření na etiologické agens BoDV-1 a VSBV-1 je možná v Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine v Hamburku (Prof. Dr. Tappe): provádí se PCR v reálném čase z cerebrospinálního moku a post mortem z mozkové tkáně. Detekci protilátek lze provádět ze séra a likvoru (IIFT, imunoblot). K retrospektivnímu vyšetření lze odeslat sérum, likvor nebo post mortem mozkovou tkáň od osob s encefalitudou s nejasnou diagnózou. Existuje také možnost vyšetření formalínem fixovaných archivních vzorků

zalitych v parafínu. Sérologicky mohou být dále testováni pacienti s nejasnými neurologickými příznaky, členové domácnosti pacientů s BoDV-1 a VSBV-1, chovatelé exotických stromových veverek a členové jejich domácnosti, pracovníci zoologických zahrad chovající exotické veverky aj.

Bornavirus schopný způsobovat onemocnění u lidí je extrémně vzácný, mezilidský přenos nebyl popsán. Přenos od jiných zvířat než rejsků a veverek rovněž nebyl dosud zaznamenán.

NRL pro arboviry v ČR bornaviry nevyšetřuje, neboť požadavek na zavedení této diagnostiky nikdy nevyvstal. Epidemiologickou situaci sleduje Evropské středisko pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC).

Ve všech oblastech se známou endemicitou zvířecích bornavirů v Evropě je třeba zvýšit povědomí o tomto onemocnění. BoDV-1 by měl být aktivně testován u případů akutní encefalidity nejasné etiologie s anamnézou pobytu v endemických oblastech [9].

Literatura:

1. Eisermann, P., et al., *Active Case Finding of Current Bornavirus Infections in Human Encephalitis Cases of Unknown Etiology, Germany, 2018-2020*. Emerging infectious diseases, 2021. **27**(5): p. 1371-1379.
2. Cadar, D., et al., *Introduction and spread of variegated squirrel bornavirus 1 (VSBV-1) between exotic squirrels and spill-over infections to humans in Germany*. Emerging Microbes & Infections, 2021. **10**(1): p. 602-611.
3. Hoffmann, B., et al., *A Variegated Squirrel Bornavirus Associated with Fatal Human Encephalitis*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(2): p. 154-162.
4. Tappe, D., et al., *Occupation-Associated Fatal Limbic Encephalitis Caused by Variegated Squirrel Bornavirus 1, Germany, 2013*. Emerging infectious diseases, 2018. **24**(6): p. 978-987.
5. Fahnøe, U., et al., *Complete genome sequence of border disease virus genotype 3 strain gifhorn*. Genome announcements, 2014. **2**(1): p. e01142-13.
6. Scheuch, M., D. Höper, and M. Beer, *RIEMS: a software pipeline for sensitive and comprehensive taxonomic classification of reads from metagenomics datasets*. BMC bioinformatics, 2015. **16**(1): p. 69-69.
7. Anděra, M. *Bělozubka bělobřichá* 2018 [cited 2022 06]; 10]. Available from: <https://www.biolib.cz/cz/taxon/id20504/>.
8. Robert Koch-Institut, *Informationen zur Vermeidung von Infektionen mit dem Borna Disease Virus 1*. 2020.
9. Frank, C., et al., *Human Borna disease virus 1 (BoDV-1) encephalitis cases in the north and east of Germany*. Emerging Microbes & Infections, 2022. **11**(1): p. 6-13.
10. Robert Koch-Institut. *Information für Ärzte zu den diagnostischen Möglichkeiten bei Enzephalitiden durch das Borna Disease Virus (BoDV-1) und das Variegated Squirrel Bornavirus (VSBV-1)*. 2019; Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/B/Bornavirus/Bornavirus_Hinweise-zur-Diagnostik.html.