

Limfocytarne zapalenie spłotu naczyniówkowego i opon mózgowych, LCM (*Lymphocytic choriomeningitis*)

Paulina Świeboda^{1,2}, Rafał Filip², Józef Knap³, Elżbieta Monika Galińska⁴, Wioletta Żukiewicz-Sobczak⁴, Katarzyna Szwiec⁵

¹ Wydział Biologii, Uniwersytet w Lund, Szwecja

² Zakład Endoskopowych Badań Klinicznych, Instytut Medycyny Wsi, Lublin

³ Zakład Epidemiologii Instytut Medycyny Społecznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴ Zakład Alergologii i Zagrożeń Środowiskowych, Instytut Medycyny Wsi, Instytut Medycyny Wsi, Lublin

⁵ Uniwersytet Przyrodniczy, Lublin

Świeboda P, Filip R, Knap J, Galińska EM, Żukiewicz-Sobczak W, Szwiec K. Limfocytarne zapalenie spłotu naczyniówkowego i opon mózgowych, LCM (*Lymphocytic choriomeningitis*). *Med Og Nauk Zdr.* 2012; 18(4): 416-421.

Streszczenie

Wirus LCM, należący do rodziny arenawirusów, występuje na całym świecie. Jego rezerwuarem są drobne gryzonie, takie jak myszy, szczury, chomiki. Człowiek zaraża się głównie drogą wziewną – a więc najbardziej efektywną – poprzez pył zawierający wirusy wydalone przez pozornie zdrowe, drobne gryzonie, lub drogą pokarmową – spożywając jedzenie zanieczyszczone wydalaminami gryzoni. Wirus przenika przez błonę śluzową górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego, następnie drogą krwi dostaje się do mózgu i innych narządów. Infekcja wirusem LCM może prowadzić do limfocytarnego zapalenia opon i spłotów naczyniówkowych. Zakażenia wirusem występują niemal we wszystkich krajach, przeważnie w strefie umiarkowanej, częściej na wiosnę i jesienią. Infekcja może przebiegać bez objawów uszkodzenia opon i mózgu, dając zespół objawów przypominających grypę.

Podsumowanie

Praca przedstawia podstawowe informacje dotyczące rozpoznawalności i zagrożeń, jakie niesie zakażenie wirusem limfocytarnego zapalenia spłotu naczyniówkowego i opon mózgowych.

Słowa kluczowe

wirus LCM, zdrowie człowieka

WPROWADZENIE I CEL PRACY

Limfocytarne zapalenie opon i spłotów naczyniówkowych to choroba wywoływana przez wirusa LCM (*lymphochoriomeningitis*) – należącego do rodziny arenawirusów. Według danych z piśmiennictwa, infekcja LCM może przebiegać z różnym obrazem klinicznym, nieraz pod maskami innych chorób. Wirus LCM występuje na całym świecie. Jego rezerwuarem są drobne gryzonie, głównie myszy. Człowiek zaraża się głównie drogą wziewną – a więc najbardziej efektywną – poprzez pył zawierający wirusy wydalone przez pozornie zdrowe, drobne gryzonie, jak również drogą pokarmową – spożywając jedzenie zanieczyszczone wydalaminami gryzoni. Wirus przenika przez błonę śluzową górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego, a następnie drogą krwi dostaje się do mózgu i innych narządów. Zakażenia wirusem występują niemal we wszystkich krajach, przeważnie w strefie umiarkowanej, częściej na wiosnę i jesienią. Infekcja może przebiegać bez objawów uszkodzenia opon i mózgu, dając zespół objawów przypominających grypę. W typowej jednak postaci po ustąpieniu objawów grypopodobnych następuje kilkudniowa poprawa, potem ponowny wzrost ciepłoty, któremu towarzyszą bóle głowy, wymioty i objawy oponowe. W rzadkich przypadkach obserwuje się zaburzenia świadomości i objawy ogniskowego uszkodzenia mózgu i rdzenia kręgowego.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat przyczyn, skutków, jak i sposobów zapobiegania zakażeniom wirusem limfocytarnego zapalenia spłotu naczyniówkowego i opon mózgowych.

OPIS STANU WIEDZY

Czynnikiem sprawczym limfocytarnego zapalenia opon i spłotów naczyniówkowych jest wirus (LCMV), który po raz pierwszy wyizolowany został przez Armstronga i Lillie w 1934 roku. Izolacji wirusa dokonano z przesączu, z mózgu mężczyzny zmarłego w czasie epidemii wirusa zapalenia mózgu ST. Louis. Na podstawie badań Armstronga, Lillie, a także innych naukowców takich jak Traub (wyizolował wirusa wywołującego chroniczne infekcje) oraz Rivero i Scott (wyizolowali wirusa z płynu mózgowo-rdzeniowego chorego na aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) potwierdzono odkrycie nowego wirusa wykazującego identyczne właściwości i cechy serologiczne. W ten sposób, pod koniec lat sześćdziesiątych XIX wieku, dokonano klasyfikacji LCMV. Wirus ten należy do rodziny wirusów *Arenaviridae* (łac. *Arenaviridae*, z łac. *Arenosus* – piaszczysty) [1, 2]. Obok LCMV do arenawirusów należą także między innymi: wirusy Junin (JUNV), Machupo (MACV), Guanrito (GTOV), Sabia (SABV), wirus gorączki Lassa (LASV), zapalenia wątroby typu D (HDV) [3]. Źródłem zakażenia wirusem są drobne, zarówno dzikie, jak i domowe, gryzonie takie jak myszy, szczury, chomiki, świnki morskie. Wirus przedostaje się

Adres do korespondencji: Rafał Filip, Zakład Endoskopowych Badań Klinicznych, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie, ul. Jaczewskiego 2, 20-090 Lublin
E-mail: r.s.filip@wp.pl

Nadesłano: 8 sierpnia 2012; zaakceptowano do druku: 12 grudnia 2012



do środowiska z moczem, śliną i odchodami zakażonych zwierząt.

Właściwości podstawowe

Rodzina *Arenaviridae* obejmuje kilka wirusów o charakterystycznym „piaskowym” wyglądzie widocznym w trakcie badania przekrojów wirusa w mikroskopie elektronowym. Wiriony mają kształt sferyczny, ich średnica waha się od 50 do 300nm, lub występują jako populacje pleomorficzne. Średnica rdzenia wirionu wynosi od 2 do 30 nm. Nukleoproteina występuje w formie dwóch helikalnych zamkniętych okręgów. Ta wewnętrzna struktura wirionu w ultracienkich skrawkach ma ziarnisty wygląd, któremu rodzina arenawirusów zawdzięcza swoją nazwę (*arenosus* – piaszczysty). „Piaskowy” wygląd tego materiału jest spowodowany włączeniem komórkowego materiału rybosomalnego do wirionu w czasie pączkowania wirusa. Rdzeń otoczony jest podwójną osłonką bogatą w lipidy. Przez osłonkę wystają wypustki glikoproteinowe, które prawdopodobnie na swoich wewnętrznych końcach stykają się z nukleoproteiną. Arenawirusy są RNA wirusami o ujemnej polarności nici, w których jeden z segmentów ssRNA jest zarówno dodatnią, jak i ujemną nicią, dlatego też nazywane bywają wirusami „bipolarnymi”. Mały segment S (ang. *small*) genomu zawiera fragment RNA położony na końcu 3', funkcjonujący jako nie o ujemnej polarności i kodujący białko nukleokapsydu, natomiast fragment położony przy końcu 5' jest nicią o dodatniej polarności i pełni funkcję mRNA w syntezie glikoprotein wirusowych. Duży segment L (ang. *large*) składa się z fragmentu RNA położonego przy końcu 3', charakteryzującego się ujemną polarnością i kodującego polimerazę wirusową. Fragment przy końcu 5' stanowi nie o dodatniej polarności, kodującą regulatorowe białko wiążące się z RNA. Replikacja ma miejsce w cytoplazmie, a pączkowanie w błonie plazmatycznej zakażonych komórek. Na tym etapie rybosomy komórkowe są prawdopodobnie wcielane losowo do pączkującego wirionu.

Masa cząsteczkowa kwasu nukleinowego wynosi ok. $2,2-2,8 \times 10^6$, co stanowi 2% suchej masy wirionu. Białka wirionów składające się z czterech polipeptydów, w tym dwóch glikozylowanych, stanowią 70% wirionu, lipidy natomiast 20%.

Arenawirusy wrażliwe są na większe odchylenia pH – poniżej 5,5 lub powyżej 8,5, jak również działanie eteru i dezoksycholanu. Pod wpływem 0,5% formaliny ulegają inaktywacji w ciągu doby w temperaturze pokojowej, natomiast podwyższenie temperatury do 56°C inaktywuje je po 20 minutach. Zliofilizowane i przechowywane w temperaturze zamrożenia zachowują swoją aktywność przez wiele lat [4, 5, 6].

Wykazano, iż wirusy te mają wiele różnych antygenów, część z nich odpowiada za wiązanie przeciwciał neutralizujących, w tym także reakcje krzyżowe. Tworzą one dwie grupy serologiczne: do pierwszej grupy LCM-Lassa należą między innymi wirusy LCM i Lassa natomiast do drugiej grupy Tacaribe wirusy: Junin, Tacaribe, Machupo. U niektórych arenawirusów, np. u LCM, na powierzchni obecne są epitopy cytotoksycznych limfocytów T. Obecność hemaglutyniny nie została potwierdzona.

Wirus limfocytarne zapalenia opon i spłotów naczyńiówkowych wykazuje właściwości typowe dla arenawirusów. Replikuje się w komórkach błony chorioalantoidalnej zarodka kurzego, w hodowlach komórkowych z zarodków kurzych, mysich, w hodowli komórek nerki małpiej, w ustalonej linii komórek L. Na ogół nie wywołuje zmian cytopatycz-

nych w hodowlach komórkowych. W hodowli komórek Vero wywołuje zmienny efekt cytopatyczny z wtrętami cytoplazmatycznymi. Wirus przekazywany jest u drobnych gryzoni pionowo, co prowadzi do wytworzenia tolerancji immunologicznej. Przy zakażeniu poziomym u zwierząt rozwijają się również inne formy odpowiedzi immunologicznej [4].

Epidemiologia

Rezerwuarem LCMV są drobne gryzonie (zarówno dzikie, jak i domowe) takie jak myszy, szczury, chomiki, świnki morskie. Wirus wydalany jest z moczem, śliną i odchodami zakażonych zwierząt [7]. Człowiek jest przypadkowym gospodarzem, zaraża się drogą pokarmową – spożywając jedzenie – lub oddechową, wdychając pył zanieczyszczony wydzielinami lub odchodami gryzoni. LCMV przenika przez błonę śluzową górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego, a następnie drogą krwi dostaje się do mózgu i innych narządów [4]. Do zakażenia może także dojść poprzez kontakt z krwią zainfekowanego gryzonia, np. przez zranioną skórę lub w wyniku ugryzienia [7]. Również pracownicy laboratoriów, mający kontakt z gryzoniami, znajdują się w grupie wysokiego ryzyka zarażenia wirusem [2]. Arenawirusy wywołują stan przewlekłego nosicielstwa u ich naturalnych gospodarzy, a przenikanie wirusów przez łożysko sprzyja szerzeniu się zakażeń.

Głównym gospodarzem LCMV jest powszechnie występująca mysz domowa *Mus musculus*. Infekcje w populacjach myszy domowej mogą zmieniać się, zależnie od warunków geograficznych. Według badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych około 5% myszy przez cały okres życia jest nosicielami wirusa [8]. Zakażenia człowieka od gryzoni, takich jak np. mysz domowa, często wynikają z warunków mieszkaniowych – stanu mieszkań, ich usytuowania i warunków otoczenia. Zainfekowane myszy mogą wydalac wirusa przez całe życie, nie wykazując przy tym objawów chorobowych. Inne gryzonie, jak chomiki, świnki morskie, nie są naturalnym rezerwuarem wirusa, mogą jednak ulec zakażeniu od myszy domowych, w sklepach zoologicznych bądź ze środowiska, w którym krąży wirus.

Objawy kliniczne

Zakażenia wirusem LCM zwykle przebiegają bez objawów uszkodzenia mózgu i opon mózgowych, dając zespół objawów grypopodobnych. Pierwsze objawy chorobowe występują między pierwszym a drugim tygodniem po ekspozycji na wirusa, po których następuje dwufazowa choroba gorączkowa. W początkowej fazie, która może trwać do tygodnia, obserwuje się powszechnie znane objawy takie jak: gorączka, brak apetytu, bóle głowy, mięśni, złe samopoczucie, nudności, wymioty. Do mniej rozpowszechnionych objawów zaliczamy ból gardła, kaszel, bóle stawów, klatki piersiowej i ślinianek przyusznych, anoreksję. Po tym etapie choroba najczęściej mija, jednak u niektórych pacjentów zakażenie może rozwijać się dalej. Nadejście drugiej fazy choroby poprzedzone jest kilkudniowym okresem poprawy samopoczucia, ustępują objawy chorobowe, po czym dochodzi do ponownego podwyższenia ciepłoty ciała, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Czasem brak jest okresu remisji i jedna faza choroby przechodzi bezpośrednio w drugą. W pierwszej fazie choroby w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się zmiany patologiczne takie jak leukopenia (obniżenie liczby leukocytów we krwi obwodowej) i trombocytopenia (małopłytkowość, zmniejszenie liczby

płytek krwi poniżej normy fizjologicznej). Możliwe jest także nieznaczne podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych w surowicy. W drugiej fazie obserwuje się podwyższenie poziomu głównie białek i leukocytów [8]. Eksperymentalne badania sugerują, że replikacja wirusa u ludzi zachodzi w węzłach chłonnych wnekowych i płucach w wyniku zakażenia drogą kropelkową. Następnie wirus rozprzestrzenia się do kolejnych narządów: wątroby, śledziony, serca i opon mózgowo-rdzeniowych. Duże ilości antygeny wirusowe są wykrywane w autopsyjnych próbkach śledziony, szpiku kostnego i trzewi [6]. Obserwuje się również stany zapalne w naczyniach i nerkach jako następstwo działania kompleksów immunologicznych. Wyniki doświadczalne wskazują na rolę wirusa LCM w patologii grasicy [4].

Infekcja wirusem LCM w czasie ciąży

Transmisja wirusa z człowieka na człowieka nie została do tej pory odnotowana, z wyjątkiem możliwości przeniesienia wirusa od zainfekowanej matki do płodu. Zarażenie wirusem w czasie ciąży może prowadzić do samoistnych poronień, rozwoju wad wrodzonych takich jak: wodogłowie, zapalenie siatkówki i naczyńiówki, ślepotę, opóźnienie rozwoju umysłowego. Nie wiadomo, jak często dochodzi do rozwoju wymienionych wad rozwojowych spowodowanych zakażeniem LCMV, ponieważ matki często mają łagodne objawy choroby lub przechodzą infekcje bezobjawowo. Ponadto dzieci nie mają wykonywanych badań na obecność wirusa. Nie jest również dokładnie znany na świecie odsetek noworodków, u których może dojść do upośledzeń w wyniku zakażenia matki LCMV w trakcie trwania ciąży. Kobiety będące w ciąży lub ją planujące powinny zaniechać kontaktów z gryzoniami i ich wydaliniami. Infekcje przebyte w przeszłości nie stanowią zagrożenia dla obecnej lub przyszłych ciąż [8].

Według badań prowadzonych w USA przez Wright i wsp. wrodzone zakażenie LCMV często nie jest rozpoznawane. Mylnie także jest diagnozowane jako infekcja cytomegalowirusem bądź *Toxoplasma gondii*, gdyż obie jednostki chorobowe dają podobny przebieg objawów chorobowych jak w przypadku zarażenia LCMV. Według doniesień amerykańskiej literatury medycznej – od 1955 roku do 1996 odnotowano 26 potwierdzonych przypadków wrodzonej infekcji wirusem LCM. Najczęściej występującymi objawami były mała- i wielkogłowie oraz wady wzroku. 88% zarażonych, czyli 21 noworodków, miało zapalenie siatkówki i naczyńiówki, 43% (10 noworodków) wielkogłowie, 13% (3 noworodki) małogłowie. Wodogłowie i zwapnienie wewnątrzczaszkowe zostały potwierdzone w pięciu przypadkach poprzez wykonanie badania tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego. 9 noworodków zmarło (35%), natomiast 10 (63%) z 16 potwierdzonych przypadków noworodków, które przeżyły, wykazywało liczne zmiany neurologiczne prowadzące między innymi do utraty wzroku, zaburzeń widzenia, opóźnienia rozwoju umysłowego. Połowa matek badanych dzieci zgłosiła występowanie objawów chorobowych charakterystycznych dla infekcji LCMV, a 25% matek potwierdziło kontakt z gryzoniami w czasie ciąży [9].

Transmisja wirusa poprzez transplantacje narządów

Ostatnie doniesienia wskazały także inną możliwą drogę zakażenia, jaką jest transplantacja organów od osób zakażonych wirusem. W USA w grudniu 2003 i kwietniu 2005 roku zaobserwowano w dwóch grupach pacjentów będących po przeszczepie narządów podobne objawy chorobowe. Spo-

śród ośmiu biorców, siedmiu zmarło między 9 a 76 dniem po transplantacji narządów. W celu określenia przyczyny zgonów wykonano szereg badań diagnostycznych. Testy laboratoryjne potwierdziły obecność LCMV u wszystkich biorców z wyjątkiem jednego. Nie stwierdzono natomiast obecności wirusa LCM u dawców narządów. W przypadku grupy badanej w 2005 roku w wyniku przeprowadzonego dochodzenia epidemiologicznego wykazano, że dawca miał kontakt z chomikiem zainfekowanym LCMV i w ten sposób stał się źródłem zakażenia. Za pomocą metod genetycznych wykazano, że był to ten sam wirus, który został wykryty u biorców organów. Wykonane zostały również badania serologiczne na obecność wirusa u pozostałych gryzoni sprzedawanych w sklepie zoologicznym, z którego pochodził zarażony chomik. Pozwoliły one zidentyfikować kolejne trzy przypadki zwierząt (dwa chomiki, jedna świnka morska) będących nosicielami wirusa. Pacjent, który przeżył, miał podawaną rybawirinę, obniżono także poziom podawanych mu leków immunosupresyjnych [10]. Podobny przypadek odnotowano w Massachusetts w 2008 roku, gdzie udowodniono transmisję wirusa poprzez organy przeznaczone do transplantacji. Pacjenci będący biorcami nerek pochodzących od jednego dawcy zmarli kilka tygodni po przeszczepie. Jak wykazały specjalistyczne badania, dawca narządów był źródłem infekcji LCMV. W wyniku przeprowadzonej operacji wirus przeniesiony do organizmu biorców wraz z zainfekowanymi narządami wywołał ostre objawy chorobowe a następnie zgon [11].

Infekcje LCMV odnotowano w Europie, Ameryce Północnej i Południowej, Australii, Japonii. Mogą one jednak pojawić się wszędzie tam, gdzie stwierdzono obecność gryzoni będących nosicielami wirusa limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Wielokrotne badania serologiczne prowadzone na terenach zurbanizowanych ukazują powszechne występowanie infekcji wirusem LCM wśród ludzi. Według amerykańskich naukowców około 5% (0,7-4,7%) populacji dorosłych jest seropozytywna. Liczba przypadków osób zakażonych w danej populacji jest większa w uboższych grupach społecznych i na terenach wiejskich, co wynikać może ze zwiększonych kontaktów z gryzoniami.

Diagnostyka wirusologiczna

W diagnostyce laboratoryjnej zakażeń LCM u ludzi, w celu wykrycia immunoglobulin G i immunoglobulin M, wykorzystuje się metody immunofluorescencyjne, immunoenzymatyczne (testy ELISA Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), odczyn wiązania dopełniacza (OWD), odczyn neutralizacji. Diagnostyka wirusologiczna opiera się również na izolacji wirusa. Arenawirusy można wyizolować z moczu, krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego i narządów zakażonych. OWD pozwala na wykrycie przeciwciał u ludzi już po tygodniu od zachorowania. Przyrost przeciwciał w tym odczynie występuje w okresie pierwszych 4 tygodni, a zanikanie po upływie 6 miesięcy. W odczynie neutralizacji przeciwciała pojawiają się po 6-10 tygodniach od wystąpienia objawów chorobowych. Wynik dodatni świadczy więc o aktualnym lub niedawno przeżytym zakażeniu, dłuższe utrzymywanie się wyniku dodatniego bywa również w odczynie wiązania dopełniacza [3, 4]. U większości chorych, u których rozwinęło się zapalenie opon mózgowo rdzeniowych i mózgu, dochodzi do całkowitego wyleczenia, jednak, jak w każdej infekcji centralnego układu nerwowego, możliwe są nieodwracalne zmiany neurologiczne. Śmiertelność wynosi mniej niż 1%.

Leczenie

Leczenie jest objawowe. W niektórych przypadkach w warunkach *in vitro* przeciw arenawirusom stosowana jest rybawiryna. Nie ma jednak wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność rybawiryny w leczeniu ludzi, aby móc wprowadzić ten lek do rutynowego stosowania. Wczesne i dożylnie podawanie rybawiryny wskazane dla osiągnięcia maksymalnej skuteczności leczenia może wywoływać poważne skutki uboczne. Stosowanie rybawiryny w czasie ciąży nie jest zalecane. Niektóre źródła wskazują, iż może ona mieć działanie teratogenne. W niektórych okolicznościach rozważane jest także stosowanie leków redukujących stan zapalny [12].

Zapobieganie zakażeniom

Zakażeniom można zapobiec poprzez ograniczenie kontaktów z gryzoniami. Najwyższa liczba infekcji jest odnotowywana w okresie jesienno zimowym, gdy myszy poszukują schronienia na zimę i przedostają się do gospodarstw domowych. Dlatego tak ważne jest, aby nie dopuszczać do przedostawania się gryzoni do pomieszczeń mieszkalnych, stosować pułapki, w celu eliminacji obecnych w domostwach gryzoni, oraz dbać o utrzymanie czystości domu. Polecane są typowe pułapki na myszy, a także urządzenia nowej technologii – emitujące ultradźwięki odstrasżające gryzonie. W przypadku posiadania gryzoni (jako zwierząt domowych) należy przestrzegać kilku podstawowych zasad:

- Myć ręce wodą z mydłem po każdym kontakcie z gryzoniem.
- Utrzymywać klatki ze zwierzętami w czystości, często zmieniając ściółkę.
- Czyścić klatki w przewiewnym pomieszczeniu, najlepiej na zewnątrz.
- Dokładnie myć ręce po czyszczeniu klatki z odchodów i wymianie ściółki.
- Nie całować, nie zbliżać zwierząt do twarzy.
- Zapobiegać kontaktom gryzoni domowych z dziko żyjącymi.

Właściciele gryzoni, którzy nie chcą dłużej trzymać zwierząt w domu, powinni skonsultować się z lekarzem weterynarii, w żadnym wypadku nie powinni wypuszczać zwierzęcia na wolność z wiadomych humanitarnych, prawnych i ekologicznych przyczyn.

DYSKUSJA

Od 1960 roku w Stanach Zjednoczonych odnotowano trzy epidemie wirusa limfocytarne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, w czasie których zarażonych było przynajmniej 236 osób. Przypadki te powiązane były z zarażeniami od chomików syryjskich – zarówno zwierząt laboratoryjnych, jak i domowych [13]. W latach 1986-1988 badania na obecność przeciwciał anty LCMV w surowicy ludzkiej prowadził Childs i współpracownicy. Wyniki wskazują, że wśród 1149 przebadanych pacjentów kliniki w Baltimore u 54 (4.7%) wykryto przeciwciała anty-LCMV. Występowanie przeciwciał wzrastało wraz z wiekiem. W tym czasie prowadzone były także badania na obecność anty LCMV u myszy z terenów miejskich Baltimore. Złapano i przebadano 480 myszy (*Mus musculus*). W sumie 9% myszy było LCMV – dodatnich, z czego najwyższy współczynnik zakażeń odnotowano wśród skupisk myszy w najstarszych

częściach miasta, blisko bloków mieszkalnych i gospodarstw domowych [14].

W Turcji w kwietniu 2004 roku przeprowadzono doświadczenie na gryzoniach, mające na celu stwierdzenie obecności przeciwciał dla wirusów: *Lymphocytic choriomeningitis* (LCMV), *Puumala* i *Saaremaa* (PUUV/SAAV) z rodziny bunyawirusów oraz *Cowpox* (CPXV) z rodziny poxwirusów u gryzoni. Doświadczenie przeprowadzono na terenach wiejskich trzech prowincji tureckich. Polegało ono na złapaniu gryzoni (330 sztuk) w specjalnie przygotowane pułapki, a następnie zbadaniu w kierunku obecności przeciwciał przeciwko wymienionym wirusom za pomocą testów IFA (immunofluorescencji pośredniej). Stwierdzono, iż wirus LCMV obecny był u gryzoni z wszystkich badanych rejonów, dodatnich prób było osiem (2,4% zbadanych gryzoni). Według badań prowadzonych w Europie przez Ackermanna i Lledo, od 3,6% do 11,7% populacji myszy *M. musculus* wykazuje obecność przeciwciał anty-LCMV. Poza Europą, według Morita i Childsa, współczynnik ten waha się w granicach od 2,5% do 9% [15].

Infekcje wirusami z rodziny arenawirusów, w tym LCMV, mogą współistnieć z zarażeniami hantawirusami, ponieważ do zarażenia dochodzi w ten sam sposób. Współwystępowanie zarażeń wirusami z tych dwóch rodzin badań Fulhorst u osób narażonych zawodowo na kontakt z gryzoniami w północnej Ameryce. Spośród 757 przebadanych osób mających kontakt z gryzoniami u 4 wykazano obecność przeciwciał przeciw wirusowi Sin Nombre (hantawirus), natomiast przeciw arenawirusom tylko u 2 osób (1 osoba przeciw wirusowi Guanarito i 1 przeciw Arroyo). Przeciwciała anty-LCMV nie zostały wykryte. Autor wyjaśnia, że możliwość zarażenia hantawirusami i arenawirusami była niska być może ze względu na małą zakaźność tych wirusów jak i dlatego, że niektóre z tych wirusów występują tylko i wyłącznie na ściśle określonych terenach geograficznych w organizmach tylko niektórych gryzoni. Dla przykładu podaje występowanie Black Creek Canal wirusa i Tamiami wirusa tylko na obszarze południowej Florydy [16].

Badania Tagliapietra potwierdziły obecność przeciwciał anty-LCMV u 6,8% przebadanych dziko żyjących gryzoni (*Apodemus flavicollis*, *Myodes glareolus* i *Microtus arvalis*) na terenie północnych Włoch w prowincji Trento. Naukowcy w latach 2000-2006 podjęli próbę monitoringu infekcji LCMV wśród myszy *Apodemus flavicollis*. Wyniki ukazały pozytywną korelację pomiędzy występowaniem infekcji a zagęszczeniem w populacji gryzoni. Wraz ze wzrostem zagęszczenia osobników poziom przeciwciał w populacji był wyższy. Odnotowano także zależność między wagą i płcią osobników a obecnością przeciwciał, co sugeruje horyzontalną transmisję wirusa pośród cięższych osobników męskich, która zdarza się w wyniku toczonych przez samców walk [17].

Dobec wraz ze współpracownikami przebadał 425 zdrowych mieszkańców chorwackiej wyspy Vir położonej w północnej Dalmacji, zarówno kobiety (240 osób), jak i mężczyźni (185 osób). Ludność tej wyspy została wybrana do badań ze względu na endemiczne występowanie w tym regionie tyfusu plamistego szczurzego, zoonozy przenoszonej na człowieka przez gryzonie – myszy, szczury, na których pasożytują zakażone riketsjami pchły. W ten sposób próbowano także określić możliwość krążenia wirusa LCMV w środowisku endemicznym dla innej jednostki chorobowej przenoszonej również przez gryzonie. Za pomocą metody immunofluorescencji pośredniej (IFA) wykryto przeciwciała przeciw wirusowi limfocytarne zapalenia opon mózgowych u 36%

przebadanych (155 osób z 425) i u 13% (54 osoby z 425) po wykonaniu odczynu wiązania dopełniacza (OWD). Nie zauważono specyficznych zależności między wiekiem i płcią badanych a obecnością przeciwciał. Badania dowiodły, iż mieszkańcy tych terenów są stale narażeni na infekcje, jak i częste reinfekcje spowodowane permanentnym kontaktem z wirusem. Wyniki te są pierwszym dowodem endemicznego występowania LCMV w Chorwacji. Region ten jest jednym z niewielu na świecie, gdzie odnotowano tak wysoką liczbę infekcji w danej populacji [18].

Szczególną grupę osób narażonych na infekcje wirusem LCM, obok pracowników laboratoriów i sklepów zoologicznych, stanowią także osoby mające stały, kontakt zarówno bezpośredni, jak i pośredni z dzikimi gryzoniami obecnymi na terenach zalesionych. Moll van Charante wykonywał badania wśród pracowników holenderskich parków narodowych i innych terenów leśnych w kierunku następujących jednostek chorobowych: TBE – kleszczowego zapalenia mózgu, HFRS – gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym, LCM – limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, LB – boreliozę z Lyme. Obecność przeciwciał w kierunku LCM spośród 151 przebadanych pracowników wykazały trzy osoby (3%) [19].

Zakażenia ośrodkowego układu nerwowego stanowią istotny problemem ze względu na możliwość ciężkiego przebiegu choroby, problemy diagnostyczne i terapeutyczne, jak również prawdopodobieństwo trwałego uszkodzenia funkcji układu nerwowego [20].

Badania w kierunku LCM surowic pochodzących od chorych z przypadków neuroinfekcji, głównie limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych prowadziła w Polsce w latach 1973-1975 – Taytsch-Kapulkin. Badaniami objęto wybrane tereny i niewielką liczbę chorych. Surowice pozyskano z pracowni wirusologicznych Wojewódzkich Stacji Sanitarnej Epidemiologicznych w Białymstoku, Bydgoszczy, Gdańsku, Łodzi i Warszawie. Ogółem przebadano 1795 surowic z różnych przypadków neuroinfekcji, z czego uzyskano 75 wyników dodatnich stanowiących 4,1%. Najwyższy odsetek dodatnich wyników serologicznych odnotowano w Białymstoku (14,8%), co mogło być związane z nosicielstwem myszy na tym terenie. Badania były prowadzone metodą odczynu wiązania dopełniacza. Mały odsetek dodatnich wyników na niektórych obszarach mógł nie ukazywać faktycznej liczby zachorowań wywołanych przez LCMV, bowiem znaczna część zakażeń jest błędnie rozpoznawana ze względu na niecharakterystyczny przebieg choroby [21].

Piekarska i współpracownicy próbowali przeprowadzić ocenę etiologii i przebiegu limfocytowych zapaleń opon mózgowych (*lzom*) w grupie dorosłych chorych leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych UM w Łodzi. Spośród 77 chorych u 48 (62,3%) nie ustalono czynnika etiologicznego choroby. Wśród pacjentów z ustaloną etiologią największą grupę stanowiły osoby z zapaleniem opon mózgowym na tle bakteryjnym (20,7%) i wirusowym (16,8%). Stwierdzono występowanie *lzom* najczęściej w miesiącach letnich wśród młodych dorosłych. Nie zauważono istotnych różnic w częstości zachorowań między kobietami a mężczyznami. Wysoki odsetek przypadków o nieustalonej etiologii choroby był najprawdopodobniej spowodowany stwierdzeniem łagodnego przebiegu limfocytoowego zapalenia opon mózgowych i mózgu (*lzom*), które ustępowało samoistnie. Autorzy zwrócili uwagę na problem nieustalonej etiologii *lzom*, a tym samym kwestię braku oceny sytuacji epidemiologicznej w Polsce [22].

W 2005 roku w Polsce odnotowano 1469 neuroinfekcji o etiologii wirusowej. Najwyższą liczbę przypadków zarejestrowano w województwach: podlaskim i podkarpackim, natomiast najniższą w łódzkim. Spośród wirusowych zapaleń mózgu innych niż przenoszone przez kleszcze, tylko w 20% przypadków określono czynnik etiologiczny. Wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych rozpoznawane są głównie na podstawie objawów klinicznych i badania ogólnego płynu mózgowo-rdzeniowego. Potwierdzenia wirusologiczne wymagają kosztownych badań, dlatego też dotyczą one tylko pojedynczych przypadków [23].

PODSUMOWANIE

W związku z brakiem wyraźnych objawów chorobowych nie podejmuje się odpowiednich działań adekwatnych do stopnia zagrożenia. Zignorowanie zakażenia i niepodjęcie leczenia może prowadzić do zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Brak jest dostatecznych danych statystycznych odnośnie do zarejestrowanych przypadków chorobowych. Wskazane jest podjęcie dalszych badań mających na celu zwiększenie rozpoznawalności choroby.

PIŚMIENICTWO

- Peters CJ. Lymphocytic Choriomeningitis Virus-An Old Enemy up to New Tricks. *NEJM*. 2006; 354(21): 2208-2211.
- Mets M B, Barton LL, Khan AS, Książek TG. Lymphocytic choriomeningitis Virus: An Underdiagnosed Cause of Congenital Chorioretinitis. *AJO*. 2000; 130(2): 209-215.
- <http://emedicine.medscape.com/article/973018-overview>.
- Kańtoch M. Wirusologia lekarska. Warszawa: PZWL; 1998.
- Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM. Mikrobiologia lekarska. Warszawa: PZWL; 2007.
- Collier L, Oxford J. Wirusologia Podręcznik dla studentów medycyny, stomatologii i mikrobiologii, Wyd. 2 Warszawa: PZWL; 2001.
- <http://www.cdc.gov/ncbddd/bd/documents/LCMVQA.pdf>.
- http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/Fact_Sheets/Lymphocytic_Choriomeningitis_Fact_Sheet.pdf.
- Wright R, Johnson D, Neumann M, Książek TG, Rollin P, Keech RV, i wsp. Congenital Lymphocytic Choriomeningitis Virus Syndrome: A Disease That Mimics Congenital Toxoplasmosis or Cytomegalovirus Infection, *Pediatrics*. 1997; 100(1).
- Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ, Kotton CN, Srinivasan A, Marty FM, Comer JA, i wsp. Transmission of Lymphocytic Choriomeningitis Virus by Organ Transplantation. *NEJM*. 2006; 354(21): 2235-2249.
- <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5729a3.htm>.
- Jamieson DJ, Kourtis AP, Bell M, Rasmussen SA. Lymphocytic choriomeningitis: an emerging obstetric pathogen. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194(6): 1532-1536.
- Gregg MB. Recent outbreaks of lymphocytic choriomeningitis in the United States of America. *Bull World Health Organ*. 1975; 52(4-6): 547-553.
- Childs JE, Glass GE, Korch W, Książek TG, Leduc JW. Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection and House Mouse (*Mus Musculus*) Distribution in Urban Baltimore. *Am J Trop Med Hyg*. 1992; 47(1): 27-34.
- Laakkonen J, Kallio-Kokko H, Öktem MA, Blasdel K, Plyusnina A, Niemimaa J, Karataş A, Plyusnin A, Vaheri A, Henttonen H. Serological Survey for Viral Pathogens in Turkish Rodents. *JWD*. 2006; 42(3): 672-678.
- Fulhorst CF, Milazzo ML, Armstrong LR, Childs JE, Rollin PE, Khabbaz R, i wsp. Hantavirus and Arenavirus Antibodies in Persons with Occupational Rodent Exposure, North America. *EIDJ*. 2007; 13(4): 532-538.
- Tagliapietra V, Rosà R, Hauffe HC, Laakkonen J, Voutilainen L, Vapalahti O, i wsp. Spatial and temporal dynamics of lymphocytic choriomeningitis virus in wild rodent, northern Italy. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(7): 1019-1025.

18. Dobec M, Dzelalija B, Punda-Polic V, Zoric I. High prevalence of antibodies to lymphocytic choriomeningitis virus in murine typhus endemic region in Croatia. *J Med Virol.* 2006; 78(12): 1643-1647.
19. Moll van Charante AW, Groen J, Osterhaus ADME. Risk of infections transmitted by arthropods and rodents in forestry workers, Brief Report. *Eur J Epidemiol.* 1994; 10: 349-351.
20. Fiszer U. Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. *Prz Lek.* 2004; 9(69): 36-42.
21. Taytsch-Kapulkin FZ. Ocena roli etiologicznej wirusa *choriomeningitis* w neuroinfekcjach w Polsce. *Przeł Epidemiol.* 1976; XXX(4): 507-510
22. Piekarska A, Zboińska J, Szymczak W. Ocena diagnozowania etiologii limfocytowych zapaleń opon mózgowych i mózgu u dorosłych w materiale własnym. *Przeł Epidemiol.* 2003; 57: 439-447.
23. Stefanoff P, Rosińska M. Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenia mózgu w 2005 roku, *Przeł Epidemiol.* 2007; 61: 225-234.

Inflammation of the choroid plexus and meninges, LCM (*Lymphocytic choriomeningitis*)

■ Abstract

LCM virus belongs to the family *Arenaviridae* and occurs worldwide. Its reservoirs are small rodents such as mice, rats, hamsters. Humans become infected mainly by inhalation – and therefore the most effective – through dust which contains viruses excreted by apparently healthy, small rodents, or ingestion – eating food contaminated with rodent excreta. The virus penetrates through the mucosa of the upper respiratory tract and gastrointestinal tract and enters the blood, then penetrates through to the brain and other organs. LCM virus infection can lead to inflammation of the choroid plexus and meninges. Infections occur in almost all countries, mostly in the temperate climate, often in spring and autumn. Infection may occur without signs of meninges and brain failure, giving a flu-like syndrome. The article presents basic information about the recognition and threats caused by infection with the LCM virus

■ Key words

LCM virus, human health

