Besnota a lymfocytová choriomeningitída: klinická manifestácia, profylaxia a liečba

RNDr. Ingeborg Režuchová, PhD.¹, Mgr. Lucia Turianová¹, RNDr. Katarína Lopusná, PhD.¹, doc. RNDr. Peter Kabát, CSc.^{1,2}

¹Virologický ústav, Biomedicínske centrum, Slovenská akadémia vied, Bratislava

²Katedra mikrobiológie a virológie, Prírodovedecká fakulta UK, Bratislava

Nervová sústava je najkomplikovanejšou sústavou nášho organizmu a každé jej poškodenie zanecháva celoživotné následky. Rovnako ako je v neustálom vývoji veda a výskum, vyvíjajú sa aj vírusy. Ich vlastnosti a mechanizmy sa menia a prispôbujú prostrediu, v ktorom sa nachádzajú. Z toho dôvodu je nevyhnutné študovať molekulárne vlastnosti vírusov, spôsoby, akými sa vyhýbajú imunitnej odpovedi a možnosti terapie a profylaxie. Cieľom nášho článku je podať komplexný prehľad o dvoch neuropatogénnych vírusoch rozšírených takmer po celom svete, víruse besnoty a víruse lymfocytovej choriomeningitídy a ich patogenéze, liečbe a profylaxii.

Kľúčové slová: CNS, encefalitída, vírus besnoty, rabies, vírus lymfocytovej choriomeningitídy, antivírusová terapia.

Rabies and lymphocytic choriomeningitis: clinical manifestation, prophylaxis and therapy

The nervous system is the most complicated system of our body and any damage leads to lifelong consequences. As well as the tireless development of science and research, evolve viruses too. Their properties and mechanisms of change adapt to the environment, in which they are located. Therefore, it is necessary to study the molecular properties of the viruses, the way they avoid the immune response, and the therapy and prophylaxis. The aim of this work is to give a comprehensive picture of two neuropathogenic viruses extended almost all over the world, rabies virus and lymphocytic choriomeningitis virus, including their pathogenesis, treatment and prophylaxis.

Key words: CNS, encephalitis, rabies virus, lymphocytic choriomeningitis virus, antiviral therapy.

Vírus besnoty

Vírus besnoty je vysoko neurotropný vírus spôsobujúci encefalitídu a meningoencefalitídu ľudí a zvierat. Besnota, ktorú vírus spôsobuje, je jednou zo zoonóz najčastejšie spôsobujúcich smrť človeka. Prvé zmienky o nej sú už z obdobia 2300 pred naším letopočtom (Rabies portal of the World Organisation for Animal Health; Plotkin et al., 2012). Vírus besnoty je, spolu s ďalšími 14 vírusmi, zaradený do rodu *Lyssavirus* čeľade *Rhabdoviridae* (Guller et al., 2011).

Vírusy rodu *Lyssavirus* sú rozšírené na všetkých kontinentoch s výnimkou Antarktídy (Stein et al., 2010). Besnota je fatálne, po rozvinutí príznakov, neliečiteľné ochorenie. Ročne na ňu umiera takmer 50 000 ľudí, a to predovšetkým v rozvojo-

vých krajinách Afriky a Ázie (najmä India) (Suja et al., 2011). Donedávna bolo Slovensko považované za krajinu bez výskytu besnoty, avšak od januára 2013, po šiestich rokoch od posledného prípadu, bolo v okolí Bardejova zaznamenaných až sedem nových prípadov tohto ochorenia (4 líšky, 1 kuna a 2 psy) (Štátna veterinárna a potravinová správa Slovenskej republiky). Česká republika je oficiálne od roku 2004 vyhlásená za krajinu bez výskytu besnoty (Rabies portal of the World Organisation for Animal Health).

Vírus besnoty je charakteristický svojou ekologickou asociáciou s určitými druhmi cicavcov, ktoré vystupujú ako vektory pri prenose vírusu na človeka. Až 99% prípadov nákazy u človeka spôsobuje vírus besnoty prenášaný po pohry-

znutí infikovaným psom (*Canis lupus familiaris*) (Bourhy et al., 2008). Z divo žijúcich európskych hostiteľov prenášajú vírus besnoty hlavne vlky, líšky, krysy, chrčky, tchory, veveričky, domáce mačky, králiky, hovädzí dobytok. V poslednom období sú za najvýznamnejšie vektory považované hlavne netopiere (Rajčiči et al., 2006). V rokoch 1977–2010 bolo v Európe hlásených 959 prípadov besnoty spôsobenej pohryznutím netopierom (Schatz et al., 2013). Vírus besnoty prenášaný netopiermi je vysokoinfekčný, v mieste pohryznutia sa rozmnožuje rýchlejšie, ako vírus besnoty prenášaný karnivormi. Vírus besnoty môže byť vzácnne prenesený aj transplantáciou orgánov, najčastejšie zaznamenané prípady sú po transplantácii rohovky (Consales et Bolazn, 2007). V niektorých

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: RNDr. Ingeborg Režuchová, PhD., viruorav@savba.sk
Virologický ústav, Biomedicínske centrum, Slovenská akadémia vied
Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(1): 184–187
Článok prijat redakci: 16. 4. 2015
Článok prijat k publikácii: 15. 10. 2015

prípadoch bol dokázaný prenos vírusu cez tráviaci trakt po požití infikovaného mäsa alebo priamym kontaktom vírusu s poškodenou sliznicou, napríklad pri poranení pokožky. Vo vzácných prípadoch je možný aj prenos vírusu aerosólom v laboratóriu alebo v jaskyniach s vysokou koncentráciou výskytu netopierov (Dietzschold et al., 2008). Výnimočne môže dôjsť k nákaze po preniknutí infekčného materiálu do spojovkového vaku, respektíve do rohovky (laboratórna infekcia) (Rajčáni et Čiampor, 2006).

Priebeh neuroinfekcie a klinický obraz

Pri prirodzenej infekcii podkožia a svalov, kam sa vírus obvykle dostáva po poranení alebo pohryznutí chorým zvieratom, dochádza k jeho replikácii v bráne vstupu (Rajčáni et Čiampor, 2006). Vírus sa však môže do CNS šíriť aj priamo, axonálnym transportom, bez predchošej replikácie v mieste inokulácie. Napríklad, pri infekcii rohovky sa vírus šíri priamo pozdĺž zrakového nervu do mozgu. Príkladom neprirodzenej cesty vstupu vírusu besnoty do organizmu je vdýchnutie kontaminovaného aerosólu, po ktorom sa vírus najskôr replikuje v čuchovom neuroepiteli a následne je transportovaný pozdĺž axónov priamo do mozgu (Scheld et al., 2004).

Vírus besnoty je klasickým príkladom neurotropných agens, šíriacich sa pozdĺž axónov obojsmerne, centripetálne aj centrifugálne (Rajčáni et Čiampor, 2006). Rýchlosť axonálneho transportu môže byť až 3 mm/h (Tsiang, 1979). Počas transportu do CNS sa vírus viaže prostredníctvom G-glykoproteínu, ktorý tvorí povrchové hroty vírusovej častice (spikes), na acetylcholinové receptory motorických platničiek a neuromuskulárnych spojov v priečne pruhovanom svalstve. Okrem interakcie s acetylcholinovými receptormi nervových zakončení sa vírus besnoty môže viazať aj na voľné nervové zakončenia v koži, v rohovke, v slinných žľazách (Rajčáni et Čiampor, 2006). V mieche a mozgu spôsobuje vírus besnoty encefalomyelitídu (Jackson, 2003; Jackson, 2013). V tejto fáze sa môže vyskytnúť sporadická neurónofágia a nekróza neurónov. Vírus sa replikuje prevažne v mieche, v bunkách spinálnych ganglií, limbickom systéme, hipokampe a v mozgovom kmeni, mozočku a moste (Scheld et al., 2004). Následne sa šíri centrifugálnym transportom z CNS pozdĺž periférnych nervov a spôsobuje infekciu slinných žliaz, kože, srdca, pľúc, tráviaceho traktu, až sa nakoniec rozšíri do všetkých inervovaných orgánov

(Jackson, 2003; Jackson, 2013). Podobným spôsobom sa vírus šíri aj do rohovky, kde sa dá ochorenie diagnostikovať u podozrivých odchytých zvierat (Rajčáni et Čiampor, 2006).

Inkubačná lehota trvá obvykle 20–90 dní, niekedy 1–6 rokov, dokonca výnimočne aj dlhšie. Jej dĺžka je závislá od miesta vstupu vírusu, množstva preneseného infekčného agens a skrakuje sa, ak je miesto vstupu lokalizované bližšie k CNS, napríklad na krku alebo hlave (Consales et Bolazn, 2007; Jackson, 2003). Ochorenie prebieha v troch štádiách. Prvé, prodromálne štádium, trvá 2–10 dní. Symptómy sú nespecifické: horúčka, malátnosť, bolesť hlavy, nevoľnosť, bolesť hrdla a zápaly horných dýchacích ciest, úzkosť, podráždenosť, niekedy tiež citlivosť na vietor, silné svetlo a hluk. Výraznejšie sú ďalšie príznaky ako nadmerná citlivosť na bolesť, teplo, zimu, neprirodzene rozšírené očné zrenice, zmätenosť, zmeny správania a osobnosti, svrbenie a brnenie v miestach vstupu vírusu do tela. Druhé štádium, excitáčné, je prítomné u 80% nakazených. Je to obdobie akútnych neurologických príznakov, ktoré sú výsledkom encefalitídy zasahujúcej v rozličnom rozsahu mozgovú kôru, bazálne gangliá a mozgový kmeň. Počas tohto štádia sa zvyšuje úzkosť a strach pacienta, pridáva sa melanchólia. Pohyby očí sú nekoordinované, rozširovanie a sťahovanie zreníc je asymetrické. Rohovka je citlivá na dotyk. Svalstvo tváre a v okolí pohryznutia môže ochabnúť. Môžu sa pridružiť ďalšie príznaky ako inkontinencia a zápcha, arytmia ako dôsledok poškodenia hypotalamu, zvýšená dychová frekvencia striedaná s apnoe, porucha funkcie zadného laloka hypofýzy (*diabetes insipidus*) a zvýšené slinenie a potenie. Typickým prejavom besnoty u ľudí je hydrofóbia, keď chorý nedokáže prehltnúť tekutiny v dôsledku spazmu svalov laryngu a faryngu. Náhlý kŕč môže spôsobiť smrť následkom udusení. Tieto príznaky trvajú niekoľko dní až týždňov a vyúsťia do tretieho, paralytického štádia, v ktorom sa vo všeobecnosti vyskytuje chabá paralýza (Rajčáni et Čiampor, 2006; Constantine, 2009). V prípade tichej formy, bez excitáčnej fázy, dochádza v tomto štádiu k demyelinizácii a strate axónov, podobnej Guillainovho-Barrého syndrómu (Scheld et al., 2004). Úplná paralýza sa vyskytuje iba v 20% prípadov. Pacient dokáže prehltáť, no iba s ťažkosťami. Otupenosť prerastá do strnulosti, nasleduje kóma, zlyhanie periférnych nervov a smrť spôsobená obrnou dýchacích svalov (Constantine, 2009).

Počas inkubačnej lehoty nie je v hostiteľskom organizme možné vírus detegovať (Stein et al., 2010). Neskôr, na základe typických príznakov excitáčného štádia, je diagnóza pomerne jednoduchá. Diferenciálne diagnosticky treba vylúčiť všetky subakútne encefalitídy vrátane limbických, a pri tichej forme, bez excitáčného štádia, aj poliomyelitídu, respektíve encefalitídu vyvolanú enterovírusmi. U neimunizovaného pacienta je možný aj dôkaz špecifických protilátok, 6.–8. deň od začatia prodromálnych príznakov možno detegovať protilátky v likvore. Protilátky možno detegovať aj v slinách a neskôr aj v krvnom sére pacienta, vírus-neutralizačným testom, imunofluorescenciou alebo rýchlym fluorescenčným fokus-inhibičným testom, ELISA testom a PCR (Rajčáni et Čiampor, 2006).

Vírus besnoty sa replikuje v cytoplazme hostiteľskej bunky, konkrétne vo vnútri Negriho teliesok, čo sú charakteristické inklúzne telieska vytvárané v cytoplazme počas vírusovej infekcie (Albertini et al., 2011). Aj keď je prítomnosť Negriho teliesok v cytoplazme jednoznačným dôkazom replikácie vírusu besnoty, treba podotknúť, že v 20–60% prípadov nemusia byť Negriho telieska v infikovaných bunkách zachytené (Stein et al., 2010; Scheld et al., 2004). Post-mortem možno vírus diagnostikovať vyšetrovaním CNS, predovšetkým hipokampu a mozočka alebo trigeminálnych ganglií. Spongiformné lézie, spôsobené rozmnožovaním vírusu, sú lokalizované v rôznych oblastiach CNS, predovšetkým v mozgovom kmeni (Consales et Bolazn, 2007).

Liečba a profylaxia

Po manifestácii symptómov je ochorenie vo väčšine prípadov fatálne, preto je nevyhnutná prevencia. Ak dôjde k pohryznutiu, v prvom kroku sa musí koža dôkladne umyť vodou a mydlom. Následne je potrebné použiť virucidný prostriedok, ktorý inaktivuje infekčné častice vírusu, a zníži tak riziko infekcie. Na úspešné zvládnutie infekcie musí byť pacientovi v čo najkratšom čase po pohryznutí podaná prvá dávka postexpozície vakcíny.

Prípady uzdravenia pacienta bez postexpozície vakcinácie sú veľmi ojedinelé. Dodnes sú zdokumentované iba tri prípady, u 6-ročného chlapca z Ohio, 15-ročného dievčaťa z Wisconsinu a 8-ročného dievčaťa z Kalifornie. V dvoch prípadoch sa pacienti infikovali vírusom po pohryznutí netopierom, v treťom prípade po poškriabaní infikovanou mačkou. Pacientom bola indiko-

vaná terapeutická kóma a agresívna podporná liečba na utlmenie symptómov (Jackson, 2013; Constantine, 2009).

Prvé úspešné postexpozíčné očkovanie uskutočnil Louis Pasteur v spolupráci s Pierre Paul Emile Roux v roku 1885. Odvtedy sa proti besnote používajú inaktivované vakcíny produkovvané na bunkových kultúrach. Na Slovensku sa používajú registrované očkovacie látky: Imovax rabies vero/Verorab (SNP) a Rabipur (Novartis) (Hooper et al., 2011; Košťálová et al., 2008). Dospelým sa podľa odporúčenia výrobcu injekcia aplikuje spravidla do deltového svalu, deťom do anterolaterálnej oblasti stehna, v 5 dávkach – 0., 3., 7., 14. a 30. deň po poranení.

Virulencia vírusu besnoty je závislá od viacerých faktorov vrátane schopnosti vyhnúť sa imunitnej odpovedi hostiteľa. Vírus besnoty dokáže po vstupe do CNS inhibovať imunitný systém zoslabením infiltrácie T-lymfocytov a deštrukciou CD8+ T-lymfocytov (Chopy et al., 2011). Preto sa v rámci postexpozíčnej profylaxie súčasne s vakcínou podáva aj antirabické sérum. To spomaľuje prestup vírusu do CNS a zároveň stimuluje imunitný systém pacienta na produkciu vírus neutralizujúcich protilátok. Antirabické sérum sa aplikuje jednorazovo do svalu a okolia rany. Na zmiernenie príznakov a bolesti sa podáva podporná liečba (Constantine, 2009; Košťálová et al., 2008; Yousaf et al., 2012).

Vírus lymfocytovej choriomeningitídy

Vírus lymfocytovej choriomeningitídy (LCMV) je zaradený do čeľade *Arenaviridae*, rodu *Arenavirus*. Rod *Arenavirus* zahŕňa 24 druhov rozdelených na základe sérologických, fylogenetických a geografických dát do dvoch hlavných podskupín: arenavírusy starého sveta (izolované v Európe, Afrike, Ázii a v Austrálii) a arenavírusy nového sveta (izolované v Amerike). LCMV, zaradený medzi arenavírusy starého sveta, je významný ľudský patogén, rozšírený takmer po celom svete. Prevalencia špecifických protilátok proti LCMV u obyvateľov Argentíny je 1–3,6%, USA 5%, severného Nemecka 9,1%, Španielska 1,7%, Talianska 2,5%, ale Chorvátska až 36%. Na porovnanie, prevalencia protilátok proti LCMV u obyvateľov Bratislavy je 37,5% (Rajčáni et Čiampor, 2006; Lapošová et al., 2013).

LCMV bol objavený v roku 1933 Armstrongom a Lilliem, počas skúmania vzoriek epidémie encefalitídy vyvolanej vírusom Saint Louis encephalitis

vírus (Armstrong et Lillien, 1934). Počas najväčšej epidémie lymfocytovej choriomeningitídy (LCM), ktorá prebiehala v rokoch 1973–1974, sa nakazilo 181 ľudí v 12 štátoch USA. Epidémia sa rozšírila od chovateľa domácich chŕčkov, no nevyžiadala si žiadnu obeť (Gregg, 1975).

LCMV je prenášaný hlodavcami a spôsobuje spektrum zdravotných komplikácií, od kongenitálnych defektov novorodencov po neurologické ochorenia dospelých. Prirodzeným rezervoárom LCMV sú myši (*Mus musculus* a *Mus domesticus*), ktoré obývajú ľudské obydľia. Vertikálne sa LCMV prenáša intrauterinne, z jednej generácie infikovaných myší na ďalšiu. U infikovaných novorodených myší sa vytvorí perzistentná infekcia s vylučovaním vírusu cez telové tekutiny. Vírus môžu prenášať aj myši a chŕčky chované ako domáce zvieratá. Z hlodavcov sa LCMV prenáša na človeka nepriamo: kontaktom s trusom infikovaných zvierat a vdýchnutím aerosólových častíc kontaminovaných infikovanými výlučkami hlodavcov. Menej často nastáva infekcia požitím kontaminovaných potravín alebo priamym kontaktom porušenej kože s exkrementmi hlodavcov, respektíve pri pohryznutí. Pravdepodobnosť nákazy LCMV z výlučkov hlodavcov je vyššia na vidieku. Hlodavce v mestských aglomeráciách však vykazujú rovnakú premorenosť ako na vidieku. Prenos z človeka na človeka sa nevyskytuje, výnimkou sú infekcie recipientov po transplantácii orgánov od pozitívnych donorov alebo vertikálny transplacentárny prenos vírusu z matky na plod (Rajčáni et Čiampor, 2006; Lapošová et al., 2013; Singh et Ružek, 2013).

Priebeh neuroinfekcie a klinický obraz

Bránou vstupu vírusu LCM u človeka je najčastejšie dýchací trakt. Z horných dýchacích ciest sa vírus šíri do regionálnych lymfatických uzlín, kde sa replikuje v mononukleárných fagocytoch a v T-lymfocytoch na okraji lymfatických folikulov. Po prekonaní lymfatickej bariéry dochádza k virémii, počas ktorej je vírus prítomný v makrofágoch. Počas filtrácie likvoru v oblasti *plexus choroideus* sa vírus prítomný vo viremickej krvi zachytí na bunkách ependýmu. Pri dlhotrvajúcej virémii môže LCMV preniknúť aj do priestoru mozgových komôr. LCMV napáda najmä endotel kapilár, čo sa na koži prejavuje petechiami. Z infikovaných buniek sa uvoľňuje veľké množstvo cytokínov, najmä tumor nekrotizujúci faktor

alfa, leukotriénov indukujúcich zápal, faktory aktivujúce doštičky a endorfíny. Z infikovaných makrofágov sa uvoľňujú interleukíny (IL-1 a IL-6) a pyrogénne látky. Keďže LCMV priamo nepoškodzuje infikovanú bunku navodením cytopatického efektu, najväčší rozsah poškodenia hostiteľských buniek spôsobuje vírusovou infekciou indukovaná apoptóza (Rajčáni et Čiampor, 2006).

Incubačná lehota LCM trvá 1–3 týždne. U väčšiny imunokompetentných pacientov infekcia LCMV prebieha bez komplikácií a po niekoľkých dňoch spontánne odznie. Primárnymi symptómami ochorenia sú horúčka, zimnica, svalové kŕče, bolesť hlavy s nešpecifickou lymfadenopatiou, malátnosť, nevoľnosť, zvracanie, strata chuti do jedla a tvorba makulopapulárnych vyrážok (Lapošová et al., 2013; Singh et Ružek, 2013). Tieto príznaky môžu byť sprevádzané artritídou, pankreatitídou, perikarditídou, ale aj príznakmi podobnými ako pri mumpse, orchitídou a parotitídou (Jamieson et al., 2006). Tieto príznaky odznejú do 3–5 dní a nastupujú neurologické komplikácie, ktoré sa prejavujú narastajúcou bolesťou hlavy, stuhnutosťou šíjou, fotofóbiou a letargiou, zmätenosťou. Pacient môže upadnúť do kómy, čo svedčí o prechode ochorenia do meningoencefalitídy. Najmenej častým prejavom LCM je aseptická meningitída a meningoencefalitída. Ďalšími neurologickými komplikáciami spájanými s LCM u dospelých sú transverzálna myelitída, hydrocefalus, Guillain-Barrého syndróm a perцепčná (senzorieurálna) strata sluchu (Rajčáni et Čiampor, 2006; Lapošová et al., 2013; Singh et Ružek, 2013). Ochorenie obvykle ustupuje spontánne do troch týždňov bez trvalých následkov, úplné vyliečenie však môže trvať aj niekoľko mesiacov. Výnimočne však môžu následky ochorenia ako bulbárna paralýza, transverzálna myelitída, nastupujúce príznaky Parkinsonovej choroby alebo *encephalitis lethargica* pretrvávajú dlhodobo (Rajčáni et Čiampor, 2006). Etiologická súvislosť vážnych neurologických ochorení a LCMV nebola objektívne preukázaná. Nedávne štúdie však poukázali na možnosť reaktívácie vírusu z latencie počas hypoxie u pacientov s rakovinou. U 62 testovaných pacientov s renálnym karcinómom zo Slovenska bola prevalencia protilátok proti LCMV až 35,5%, pričom vírus vyvolal v nádorovom tkanive obličiek perzistentnú infekciu (Lapošová et al., 2014).

Infekcia embrya, do troch mesiacov od počatia, môže viesť k spontánnemu potratu. Infekcia počas druhého a tretieho trimestra vedie najčastejšie k hydrocefalu a chorioretini-

tíde, v niektorých prípadoch sa môže rozvinúť makrocefalus alebo mikrocefalus, psychomotorická retardácia, cerebelárna hypoplázia alebo úplná strata zraku (Lapošová et al., 2013). Kongenitálna infekcia LCMV sa môže podobáť infekciám vyvolaným *Toxoplasma gondii*, vírusom rubeoly, cytomegalovírusom a herpes simplex vírusom (Asnis et al., 2009). Letalita prenatálnej infekcie je približne 35 % (Lapošová et al., 2013).

Počas prvej febrilnej fázy infekcie možno detegovať leukopéniu, trombocytopéniu a mierne zvýšené aktivity pečenej enzýmov. Zriedka možno rádiograficky pozorovať infiltráty v dýchacích cestách. Pri LCM sa môže objaviť pleocytóza v cerebrospinálnej tekutine (CSF), ktorá sa pri iných vírusových infekciách nevyskytuje. Počet bielych krviniek (prevažne monocytov) sa pohybuje od 30 buniek/mm³ až po 8 000 buniek/

mm³. V niektorých prípadoch bola zaznamenaná eozinofília v CSF, normálne až zvýšené hodnoty glukózy a mierne zvýšená koncentrácia proteínov v CSF. Počas LCM možno vírus detegovať v krvi (v bielych krvinkách) a likvore pacienta, metódou reverznej polymerázovej reťazovej reakcie (RT-PCR) (Barton et Mets 2001).

V klinickej praxi, na Slovensku a v Čechách, sa používa len sérologická diagnostika protilátok proti LCMV hemaglutinačno-inhibičným testom alebo komplement-fixačná reakcia. Nevýhodou tejto diagnostiky je, že dokáže zachytiť len akútnu infekciu.

Na Slovensku sa diagnostike LCMV v súčasnosti venuje diagnostická firma BioScience Slovakia, s. r. o., ktorá vo svojej praxi aplikuje najnovšie poznatky tímu vedcov Virologického ústavu Biomedicínskeho centra SAV. Vytvárajú a v praxi testujú detekčný systém založený

na detekcii protilátok proti vírusovému nukleoproteínu a glykoproteínu, a RT-PCR, ktorý nie je obmedzený len na akútnu infekciu, ale umožní detegovať aj perzistentnú infekciu vírusom LCM.

Liečba a profylaxia

Liečba LCM je symptomatická. Ak by sa uvažovalo o kauzálnej liečbe, tá je limitovaná na jedinou látku, ribavirín (1-β-D-ribofuranozyl-1-H-1,2,4-triazol-3-karboxamid). Predpokladá sa, že ribavirín má mutagénny účinok na LCMV a inhibuje jeho ďalšiu replikáciu (Moreno, 2011), avšak je účinný len čiastočne a vyznačuje sa mnohými nežiaducimi účinkami. Doteraz nebola schválená žiadna vakcína účinná proti LCMV, použiteľná v klinickej praxi (De La Torre, 2009).

Pre prevenciu LCM je dôležitá deratizácia (Rajčáni et Čiampor 2006) a testovanie hlodavcov chovaných ako domáce zvieratá.

LITERATÚRA

- Albertini AAV, Ruigrokt RWH, Blondel D. Rabies virus transcription and replication. In Jackson AC, ed. *Advances in virus research*. 1st ed. Filadelfia: Elsevier; 2011: 1–22.
- Armstrong C, Lillie RD. Experimental lymphocytic choriomeningitis of monkeys and mice produced by a virus encountered in studies of the 1933 St. Louis encephalitis epidemic. *Public Health Reports*. 1934; 49(35): 1019–1022.
- Asnis DS, Muana O, Kim DG, Garcia M, Rollin PE, Slavinski S. *Lymphocytic choriomeningitis virus meningitis*, New York, NY, USA, 2009. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16(2): 328–330.
- Barton LL, Mets MB. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: decade of rediscovery. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(3): 370–374.
- Bourhy H, Reynes JM, Dunham EJ, Dacheux L, Larrous F, Huang VT, Xu G, Yan J, Miranda ME, Holmes EC. The origin and phylogeography of dog rabies virus. *J Gen Virol*. 2008; 89(11): 2673–2681.
- Consales CA, Bolazn VL. Rabies review: immunopathology, clinical aspects and treatment. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*. 2007; 13(1): 5–38.
- Constantine DG. *Bat rabies and other lyssavirus infections*. Reston (VA): U.S. Geological Survey Circular; 2009: 68.
- De La Torre JC. Molecular and cell biology of the prototypic arenavirus LCMV: implications for understanding and combating hemorrhagic fever arenaviruses. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1171: 57–64.
- Dietzschold B, Li J, Faber M, Schnell M. Concepts in the pathogenesis of rabies. *Future Virol*. 2008; 3(5): 481–490.
- Gregg MB. Recent outbreaks of lymphocytic choriomeningitis in the United States. *Bull World Health Organ*. 1975; 52(4–6): 549–553.
- Guleria A, Kiranmayi M, Sreejith R, Kumar K, Sharma SK, Gupta S. Reviewing host proteins of rhabdoviridae: Possible leads for lesser studied viruses. *J Biosci*. 2011; 36(5): 929–937.
- Hooper DC, Roy A, Kean RB, Phares TW, Barkhouse DA. Therapeutic immune clearance of rabies virus from the CNS. *Future Virol*. 2011; 6(3): 387–397.
- Chopy D, Pothlichet J, Lafage M, Mégret F, Fiette L, Si-Tahar M, Lafon M. Ambivalent role of the innate immune response in rabies virus pathogenesis. *J Virol*. 2011; 85(13): 6657–6668.
- Jackson AC. Rabies: Scientific basis of the disease and its management. 3rd ed. Londýn: Elsevier; 2013: 704.
- Jackson AC. Rabies virus infection: An update. *Journal of NeuroVirology*. 2003; 9(2): 253–258.
- Jamieson DJ, Kourtis AP, Bell M, Rasmussen SA. Lymphocytic choriomeningitis virus: an emerging obstetric pathogen? *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194(6): 1532–1536.
- Košťálová Z, Kuková Z, Švec P. Lexikón očkovacích látok registrovaných v SR. *Via Practica*. 2008; 2: 1–48.
- Lapošová K, Lukáčiková L, Ovečkova I, Breza J, Pastorekova S, Pastorek J, Tomaskova J. Prevalence of LCMV in patients with renal carcinoma. *IUMS 2014*. Montreal, Canada: International Union of Microbiological Societies, Congresses. July 27 – August 1, 2014. Montreal, Canada: 2014: 1003.
- Lapošová K, Pastoreková S, Tomášková J. Lymphocytic choriomeningitis virus: invisible but not innocent. *Acta virologica*. 2013; 57(2): 160–170.
- Moreno H. Ribavirin can be mutagenic for arenaviruses. *J Virol*. 2011; 85(14): 7246–7255.
- Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*. 6th ed. Edinburgh: Elsevier; 2012: 1570.
- Rabies portal of The World Organisation for Animal Health (OIE) [online]. Dostupné z: <<http://www.oie.int/animal-health-in-the-world/rabies-portal/>>.
- Rajčáni J, Čiampor F. *Lekárska virológia*. 1. vyd. Bratislava: VEDA; 2006: 680.
- Schatz J, Fooks AR, McElhinney L, Horton D, Echevarria J, Vázquez-Moron S, Kooi EA, Rasmussen TB, Müller T, Freuling CM. Bat rabies surveillance in Europe. *Zoonoses Public Health*. 2013; 60(1): 22–34.
- Scheld WM, Whitley RJ, Marra CHM. *Infections of the central nervous system*. 3rd ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 960.
- Singh SK, Ružek D. *Neuroviral infections: General principles and DNA viruses*. 1st ed. USA: CRC Press/Taylor & Francis Group; 2013: 374.
- Stein LT, Rech RR, Harrison L, Brown CC. Immunohistochemical study of rabies virus within the central nervous system of domestic and wildlife species. *Vet Pathol*. 2010; 47(4): 630–633.
- Suja MS, Mahadevan A, Madhusudana SN, Shankar SK. Role of apoptosis in rabies viral encephalitis: a comparative study in mice, canine, and human brain with a review of literature. *Patholog Res Int*. 2011; 2011: 374286.
- Štátna veterinárna a potravinová správa Slovenskej Republiky [online]. Available from: <http://www.svps.sk/zvierata/choroby_besnota.asp>.
- Tsiang H. Evidence for an intraaxonal transport of fixed and street rabies virus. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1979; 38(3): 286–299.
- Yousaf MZ, Qasim M, Zia S, Khan MR, Ashfaq UA, Khan S. Rabies molecular virology, diagnosis, prevention and treatment. *Virology Journal*. 2012; 9: 50.