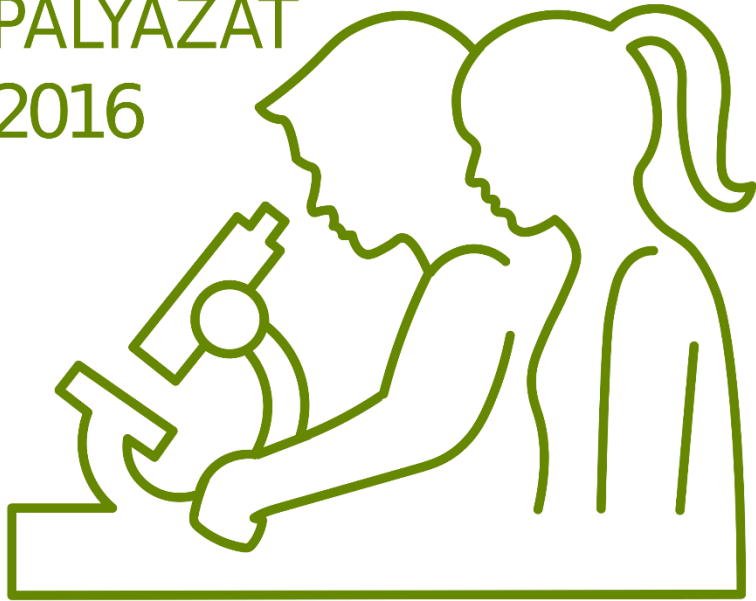


MTA SZAKMÓDSZERTANI
PÁLYÁZAT
2016



MIKROKOZMOSZ

ÍZELTLÁBÚAK ÁLTAL TERJESZTETT BETEGSÉGEK

SPENGLER GABRIELLA

SZTE-ÁOK ORVOSI MIKROBIOLÓGIAI ÉS IMMUNBIOLÓGIAI INTÉZET

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TANTÁRGY-PEDAGÓGIAI KUTATÁSI PROGRAM

MTA-SZTE MIKROBIOLÓGIA ÉS EGÉSZSÉGNEVELÉS SZAKMÓDSZERTANI KUTATÓCSOPORT

KULLANCS

BAKTERIÁLIS FERTŐZÉSEK

SPIROCHAETALES

Közös tulajdonság

- Vékony, helikális ($0.1 - 0.5 \times 5 - 30 \mu\text{m}$), Gram-negatív baktériumok
- Sötétlátóteres mikroszkópban, ezüst impregnációval, vagy fluoreszkáló ellenanyaggal festve vizsgálhatók

Aktívan mozognak endoflagellumokkal, amelyek a periplazmatikus térben a külső membrán és a protoplazmás cylinder (cytoplasma, cytoplasma membrán és peptidoglycan réteg) között találhatók

- Nem tenyésztethők, vagy lassan növvő speciális igényű baktériumok
- Többnyire többfázisú betegséget okoznak

Spirochaetales	Emberi megbetegedés	Kórokozó
Spirochaetaceae család		
<i>Borrelia</i> genus		
	Lyme borreliosis	<i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Borrelia garinii</i> , <i>Borrelia afzelii</i>
	Epidémiás visszatérő láz	<i>Borrelia recurrentis</i>
	Endémiás visszatérő láz	Sok <i>Borrelia</i> spp.

LYME KÓRT OKOZÓ BORRELIÁK

B. burgdorferi sensu lato
(3 genospecies)

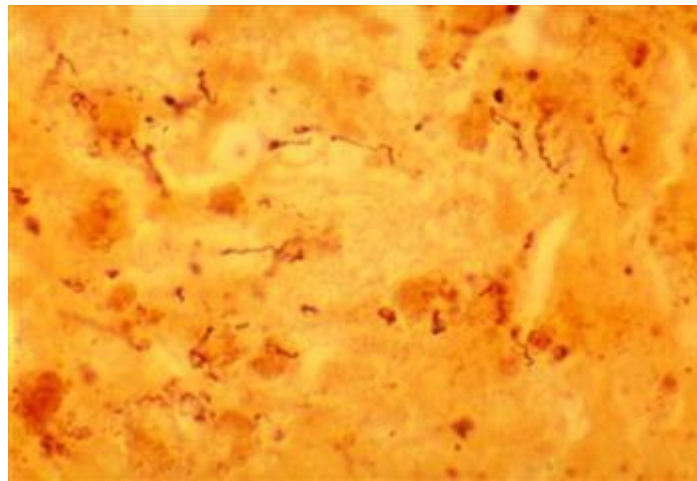
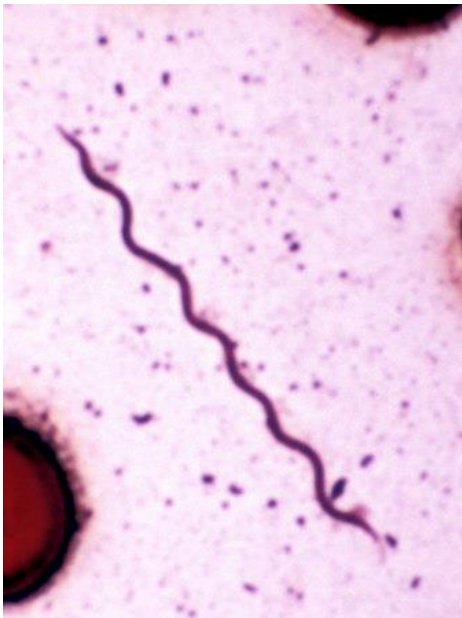
<i>B. burgdorferi sensu stricto</i>	USA, Európa
<i>B. afzelii</i>	Európa, Ázsia
<i>B. garinii</i>	Európa, Ázsia

12 species tud Lyme kórt okozni, egy részük állatban

A *B. BURGDORFERI* MORFOLÓGIÁJA, TENYÉSZTÉSE

Morfológia

- 0,2-0,3 μm x 20-30 μm szabálytalanul csavarodó, 3-10 csavarulat
- 7-11 endoflagellum indul mindkét végről, középen átfednek
- Szerepük van az alak fenntartásában és a motilitásban
- Genom: lineáris kromoszóma, lineáris és cirkuláris plazmidok (~22)



B. burgdorferi ezüst festéssel
arthritis beteg mintájában



LYME-KÓR



- Nevét Lyme (Connecticut, USA) városról kapta, ahol 1975-ben halmozottan fordultak elő arthritis kórképek gyerekekben
- 1982-ben a kórokozót Willy Burgdorfer írta le
- A spirochaetát kullancsok tápcsatornájából izolálta, és a kitenyésztett baktérium reagált a Lyme-kórban szenvedők szérumával
- Leggyakoribb vektor terjesztette betegség az USA-ban, Európában, elsősorban az északi féltekén elterjedt

Természetes gazdák

Vad és háziállatok (rágcsálók, őz, szarvas, madarak, birkák, szarvasmarhák, lovak, kutyák)

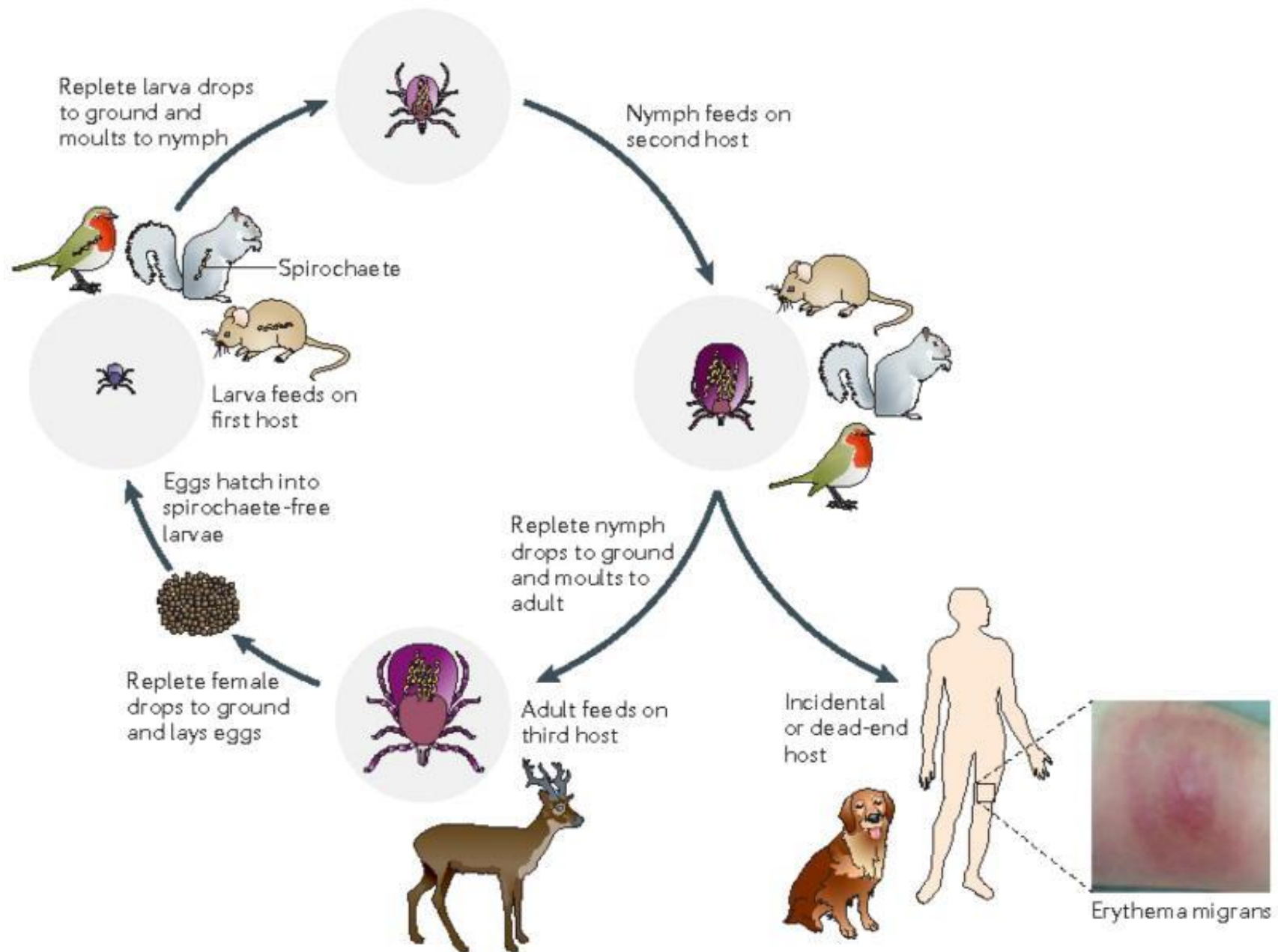
Krónikusan fertőzött rágcsálók szolgálnak rezervoárként

Horizontális terjedés történik az emlős állatok és a **kullancsok (Ixodes)** között:

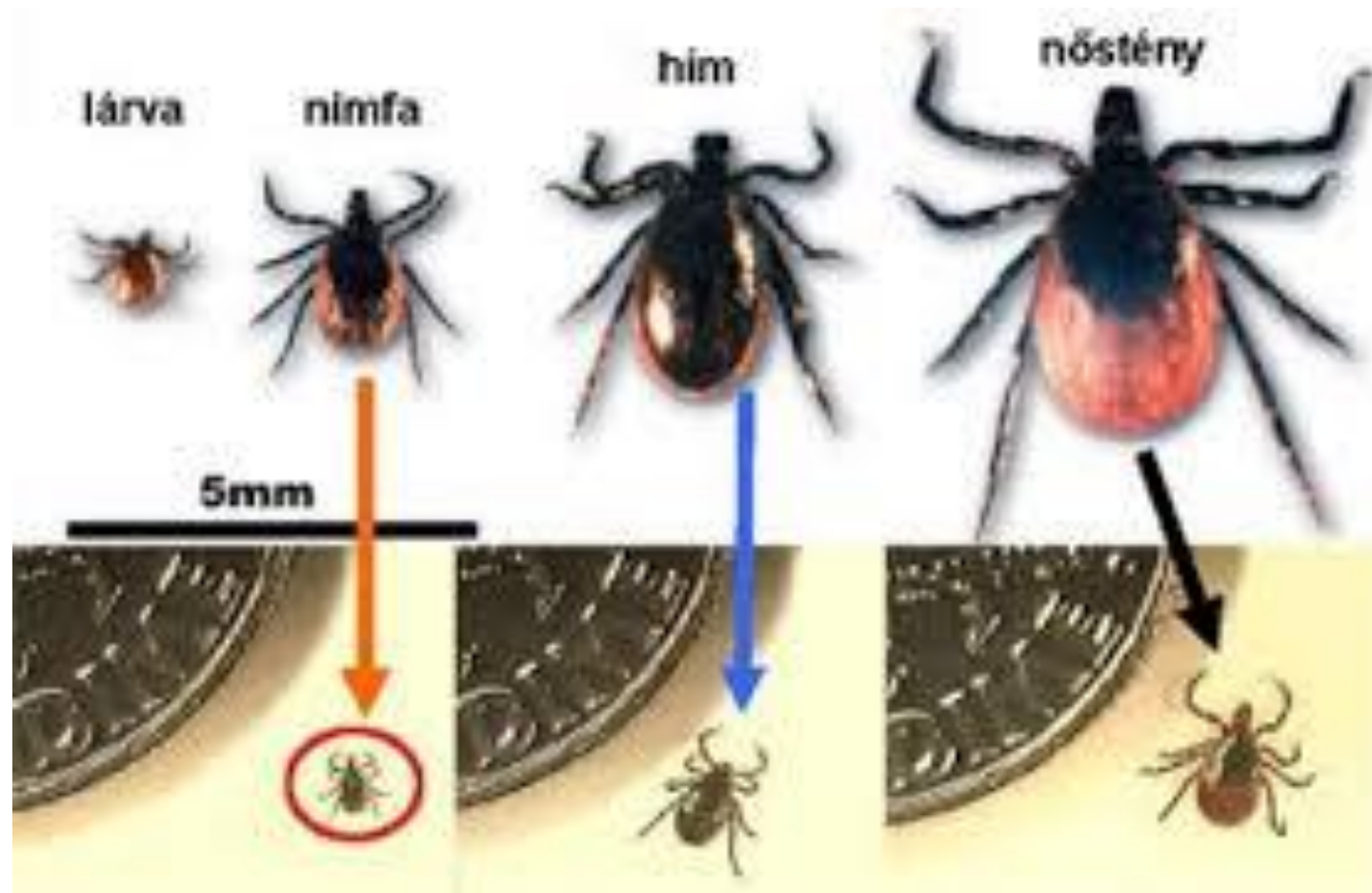
- a kullancs lárvák a fertőzött rágcsálókon élősködve tesznek szert a baktériumra, a lárvá nympha alakba fejlődik - a nymphák újra táplálkoznak rágcsálókon, véletlenszerűen emberen - a kifejlett kullancsok nagy emlősökön (szarvas őz, ritkán ember) élősködnek

Nincs vertikális transzfer, azaz a baktériumot nem jut a nőstény kullancsból a petébe

Az emberek nem forrásai a fertőzésnek, és nincs emberről emberre terjedés



A LYME-KÓR VEKTORA



B. BURGDORFERI FERTŐZÉS

- A baktériumok nem replikálódó formában maradnak vérszívások között a kullancs tápcsatorna epithel sejtjein, ahová az OspA külső felszíni fehérje révén tapadnak
- A szívások során, emlős vér hatására replikálódni kezdenek és szétterjednek a kullancs testében, 24-48 óra múlva bejutnak a nyálmirigybe

A táplálkozó kullancs a nyálával beinjektálja a regurgitálódó baktériumot a gerinces gazdába

- A kullancs korai eltávolítása megelőzheti a baktériumok átjutását
- A baktérium a szúrás helyén replikálódik majd a bőrben terjed lokálisan
Később, terjedés más szervekbe: idegrendszer, vázizomrendszer, szív
A Lyme-kór krónikus szakaszában a baktérium lassan szaporodik



LYME-KÓR LEFOLYÁSA I.

Első stádium

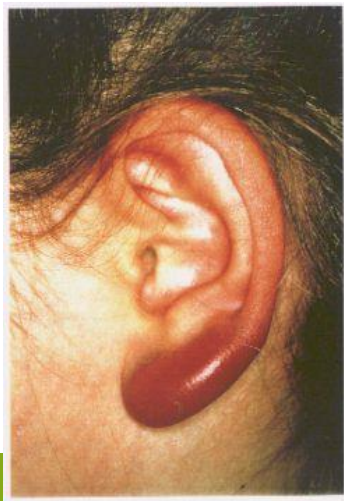
Erythema migrans

- 3-22 nappal a fertőzés után a kullancs csípés helyén fejlődik
- kerek folt: terjedő, vörös határral, közepén feltisztulással céltáblaszerű forma (5-50 cm-re nőhet – heteken belül eltűnik, hasonló másodlagos léziók megjelenhetnek később is)

Borreliás lymphocytoma (fül, mellbimbó, here)

Influenzaszerű tünetek, láz, hidegrázás, myalgia, fejfájás, nyaki merevség kísérheti

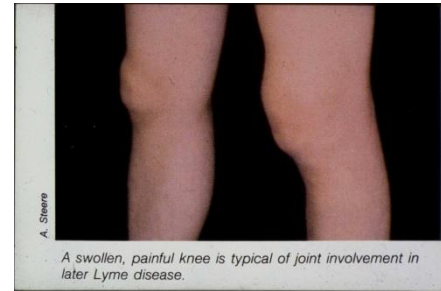
Arcideg bénulás



LYME-KÓR LEFOLYÁSA II.

Második stádium

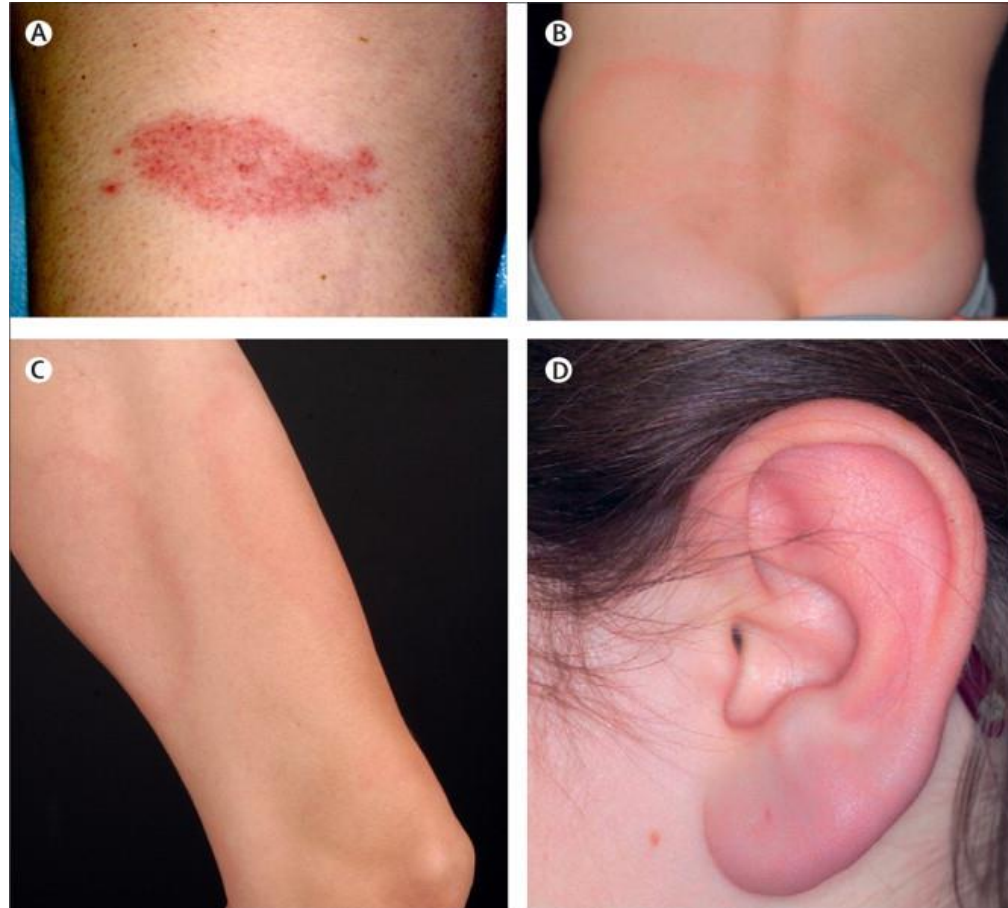
Hetek, hónapok múlva – fáradtság, fejfájás, rossz közérzet, arthralgia, arthritis, idegrendszeri tünetek (meningitis, arcideg bénulás), szívpanaszok, A-V blokk, erythemás kiütések



Harmadik stádium:

Hónapok, évek múlva – krónikus fertőzés;
bőr érintett (**acrodermatitis chronica atrophicans**)
ízületi gyulladás (**chronicus arthritis**)
központi idegrendszeri érintettség (lassan progrediáló **encephalomyelitis**)

LYME-KÓR ELSŐ STÁDIUMA



(A) Erythema migrans on a patient's right thigh; time from tick bite to onset of erythema migrans is 9 days—duration of erythema migrans is 5 days. (B) Widely expanded erythema migrans with central clearing on a patient's back. (C) Erythema migrans on a patient's left thigh. (D) Borrelial lymphocytoma: reddish-blue nodule on a patient's left ear lobe.

LYME-KÓR KÉSEI TÜNETEI



Figure 5 Examples of acrodermatitis chronica atrophicans. Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) is typically located on the extensor sites of extremities: (A) ulnar and hand lesions, (B) bluish-red lesion on the back of a patient's hand and wax...

KEZELÉS, MEGELŐZÉS

Doxycyclin, amoxicillin, második és harmadik generációs cefalosporinok – 2-4 hét

Jarisch-Herxheimer reakció előfordulhat (láz, hidegrázás, vérnyomáscsökkenés, izomfájdalmak a gyorsan elpusztult borreliákból kiszabadult toxikus anyagok okozhatják)

Hosszas terápia kifejlődött arthritis esetén
Késői Lyme borreliosis esetén ceftriaxon, cefuroxim

Megelőzés: **humán** vakcina nincs (kivonták), kutyáknak van
Érdemes a kullancs lakta területeket elkerülni, kullancs riasztót használni (diethyl-toluamid nem túl hatásos a forgalmazott koncentrációban), megfelelő zárt ruházatot viselni

KULLANCS TERJESZTETTE RICKETTSIÁK

Foltosláz-csoport

Kullancs terjesztette rickettsiák

vektor/rezervoár: kullancs (Ixodidae – kemény testű kullancsok)

gerinces gazda: rágcsálók, egyéb emlősök, kutya

terjedés: kullancsokban - vertikális – transzovariális, transztádiális,
horizontális - kullancs - rágcsáló - kullancs

Rickettsia rickettsii

a szikláshegységi foltos láz kórokozója (legsúlyosabb)

Előfordulás: Észak- és Dél-Amerika (*Dermacentor variabilis*, v. *D. andersoni* terjeszti)

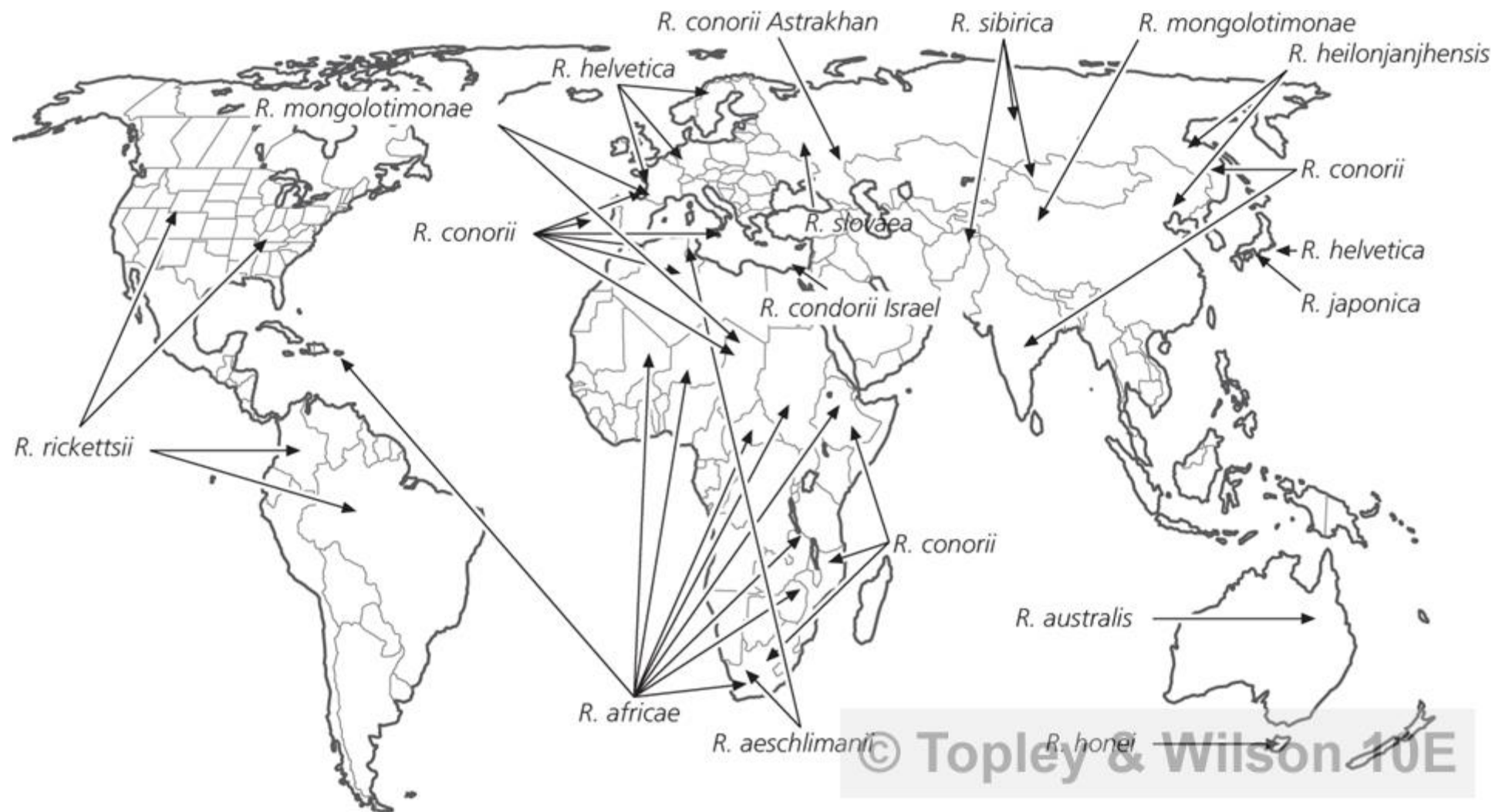
Fertőzés útja: fertőzött kullancs csípése során, sérült bőrön, v. nyálkahártyán át

Tünetek: csípés után 1-2 héttel - **láz, fejfájás**, izomfájdalom, gyengeség, hányás, hasmenés, köhögés stb., ritkán fordul elő „eschar” a kullancs csípés helyén

+ 3-5 nap maculopapuláris **kiütés** - előbb a végtagokon, majd a törzsön
talp és tenyér is érintett
esetek ~10%-a kiütés nélkül

Az érkárosodás eredménye: petechia, hypovolaemia, hypotenziós sokk, tüdő-ödéma, veseelégtelenség, idegrendszeri tünetek, keringés összeomlása, magas halálozási arány.





A VILÁG MÁS TÁJAIN ELŐFORDULÓ, HASONLÓ TÜNETEKET OKOZÓ RICKETTSIÁK:

R. conorii, *R. sibirica*, *R. australis*, *R. japonica*, *R. africae*, stb
Egy vagy többféle kullancshoz adaptálódtak, a vektorhoz kötött az előfordulás.

Vektorok különféle „hard tick” azaz keménytestű kullancsfajok
(*Amblyomma*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, *Ixodes*)

Tünetek: leggyakrabban láz, fejfájás, izomfájdalom,
változó gyakorisággal: a csípés helyén „eschar”, kiütés,
lymphadenopathia
változó súlyosság, fatális 0-6%-ban

R. slovaca - M.o.-n is előforduló folt nélküli rickettsiosis okozója

Vektor/rezervoár: *Dermacentor marginatus* kullancs
Csípés helyén (általában a fejen, főleg gyerekeket érint) varral
fedett lézió - eschar, fájdalmas nyirokcsomó megnagyobbodás,
hőemelkedés, fáradtság, fejfájás, szédülés, izzadás, izom és
ízületi fájdalom
tartós lokális kopaszság a csípés helyén, tartós gyengeség

A betegség neve **TIBOLA** - tick-born lymphadenopathia



Figure 1. Patient with *Rickettsia slovaca* infection. Left, Inoculation lesion of the scalp. Right, Residual alopecia.

KULLANCS

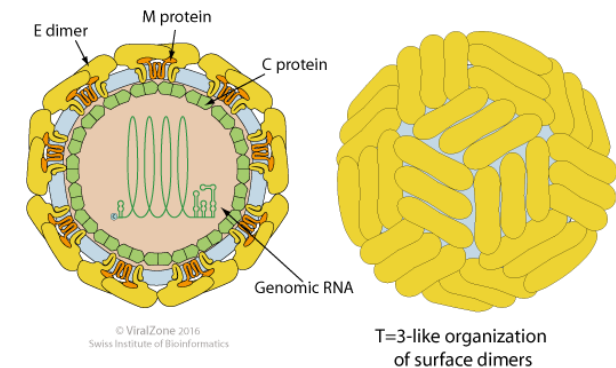
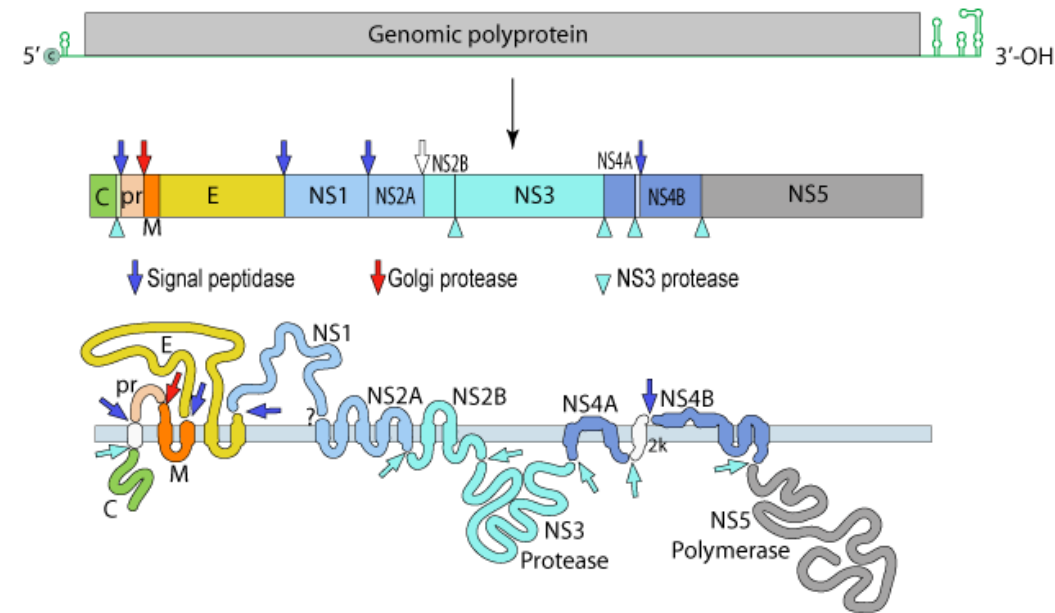
VÍRUSFERTŐZÉSEK

FLAVIVÍRUSOK: SZERKEZET ÉS REPLIKÁCIÓ

- Burkos, pozitív egyszálú RNS vírus
- Ikozahedrális kapszid
- Virionok átmérője: 500 Å (50 nm)
- **3 szerkezeti fehérje (C, M és E):**
 - **C protein:** a kapszidot építi fel
 - **M fehérje:** a vírus érésében játszik szerepet, chaperonként az E fehérje összerendeződéséért felel
 - **E protein:** a burokbán helyezkedik el, felületi dimereket alkot, a receptorhoz való kötődésért felelős, mutációja befolyásolja a virulenciát. Az *E* proteinnel szemben termelődő *ellenanyagok* *neutralizáló* hatással rendelkeznek, jelenlétük *protektív* hatású.

- **7 nemstrukturális fehérje:** NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B és NS5

A virális gének transzkripciójában és a genom replikációjában vesznek részt, valamint gátolják a szervezet antivirális védekező mechanizmusainak működését.



FLAVIVÍRUSOK

Kullancsencephalitis vírus (TBEV)

- 3 alcsoportba, illetve genotípusba sorolnak: (1) európai, (2) távol-keleti és (3) szibériai
- Vektorok: Európa - *Ixodes ricinus*; másik két csoport - *Ixodes persulcatus*. Rezervoárjai pedig vadon élő rágcsálók, de más vad- és háziállatok, így a rókák, őzek, kutyák, kecskék, juhok és szarvasmarhák is megfertőződhetnek.
- Európai alcsoport: a fertőzés gyakran tünetmentes. A fertőzöttek 10–30%-ánál alakul ki betegség, melynek lefolyása bifázisos. A betegség első, viraemiás szakasza enyhe, nonspecifikus tünetekkel jár, mint láz, fejfájás, hányinger és gyengeség. Átmeneti, közelítőleg 1 hétig tartó remissziót követően, a fertőzöttek 10–30%-ában kialakul a betegség neurológiai szakasza. Ekkor láz, fejfájás, hányás, tarkókörtöttség, paresis vagy paralysis lép fel. A betegség *asepticus meningitis*, *meningoencephalitis*, illetve *meningoencephalomyelitis* formájában játszódhat le, halálozása 0,5–2%. Túlélőknél gyakran jelentkezik a *post-encephalitis* szindróma.
- Vakcina: pl. Encepur® - K23 TBEV törzs, formaldehiddel inaktivált

Hagyományos oltási séma (előnyben részesítendő séma)	
Első adag	Kiválasztott időpontban
Második adag	14 nappal-3 hónappal az első adag beadása után
Harmadik adag	9–12 hónappal a második adag beadása után
Első emlékeztető oltás	3 évvel a harmadik adag beadása után
További emlékeztető oltások	12–49 éves személyek: minden 5. évben > 49 éves személyek: minden 3. évben

12 évet betöltött serdülőknek és felnőtteknek minden alkalommal egy adag Encepur Adults-ot (0,5 ml) kell beadni.

Mint ahogy a kullancsok aktivitása tavasszal kezdődik, ahhoz, hogy az immunitás a szezonális kullancs aktivitás előtt kialakuljon, a 3 adagból álló alapimmunizálást lehetőség szerint a hidegebb hónapokban kell elkezdeni.

TETŰ

BAKTERIÁLIS FERTŐZÉSEK

EPIDÉMIÁS VISSZATÉRŐ LÁZ

***Borrelia recurrentis* okozza**

- Kizárólag embert betegít, az ember a rezervoár
- Emberről emberre a tetű (vektor: *Pediculus humanus corporis*) viszi át, a szétnyomott tetűből jut be a szervezetbe a csípés helyének vakarásakor keletkezett apró sérüléseken
- A tetvek hemolymphájában szaporodik, **nincs transzováriális** átvitel
- Háborúk, katasztrófák, éhínség idején terjedhet, amikor a személyi higiénia szintje alacsony
Ma is létező gócok vannak Afrikában és Dél-Amerikában az Andok vidékén



PEDICULUS HUMANUS CORPORIS



BOLHA

BAKTERIÁLIS FERTŐZÉSEK

RICKETTSIA TYPHI

Az endémiás v. murin typhus kórokozója.

Előfordulás: trópusi, szubtrópusi parti régiókban, kikötőkben

Rezervoár: rágcsálók, főleg patkányok

Vector: bolha

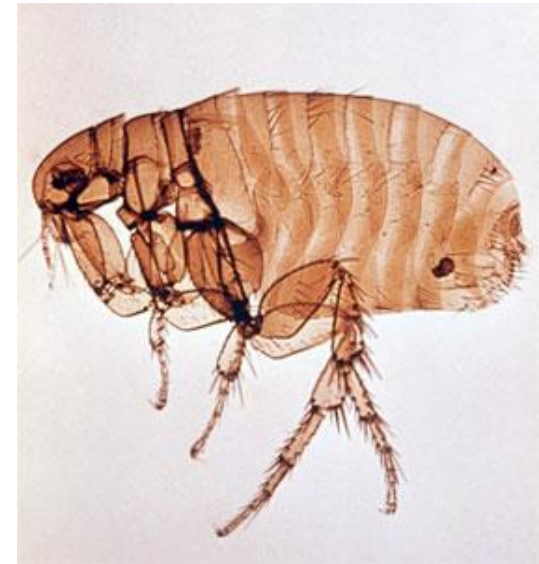
emberi fertőzés bolha ürülékkel sérült bőrön, légúton, konjunktíván keresztül

Tünetek: hasonló a kiütéses typhus-hoz, de enyhébb, ritkán fatális

Izolálás csak referencia laboratóriumban, sejt kultúrában, állatoltással

Terápia: Tetraciklin (doxycyclin), chloramphenicol - sztatikus hatásúak
szulfonamid súlyosbítja a tüneteket!

Prevenció: tetű-irtás, fertőtlenítés, higiénés körülmények javítása
patkányirtás
vakcina nincs forgalomban



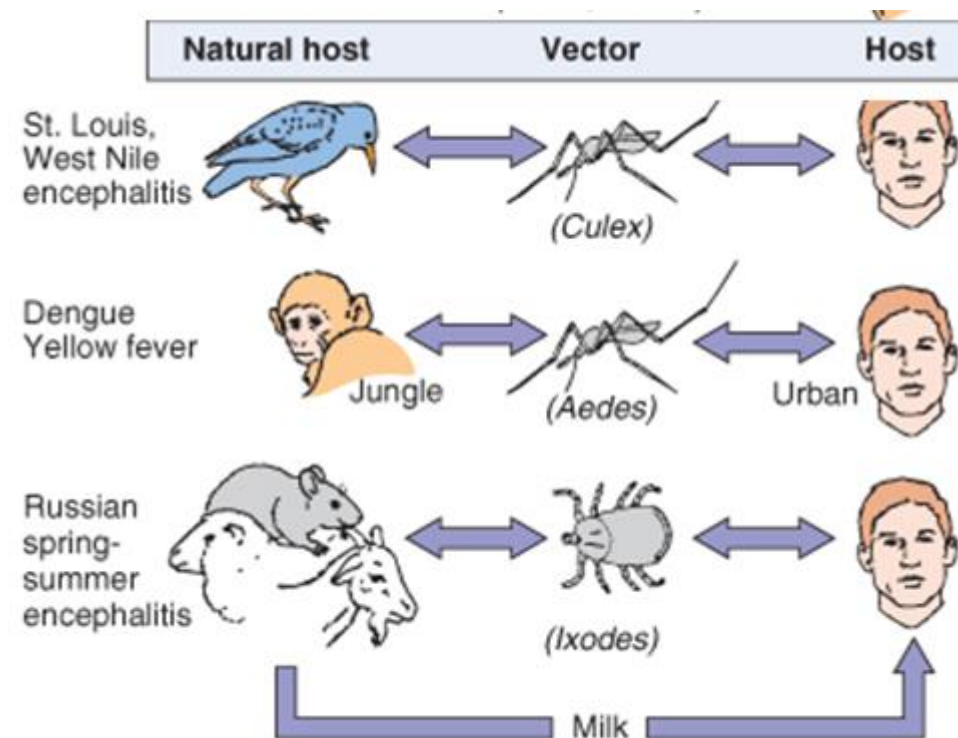
SZÚNYOG

VÍRUSFERTŐZÉSEK

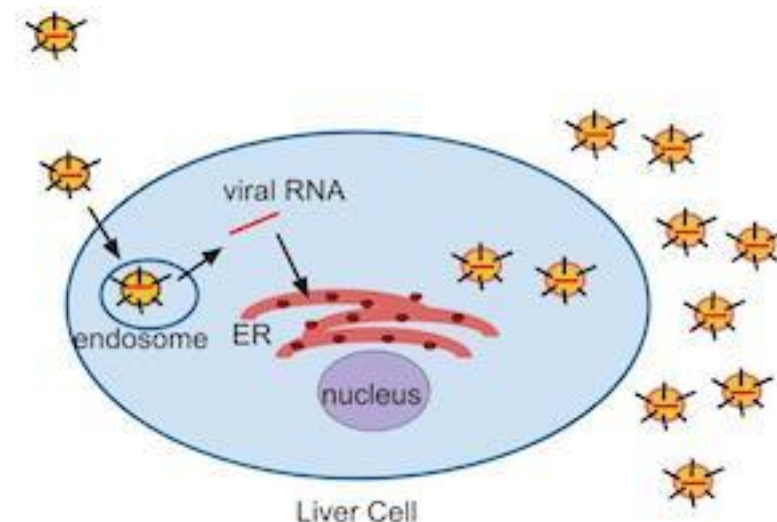
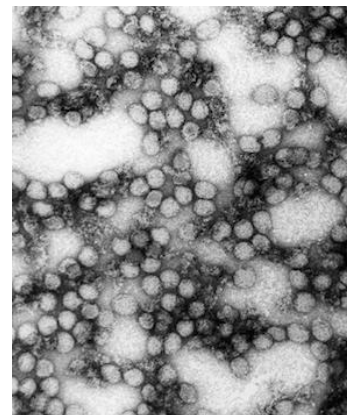
FLAVIVÍRUSOK:

Aedes vagy *Culex* szúnyog vektorok közvetítik

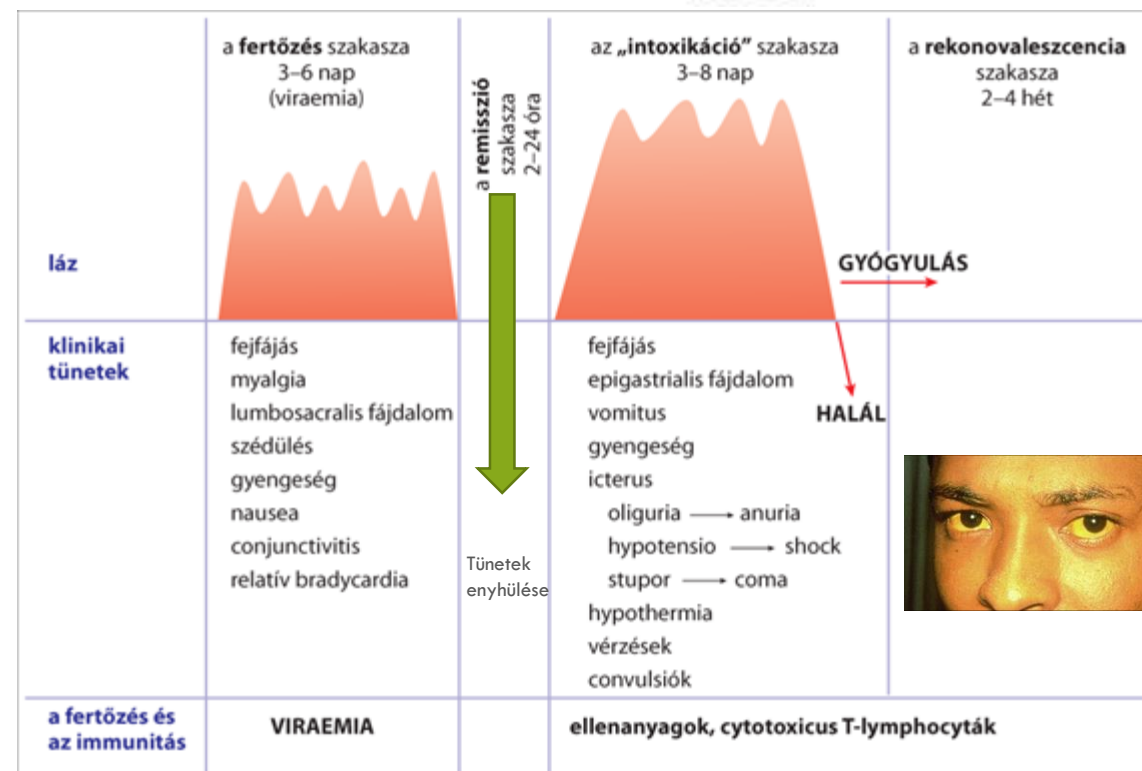
- Sárgaláz vírus
- Dengue láz vírus
- West Nile vírus
- Zika vírus



SÁRGALÁZ VÍRUS

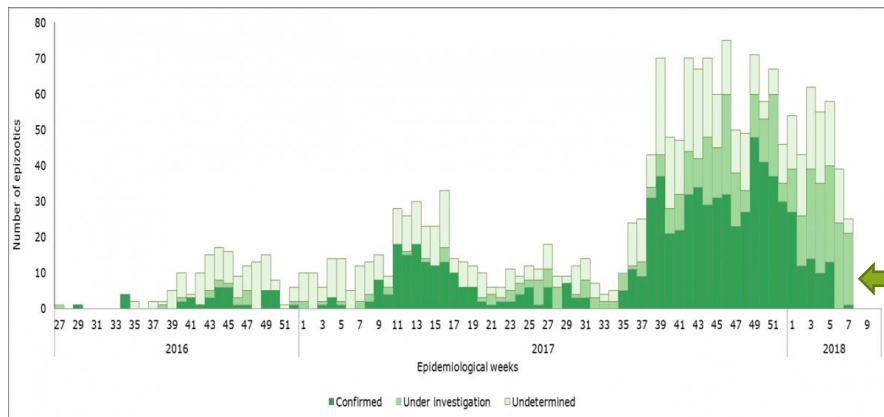


- **Szerkezet:** A burokkal rendelkező virion gömb alakú, átmérője 45-55 nm. A vírus a gazdasejt citoplazmájában szaporodik és bimbózással kerül ki a sejtől. A sárgaláz vírusnak egy szerotípusa van.
- **Patogenezis:** bifázisos betegség
 - Vektor: *Aedes aegypti* szúnyog
- **Tünetek:**
 - A sárgaláz vírus a szúnyog **csípésével** a bőrbe → véráram → **regionális nyirokcsomók** → májba, a vesébe, a csontvelőbe, a lépbe és a nyirokcsomókba is eljut
 - A vírus megfertőzi a máj Kupffer-sejtjeit és más szöveti macrophagokat, szaporodik a hepatocytákban, a vese epithelsejtjeiben és az immunrendszer sejtjes elemeiben is.
 - A generalizált fertőzés hatására **viraemia** jön létre.
 - A vírus cytopathiás hatása és az immunválasz együttesen eredményez számos szervben, főleg a májban, a vesékben és a vascularis rendszerben.

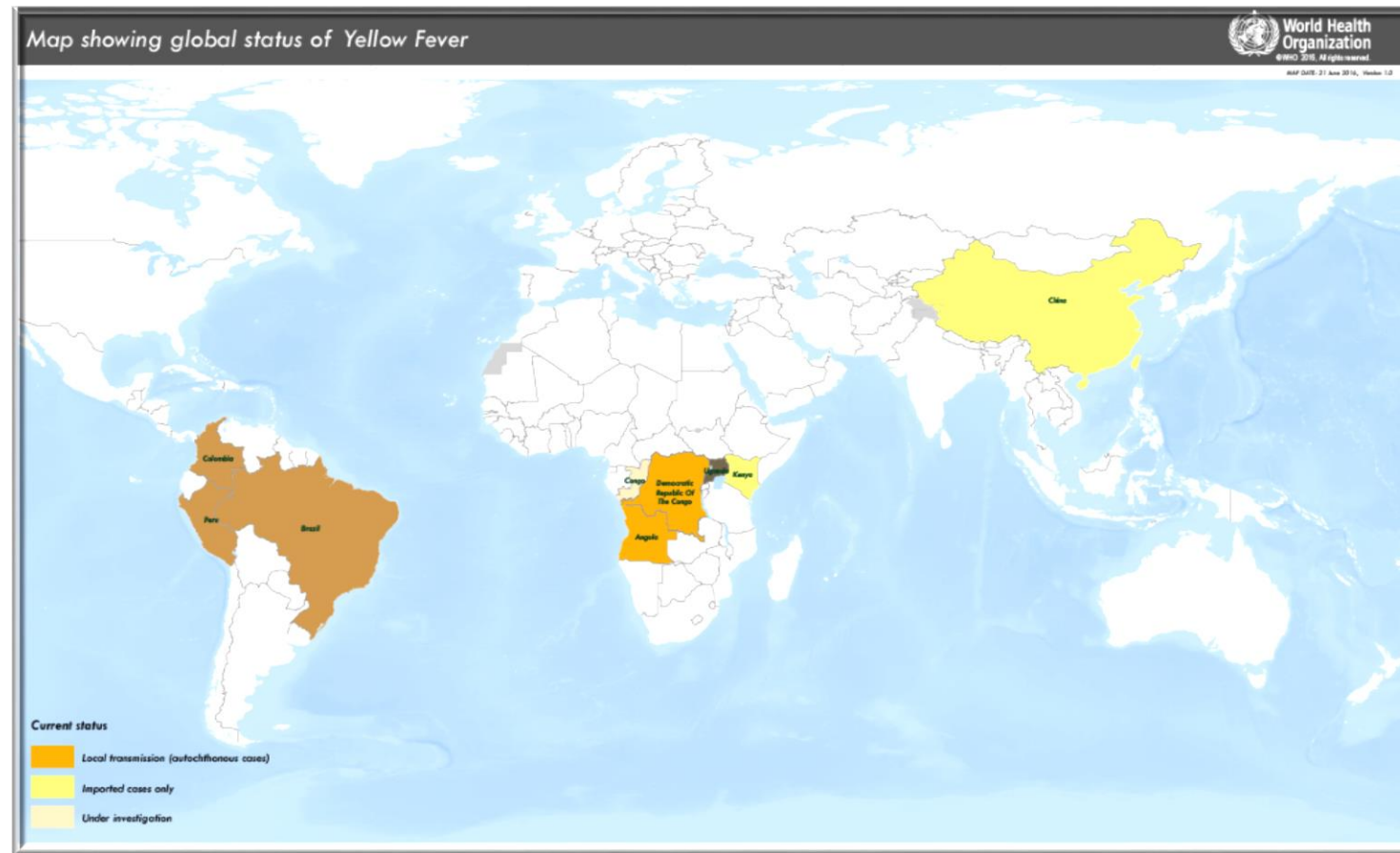


Epidemiológia:

- A járványok Afrika trópusi területein és Dél-Amerikában fordulnak elő.
- A legnagyobb városi járvány a közelmúltban: 2015. december 5. ANGOLA
- Járvány terjedése 2016 márciusában: Kinshasa (KONGÓ)



Map showing global status of Yellow Fever



2017-2019: **BRAZÍLIA**

Brazíliában ciklikus megjelenést mutat a betegség előfordulása: endémiás (oltatlan személyek sporadikus megbetegedései) és epidémiás (alacsony átoltottsági arányú populációban halmozódó esetek) periódusok váltakoznak. A 3-7 évente észlelhető ciklusokat mindig főemlősök körében kitört járványok (epizootia) előzik meg.

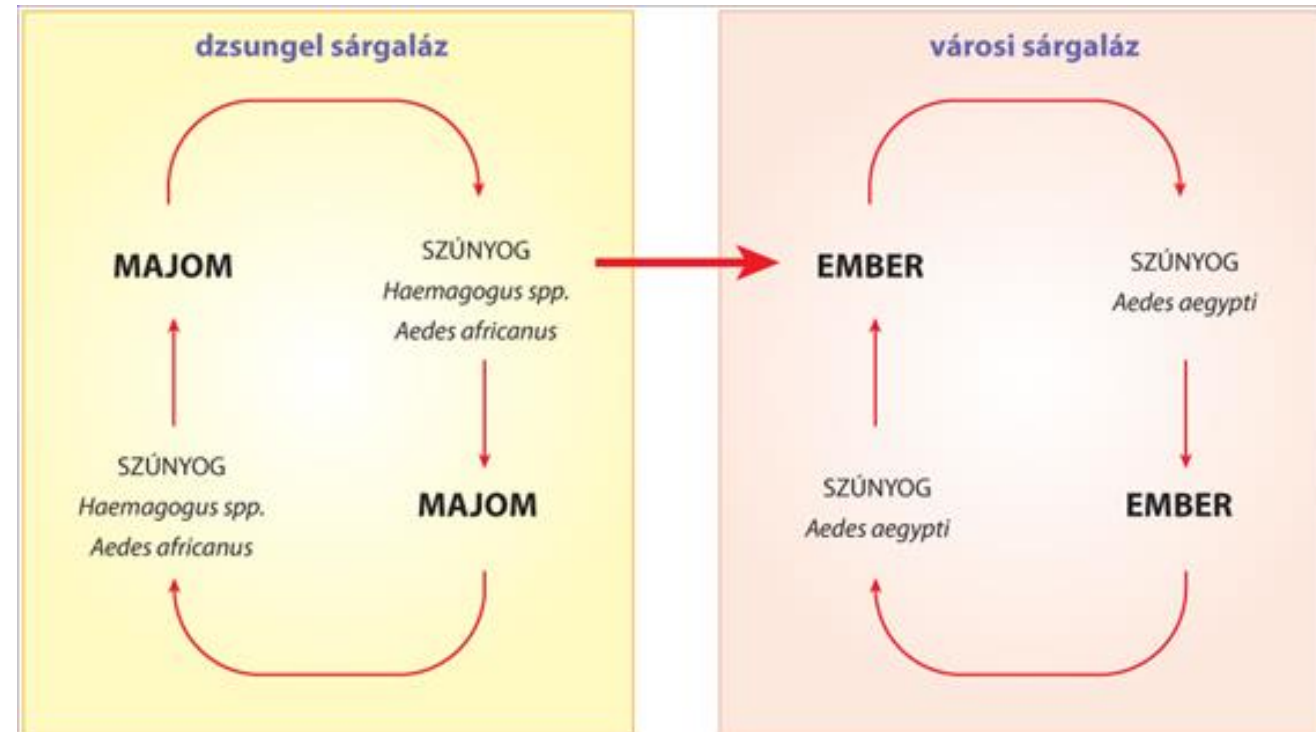
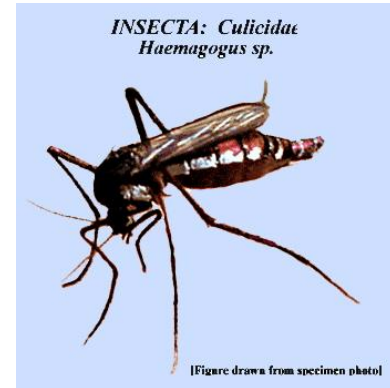
2019: **Bolívia, Peru, Brazília**

- A sárgaláznak járványtanilag két formája van:

- 1) a dzsungel sárgaláz és a
- 2) városi sárgaláz, melyeknek eltérőek a vektorai és a rezervoárjai.

- A **dzsungel sárgaláz** a majmok betegsége, melyet **Dél-Amerikában** a **Haemagogus** szúnyogfajok, míg **Afrikában** az **Aedes** szúnyogok terjesztenek. Az emberek sporadikusan fertőződhetnek, ha olyan szúnyog csípi meg őket, ami előzőleg fertőzött majom vérével táplálkozott.

- A **városi sárgaláz** az emberek betegsége, vektora az **Aedes aegypti**.



■ Laboratóriumi diagnózis



Szerológia	• IgM antitest-capture enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) a sárgaláz specifikus IgM detektálására: a pozitív szérum titer diagnosztikus, ha a beteg nem volt vakcinálva • 4-szeres növekedés a sárgaláz specifikus IgG antitest titerben annál a betegnél, aki nem volt beoltva • Kizárni a más flavivírusokkal szembeni keresztreakciót
Molekuláris módszerek	• Sárgaláz vírusantigén kimutatása: immunhisztokémia • Virális RNS kimutatása szövetmintából, vérből RT-PCR reakcióval (reverse transcriptase-polymerase chain reaction)

■ Terápia, prevenció:



- tüneti kezelés
- A megelőzésre **élő, attenuált sárgaláz vírust tartalmazó vakcina (17D)** áll rendelkezésre. Az endémiás területre utazóknak a védőoltás kötelező és 10 évig érvényes. A vakcina 6 hónapos kor alatt kontraindikált, 6–9 hónapos korban pedig nem ajánlott, mivel csecsemőkorban encephalitis léphet fel a vakcináció szövődményeként.
- A megelőzésében fontos szerepe van a **szervezett szúnyogirtásnak** és a csípéssel szembeni **személyes védekezési** módszereknek is.

DENGUE LÁZ VÍRUS

▪ Szerkezet:

- Arbovírus
- Négy szerotípus (DEN-1,2,3,4) → életünk során négyszer fertőződhetünk

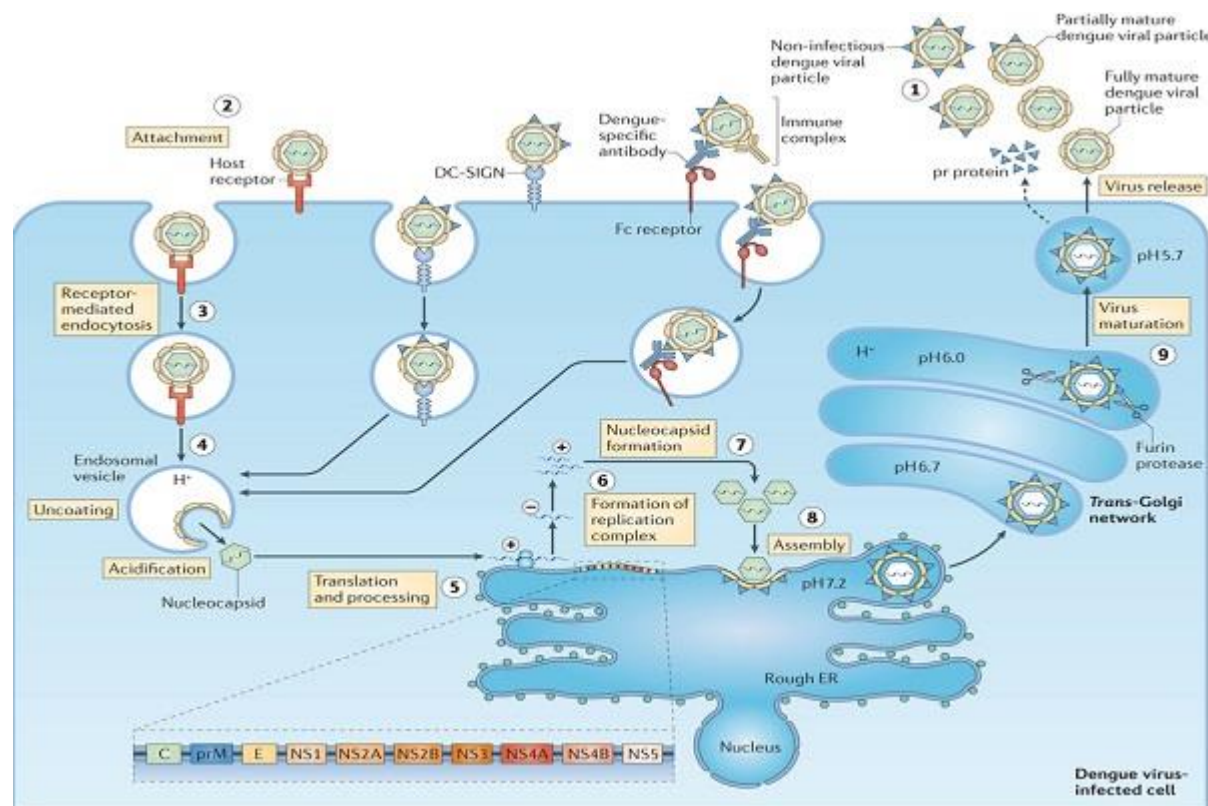
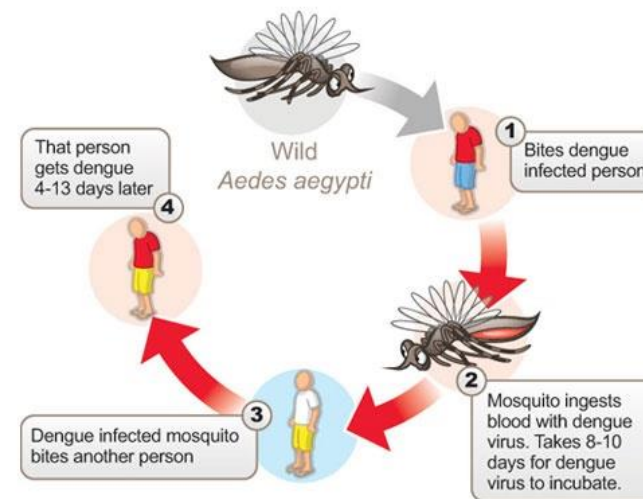
▪ Pathogenezis:

- Vektor: *Aedes aegypti*, esetleg *Aedes albopictus*

A dengue láz vírus receptormediált endocytosisal jut be a sejtekbe. A vírus elsődleges célpontjai a *dendritikus sejtek*, a *monocyták/macrophagok*, *B-lymphocyták*, *T-lymphocyták* és az *endothelsejtek*, de szaporodik a *hepatocytákban* és a *neuronokban* is.

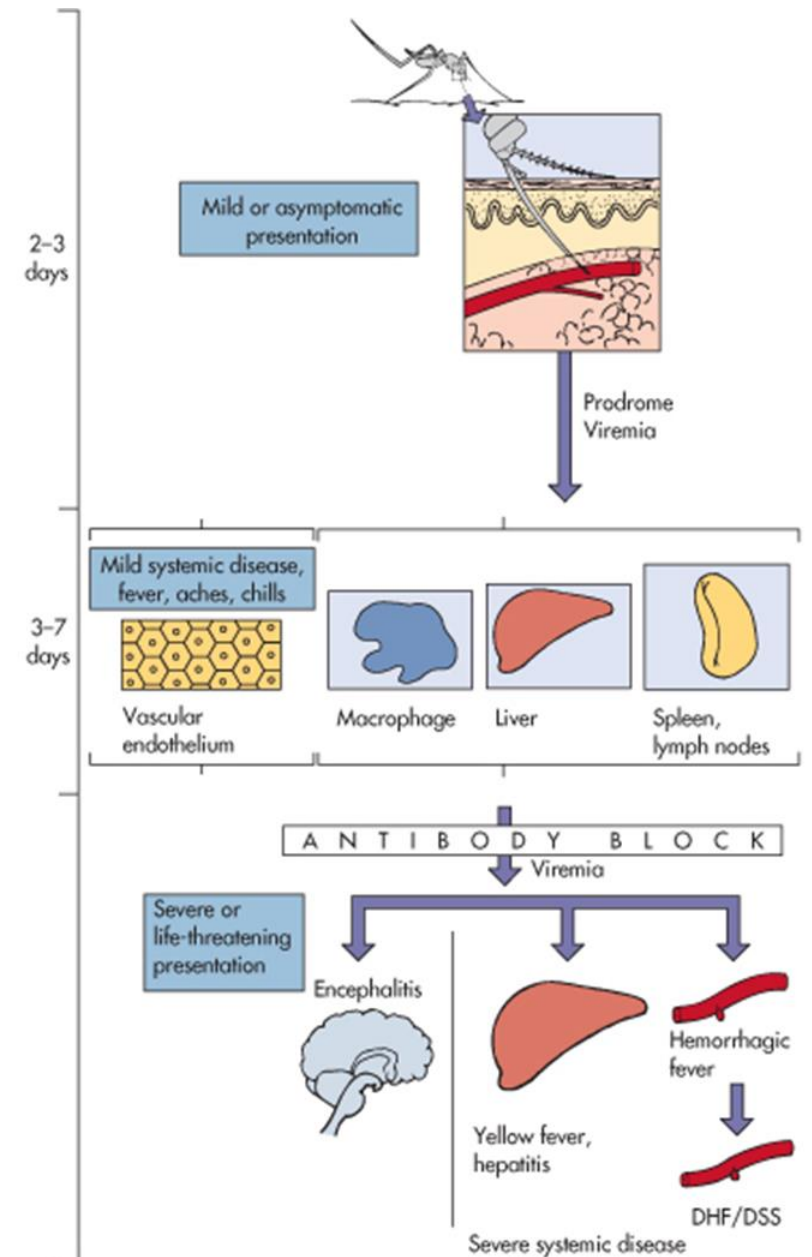
▪ Kórképek:

- Dengue láz (dengue fever, **DF**)
- Dengue hemorrágiás láz (hemorrhagic fever **DHF**)
 - Dengue shock szindróma (Dengue shock syndrome, **DSS**)
- Első dokumentált járvány: 1780-ban Ázsiában, Afrikában, Észak-Amerikában

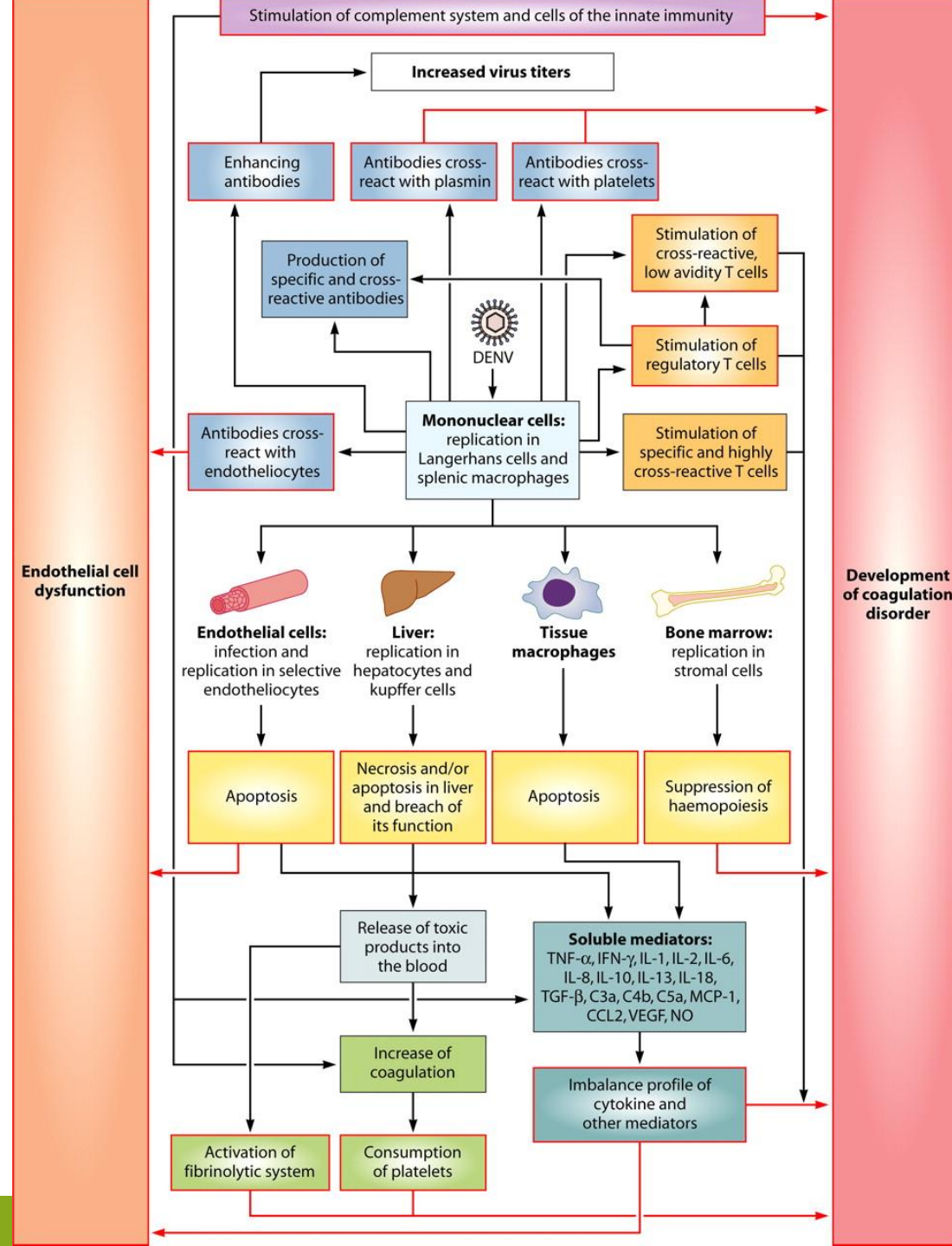


Pathogenezis:

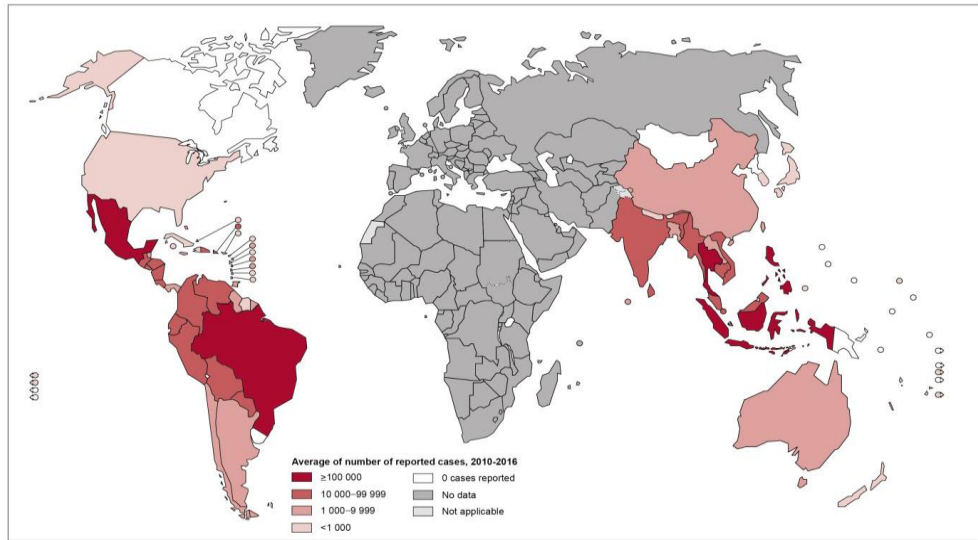
- Vírus: szúnyog csípése → bőrbe és a véráramba → szervek: magas titerű viraemia és generalizált fertőzés
- A dengue vírus okozhat enyhe lefolyású, lázzal járó megbetegedést, a **dengue lázat (DF)** és rendkívül súlyos kórképet, a **dengue haemorrhagiás láz/dengue shock syndrome (DHF/DSS)** néven ismert tünetegyüttest.
- A DHF/DSS-t jellemző haemorrhagiás tüneteket fokozott érfal permeabilitás idézi elő. A DHF/DSS súlyosságát a fertőzött egyén genetikai adottságai, a vírus szerotípusa, illetve genotípusa, valamint az esetleges korábbi dengue-vírus-infekcióból származó ellenanyagok és memória T-sejtek jelenléte is befolyásolja. A DHF/DSS gyakrabban lép fel szekunder dengue-vírus fertőzéskor, mint primer infekció során.



- A **klasszikus dengue láz (DF)** 4-6 nap lappangási idő után influenzához hasonló tünetekkel jelentkezik.
 - Láz („csonttörő láz” vagy „hétnapos láz”), fejfájás, ízületi- és izomfájdalmak valamint maculopapularis exanthemák lépnek fel.
 - A kiütések először a törzsön jelentkeznek, majd a végtagokon és az arcon is megjelennek. Lymphadenopathia is gyakran társul a tünetekhez.
 - A klasszikus DF igen kellemetlen megbetegedés, de ritkán halálos.
- A **DHF/DSS súlyos haemorrhagiás tünetekkel** járó kórkép. Kezdetben hasonlít a DF-hez, de később vérzések, keringési elégtelenség és shock alakul ki. A leggyakoribb haemorrhagiás manifestációk a bőr-, a fogíny- és a gastrointestinalis vérzések, valamint az epistaxis és a haematuria. DHF/DSS halálozása elérheti a 20–40%-ot.



Distribution of dengue, worldwide, 2016

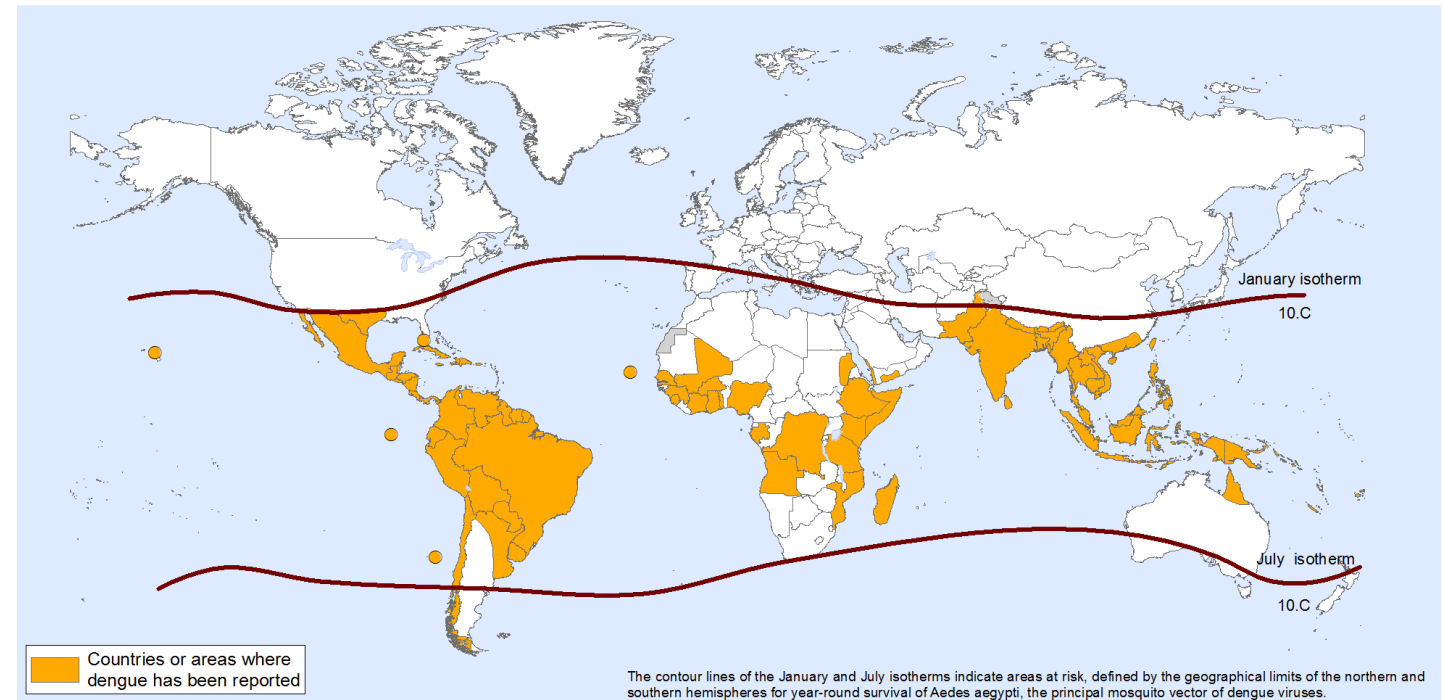


The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2016. All rights reserved.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



Dengue, countries or areas at risk, 2013



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Health Statistics and
Information Systems (HSI)
World Health Organization



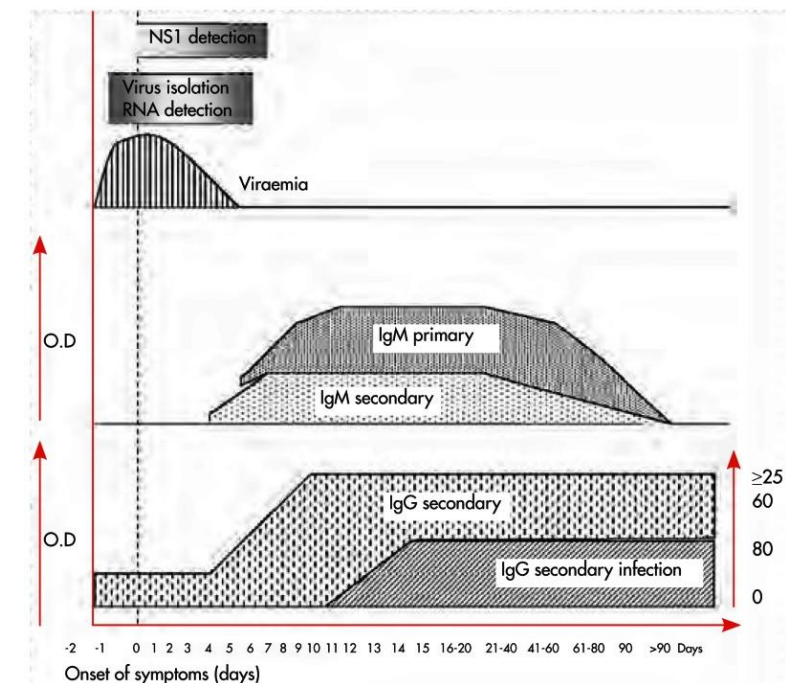
© WHO 2014. All rights reserved.

Epidemiológia:

- A dengue-vírus fertőzés Ázsia, Afrika és Amerika több mint 100 országában fordul elő, elsősorban a trópusi vidékeken.
- Városok kiépülése kontroll nélkül: nem megfelelő vízellátás és szennyvízelvezetés → Délkelet-Ázsia, Dél-Amerika → vírus terjedése
- Jelenleg a leggyakoribb arbovírus okozta fertőzés: több mint 100 országban endemikus, a trópusi és szubtrópusi vidékeken évente 2,5 milliárd embert érint, valamint 120 millió utazót.
- WHO (World Health Organization) incidencia becslése: 100 millió fertőzés évente, ebből kb. 500 000 DHF fertőzés (dengue hemorrhagic fever, DHF).

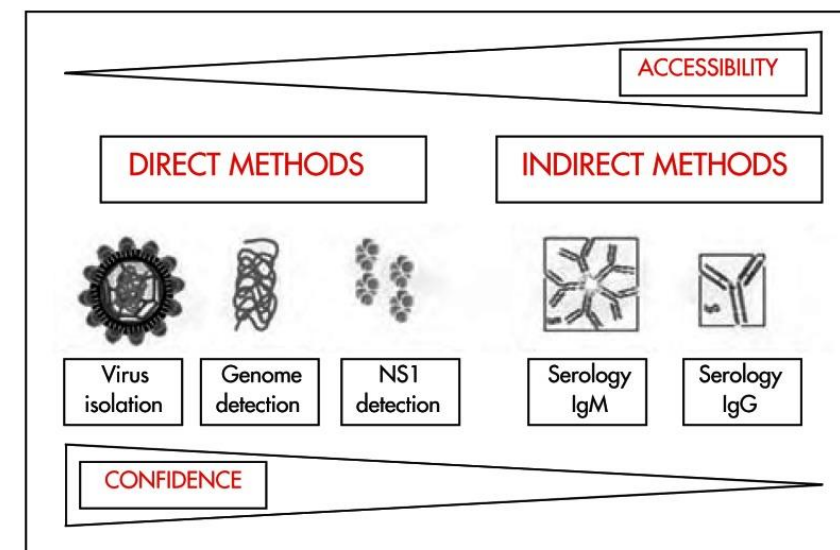
■ Laboratóriumi diagnózis

- **PCR:** dengue vírus kimutatása vérből a tünetek megjelenése után (láz)
- **Szerológia: IgG és IgM** antitestek kimutatása. Az **IgM** antitestek a megfertőződés után 7-10 nappal megjelennek, néhány hétig magas szinten termelődnek, később fokozatosan csökken a mennyiségük. Az **IgG** antitestek később jelennek meg, az akut szakaszban nő a mennyiségük, aztán állandó szinten marad, az IgG antitestek hosszú távon megmaradnak.



■ Kezelés, prevenció

- Nincs antivirális terápia, csak tüneti kezelés
- Vakcina: Egy vakcina került forgalomba eddig, **Dengvaxia® (CYD-TDV)**, amelyet a Sanofi Pasteur fejlesztett ki (élő, attenuált, tetraavalens). Kb. öt másik dengue vakcina jelölt van a klinikai fejlesztés szakaszában (WHO, 2016).
- **Prevenció:** szervezett szúnyogirtás és a csípéssel szembeni személyes védekezési módszerek



WEST NILE VÍRUS (WNV)

- **Szerkezet:**

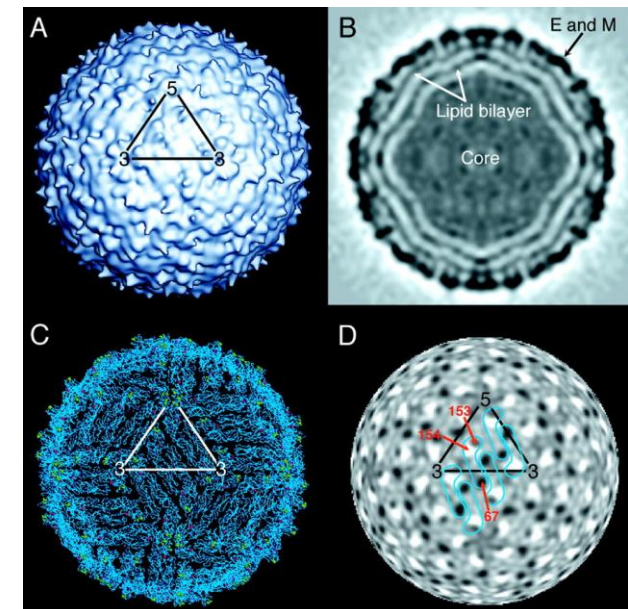
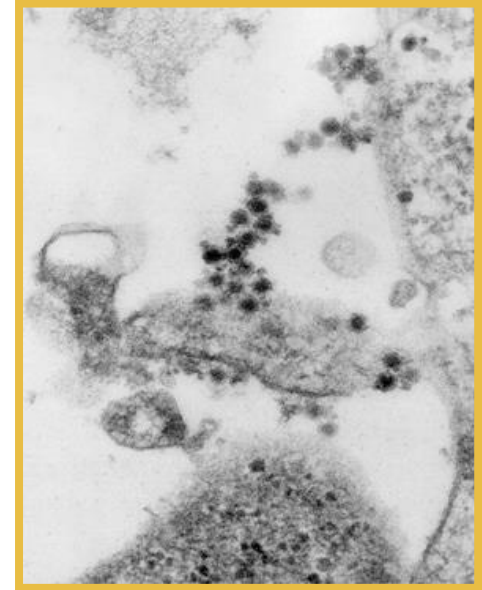
- Arbovírus
- A Japán encephalitis serocomplex tagja
- A WNV-nek két genotípusa van. Az I-es genotípus világszerte súlyos járványokat okoz, míg a II-es genotípus emberekben csak sporadikus fertőzéseket idéz elő, és előfordulása Afrika bizonyos részeire korlátozódik.

- **Pathogenezis:**

- Vektor: *Culex* spp. szúnyog, kullancs

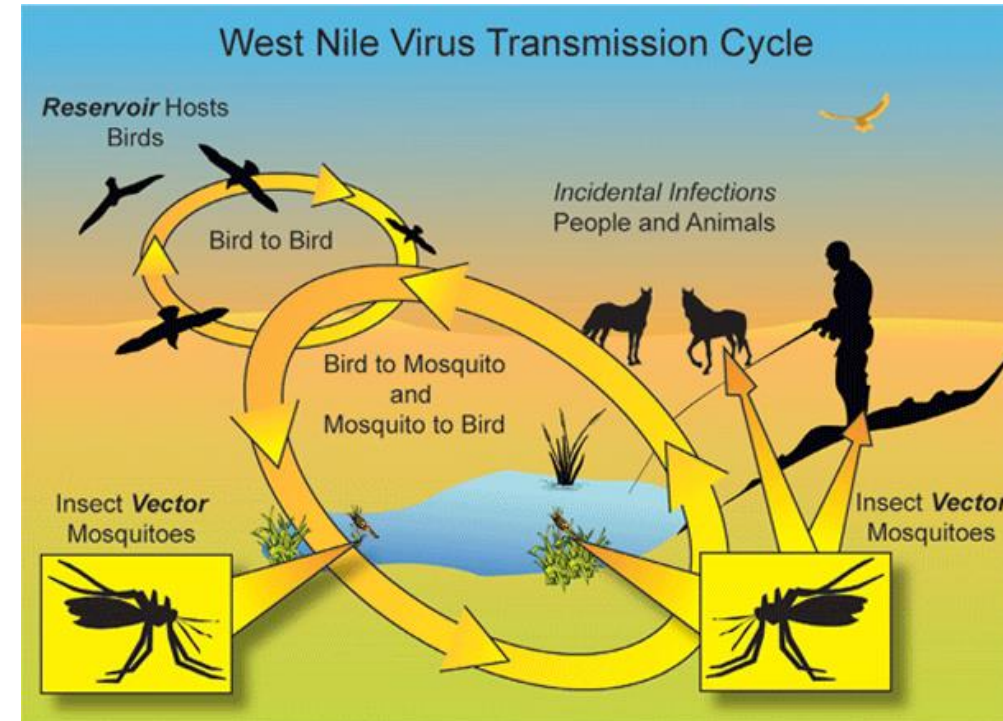
- **Kórképek:**

- West Nile láz
- West Nile neuroinvaszív kórkép



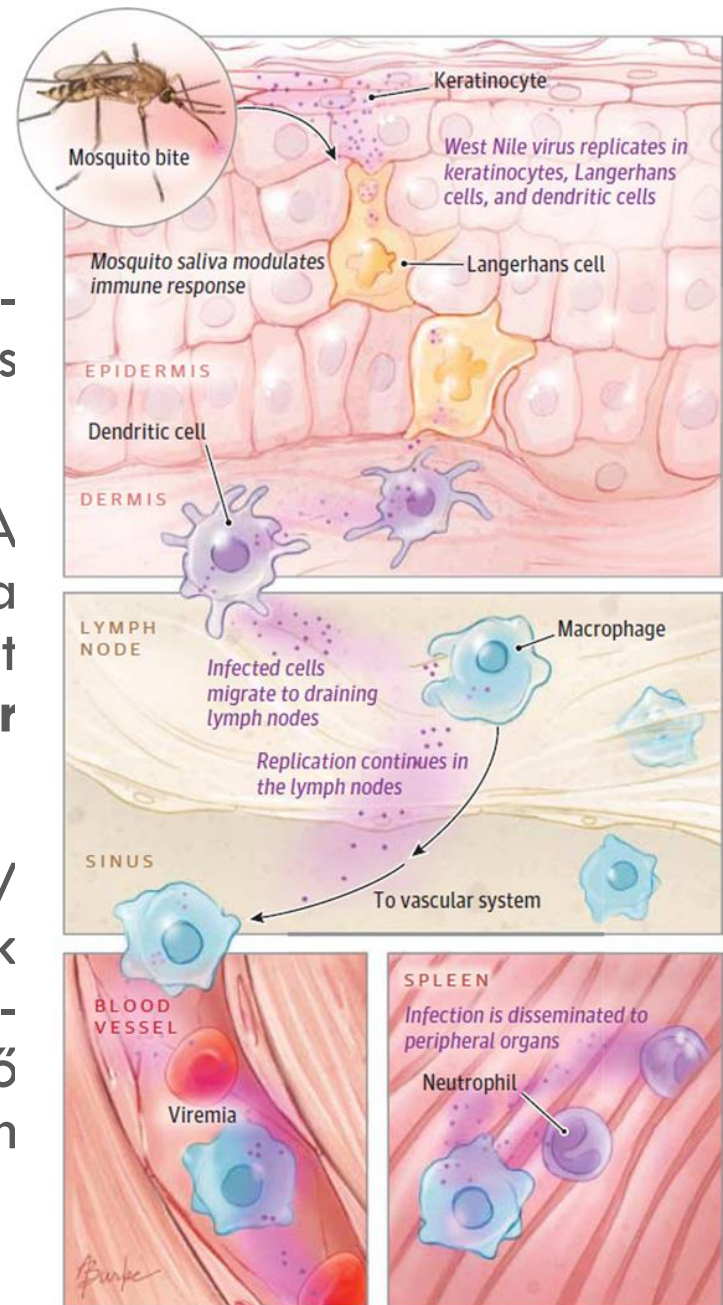
Terjedés

- A WN vírus a természetes környezetben **madarakat fertőz, és számos szúnyogfaj közvetítésével** jut át emberekre és különféle állatokra.
- A *Corvidae* (varjúszerűek) és a *Passeridae* (verébszerűek) családjába tartozó madarak, így varjak, hollók, csókák, szajkók, szarkák, verebek és egyéb fajok fogékonyak a fertőzésre, de több mint 150 madár fajból izolálták már a vírust.
- Az *I*-es genotípus által okozott fertőzés hatására a madarak megbetegszenek, az elhullás jelentős mértékű. Bár eddig legalább 40 szúnyogfajból és kullancsokból is kimutatták a vírust, terjesztésében a *Culex* szúnyog játszik elsődleges szerepet.
- Egyéb fertőződési utak:
 - Vértranszfúzió
 - Transzplantáció
 - Laboratóriumi fertőzés
 - Terhesség, szülés, szoptatás alatti fertőződés: anya → gyermek



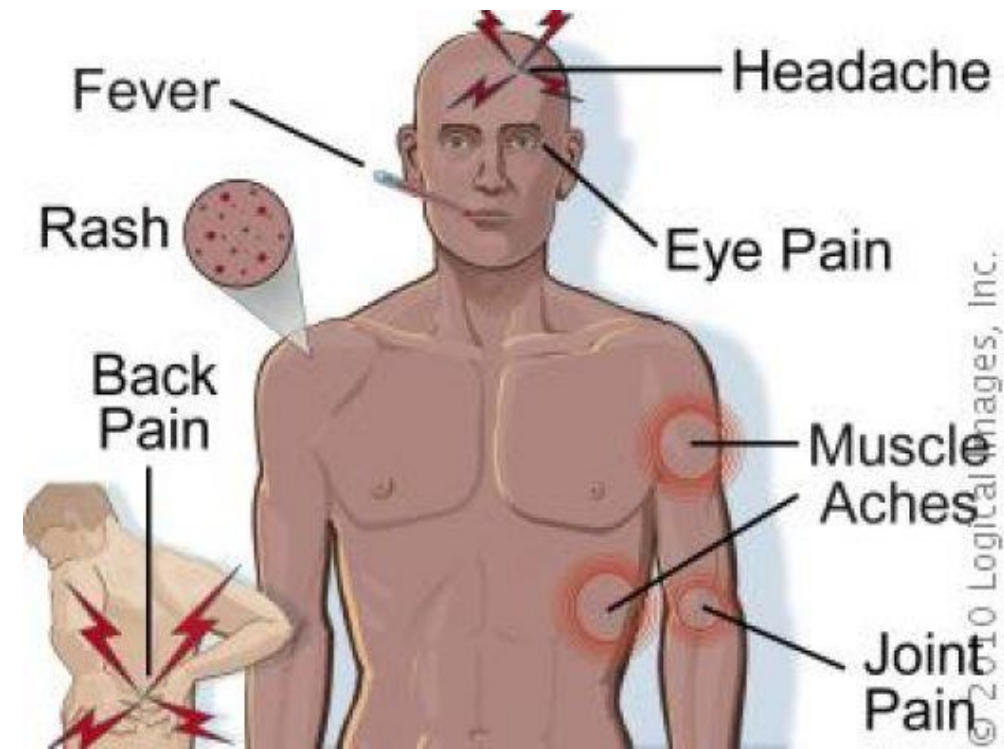
Pathogenezis

- A szúnyogcsípés után a vírus először a bőr Langerhans-sejtjeiben, majd a regionális **nyirokcsomókban** és más nyirokszervekben szaporodik.
- Ezt követően alacsony szintű, **átmeneti viraemia** alakul ki. A fertőzés során a vírus TNF- α termelést indukál és stimulálja a Toll-like receptorokat, ami fokozza a vér-agy gát permeabilitását és elősegíti a **központi idegrendszer fertőződését**.
- A viraemia során a vírus áthatol a vér-agy gáton. A WNV elsődleges célpontjai a **neuronok**. A vírus szaporodik a basalganglionokban, valamint a corticalis-, az agytörzsi- és a gerincvelői idegsejtekben, ami akár halálhoz vezető neurológiai kórképek kialakulását eredményezi (E protein segíti a neuroinvazivitást).



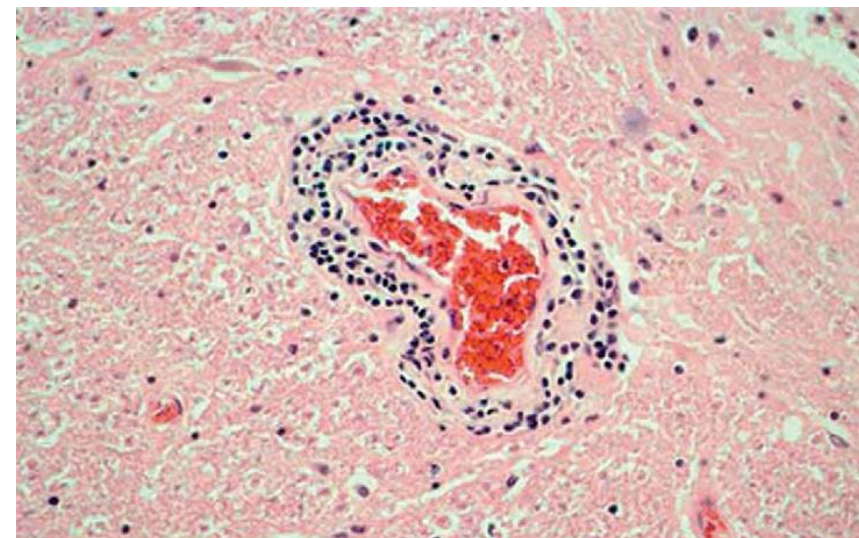
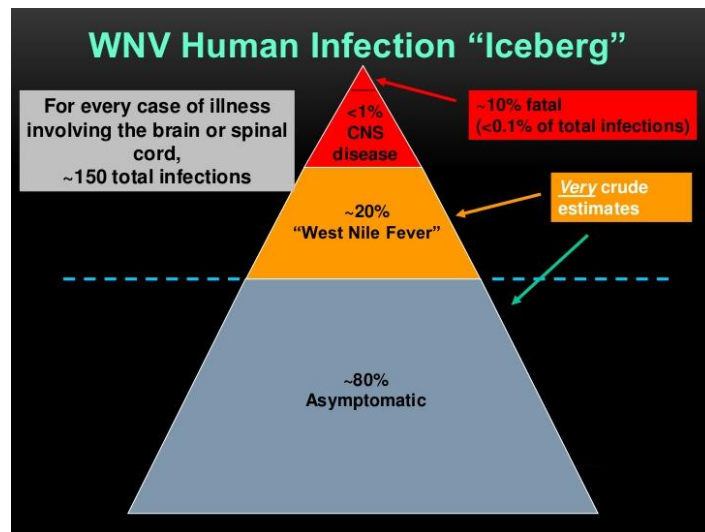
West Nile láz

- A WNV által okozott fertőzés **gyakran tünetmentes**. A fertőzöttek 20%-ánál alakul ki betegség.
- A WNV okozhat **enyhe** lefolyású, lázzal járó megbetegedést, ez a West Nile láz.
- A WN-láz 6-7 nap lappangási idő után influenzához hasonló tünetekkel jelentkezik.
- Láz, fejfájás, lymphadenopathia, gastrointestinalis tünetek, ízületi és izomfájdalmak valamint maculopapularis exanthemák észlelhetők.
- A WN-láz súlyos eseteiben ritkán izomgyengeség, a koncentrációképesség romlása, hepatitis, pancreatitis, myocarditis, rhabdomyolysis, orchitis és chorioretinitis léphet fel.



West Nile neuroinvasív fertőzés

- A neuroinvasív kórforma a fertőzöttek 1%-ában fordul elő, és asepticus meningitis, encephalitis, meningoencephalitis, illetve akut flaccid paralysis formájában játszódhat le, halálozása 10–15%.
- Míg a meningitis és a flaccid paralysis minden korcsoportban egyformán előfordul, idős korú betegeknél lényegesen gyakoribb az encephalitis, ekkor a halálozás elérheti a 35%-ot.



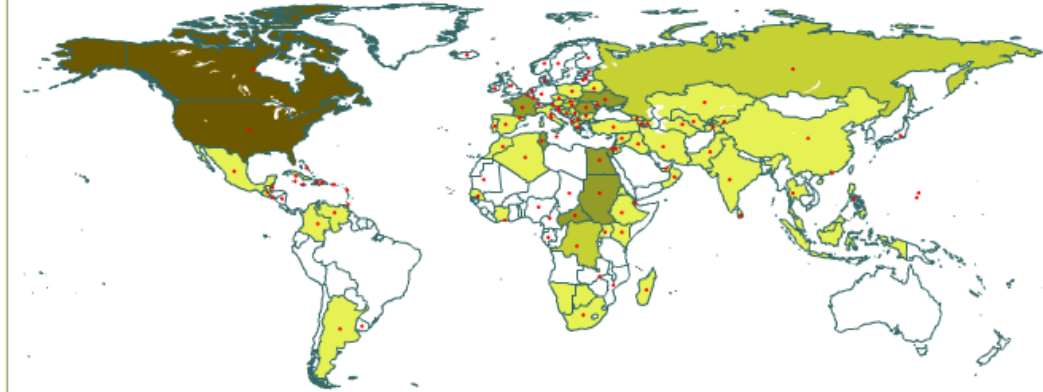
Perivascular lymphocytic infiltration in the brain parenchyma in a patient with West Nile virus encephalitis

Epidemiológia

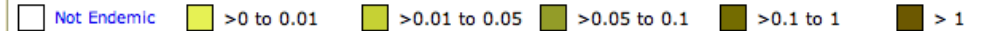
- A West Nile vírust (WNV) 1937-ben izolálták először Uganda West Nile nevű területén
- Az 1990-ig terjedő időszakban a WNV sporadikus eseteket és járványokat okozott Afrikában, Közép-Keleten, Ázsia nyugati részén és Ausztráliában. Ezt követően a vírus felbukkant és elterjedt Európa és Észak-Amerika számos országában. 1999: járvány New Yorkban, behurcolt vírustörzsek (Izrael, Tunézia) → gyors elterjedés az USA-ban → Kanadában és Venezuelában is elterjedt
- Járványok: Görögország, Izrael, Románia, Oroszország, USA
- A járványok a madarak vonulási útvonalain jellemzőek
- **Magyarország: 2018-ban 215 eset**
- Szerbia: 415 eset (2018)

West Nile fever: Global distribution

Disease is endemic or potentially endemic to 83 countries

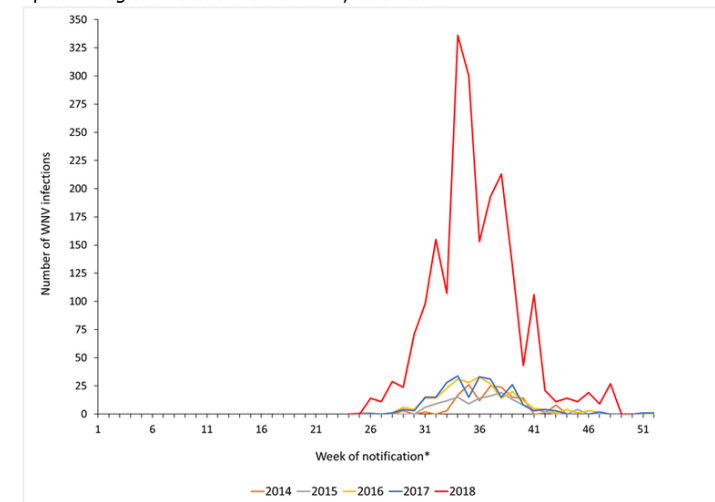


Annual Disease rates per 100,000 population



Click to view country-specific notes.

Number of WNV infections in EU/EEA and EU enlargement countries by epidemiological week of notification*, 2014-2018.



* Week of notification to national authorities or if missing, week of notification to ECDC.

Laboratóriumi diagnózis

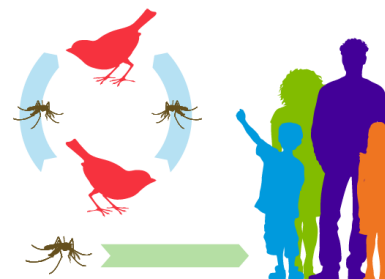
- **WNV láz:** West Nile vírus–specifikus IgM kimutatása szérumban
- **WNV neuroinvazív fertőzés:** West Nile vírus–specifikus IgM kimutatása liquorból vagy szérumból
- IgG antitest szerokonverzió (vagy szignifikáns emelkedés az antitest titerben) két minta vétele egy hét különbséggel (ELISA)
- PCR vér, illetve liquor mintákból
- Vírusneutralizációs teszt

Prevenció

- Nincs antivirális terápia
- Nincs vakcina
- 5-ből 1 embernél fejlődik ki a WN láz
- 150-ből 1 embernél neuroinvazív kórkép
- szervezett szúnyogirtás
- szúnyogcsípéssel szembeni személyes védekezési módszerek

WEST NILE VIRUS

How do you get it?



Mosquitoes bite infected birds, then bite humans.

What if you think you have it?



Only about 20% of people have any symptoms at all. Those are most often mild, flu-like complaints.

Symptoms usually show up 3 -14 days after being bitten by an infected mosquito.

Fewer than 1% of people get a serious illness that can be deadly.

If you develop severe headaches or confusion, see a health care provider right away.

How do you fight it?

Remember the 4 D's



ZIKA VÍRUS

Szerkezet

Felfedezés, epidemiológia

- Először majomban írták le, az ugandai Zika-erdőben 1947-ben
- 2007 előtt 14 esetet dokumentáltak csak (feltehetőleg volt több eset is)
- 2013-2014-ben Francia Polinéziában észlelt Zikavírus-járvány kapcsán 8750 gyanús megbetegedést regisztráltak, melyek közül 383 laboratóriumi vizsgálattal igazolt volt.
- 2015 előtt Zika járványok voltak Afrikában, Délkelet-Ázsiában, és a Csendes-óceáni-szigeteken

Vektor

- *Aedes* szúnyogfajok (*Aedes aegypti* és *Aedes albopictus*)

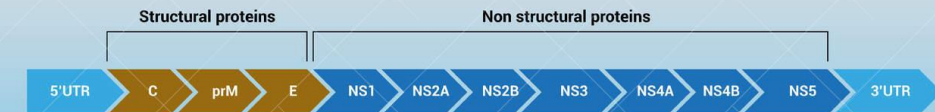
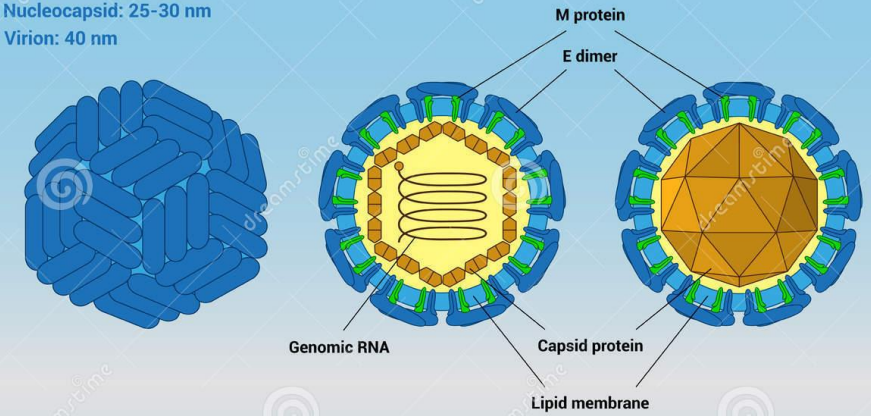
Zika virus

Family: *Flaviviridae*

Genus: *Flavivirus*

Nucleocapsid: 25-30 nm

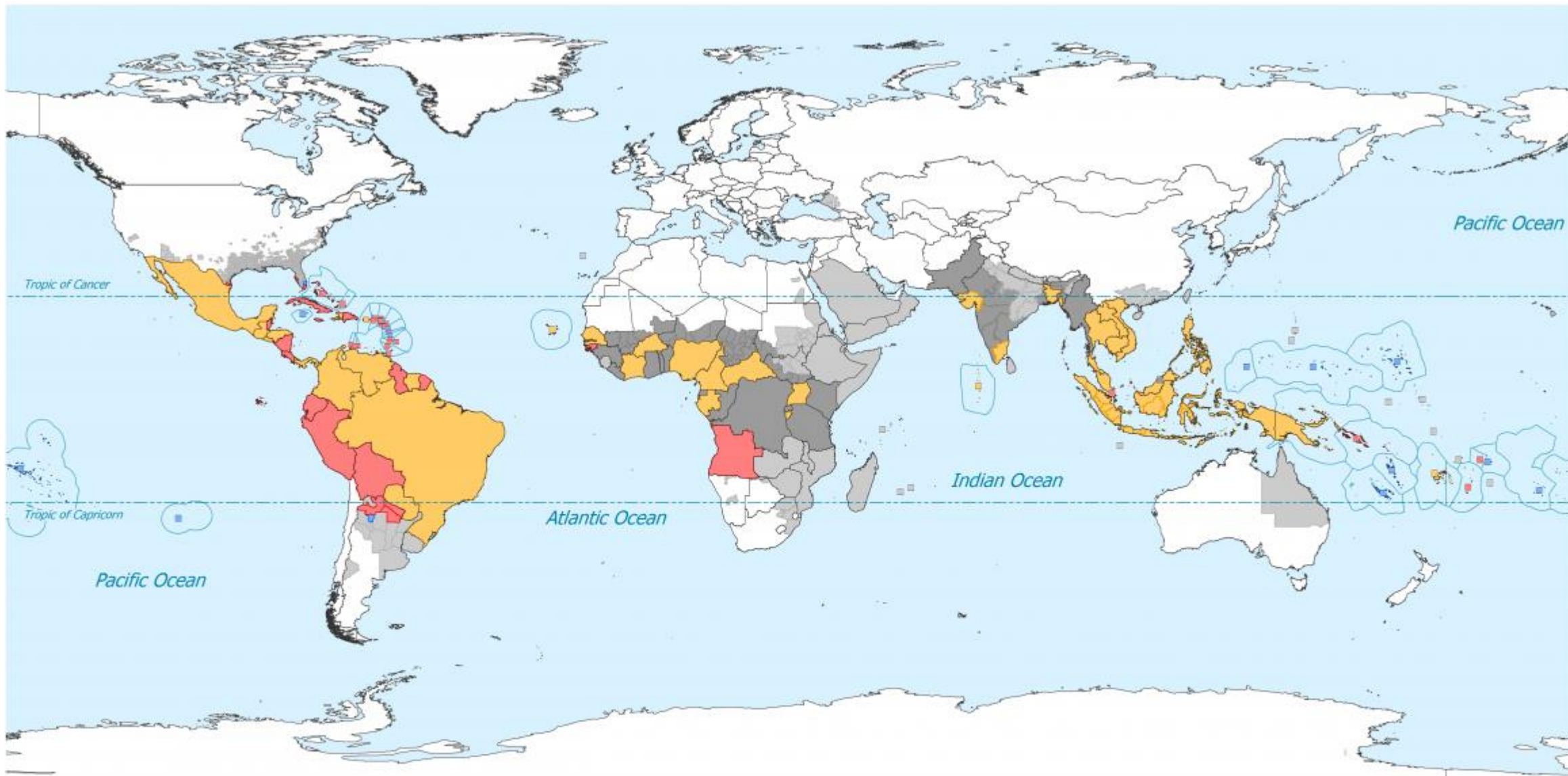
Virion: 40 nm



Aedes aegypti



Aedes albopictus



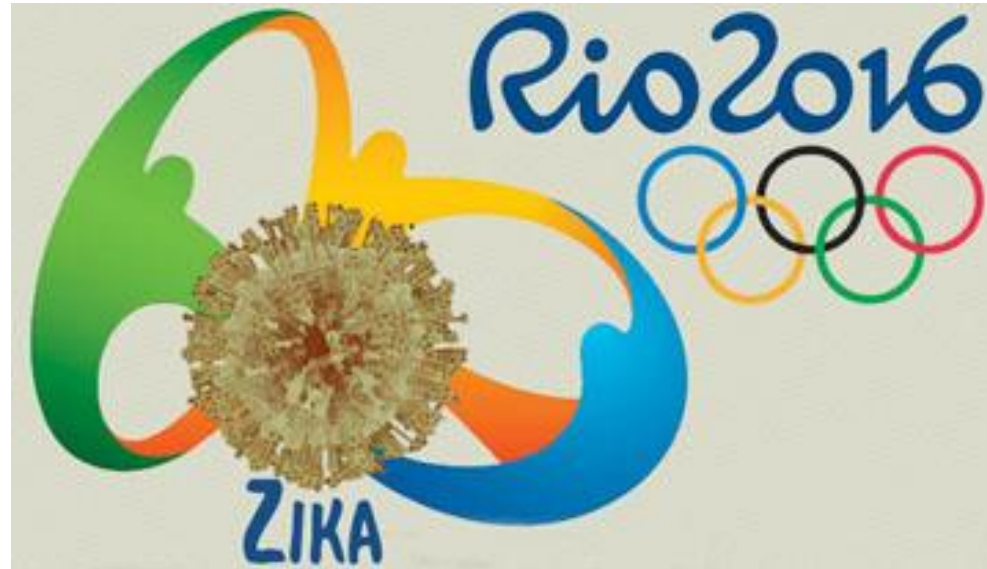
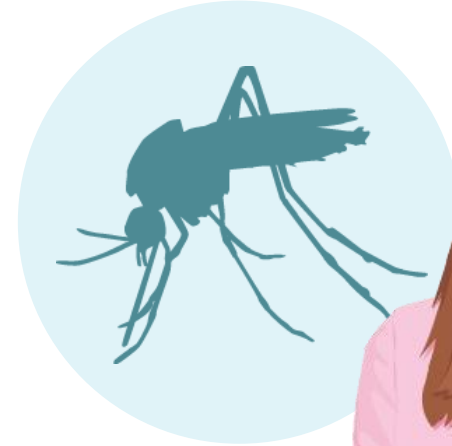
Country classification category (Cat.) for Zika virus transmission

- Areas with virus transmission following virus new/re introduction (WHO Cat. 1)
- Areas with virus transmission following previous virus circulation (WHO Cat. 2)
- Areas with interrupted transmission (WHO Cat. 3)
- Areas bordering a WHO Cat. 2 area (sub-category of WHO Cat. 4)
- Areas with potential for transmission (sub-category of WHO Cat. 4)
- Maritime Exclusive Economic Zones for non-visible areas



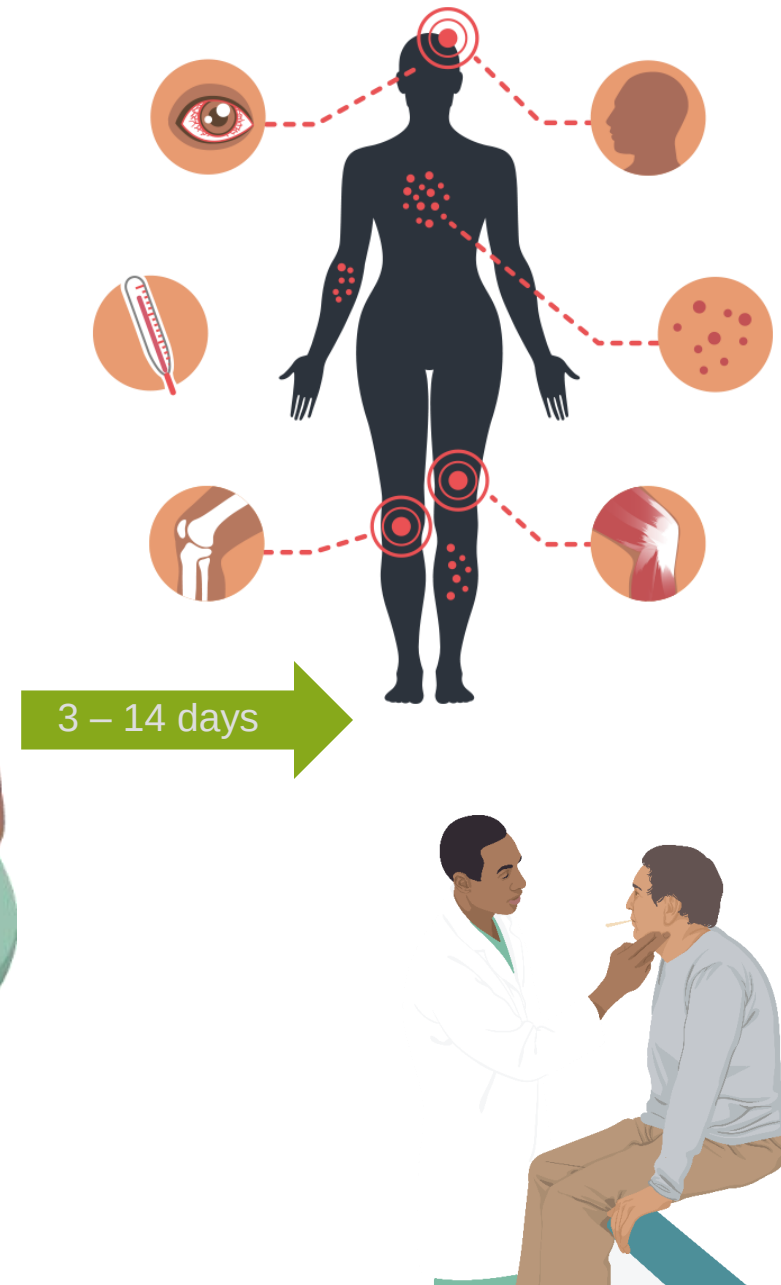
Terjedés

- Fertőzött szúnyog csípése
- Anya-magzat: intrauterin, perinatális
- Szexuális úton: fertőzött személy → partner
- Laboratóriumi fertőződés
- Vértranszfúzió
- Szoptatás



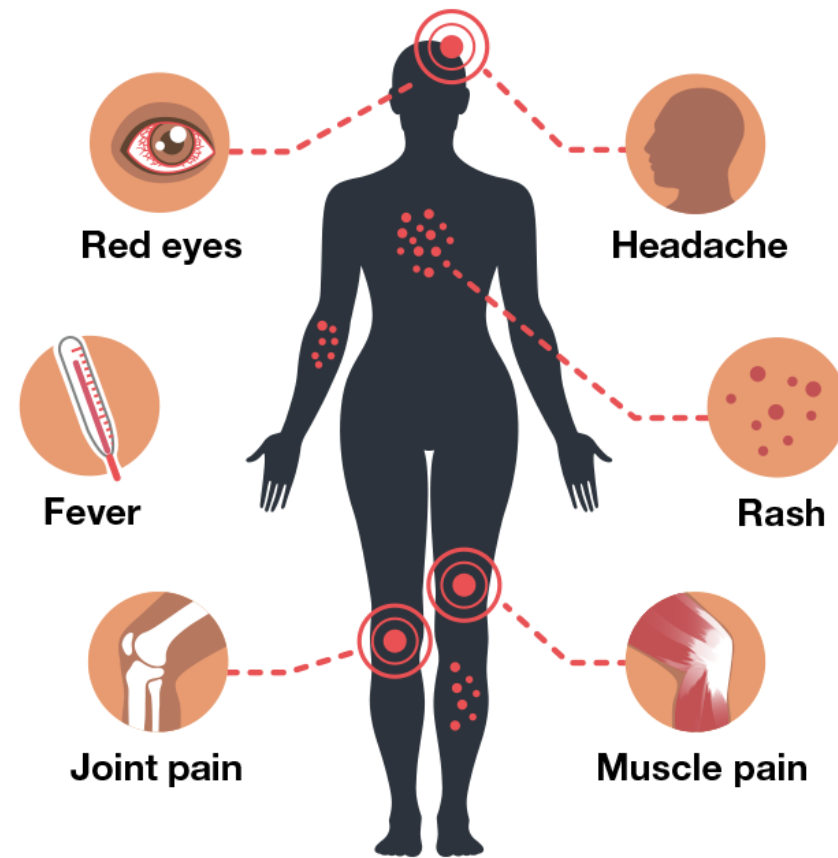
Lappangási idő, viraemia

- Lappangási idő: 3–14 nap
- Zika viraemia: néhány naptól egészen egy hétig
- A vírus hosszabb ideig kimutatható vizeletből, ondóból, mint vérből
- Enyhe klinikai tünetek, amelyek néhány napig, maximum egy hétig tartanak
- Nem jellemzőek kórházi ellátást igénylő tünetek
- Ritkák a súlyos tünetek
- Ritkán Guillain-Barré szindróma (GBS) lehetséges Zika fertőzésnél
- **A hasonló tünetek miatt (Flavivírusok) sok eset nem került dokumentálásra.**



Tünetek

- Sokszor tünetmentes
- Akut lázas tünetek
- Maculopapularis exanthema
- Ízületi fájdalom
- Izomfájdalom
- Nem gennyes conjunctivitis/conjunctiva belövelltség
- Fejfájás



Kiket kell tesztelni Zika fertőzésre?

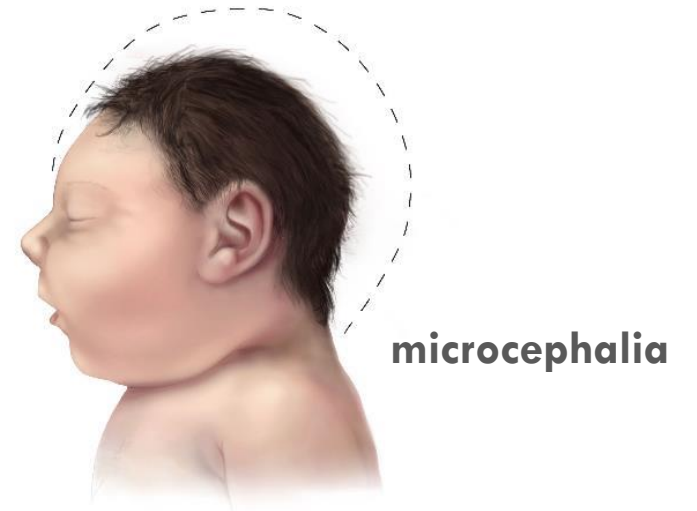
- Zika vírus expozíciónak kitett emberek Zika fertőzés tüneteivel
- Tüneteket mutató terhes nők feltehető Zika vírus expozíció után
- Aszimptomatikus terhes nők feltehető Zika vírus expozíció után
- Terhes nők feltehető Zika vírus expozíció után, akiknek magzata congenitalis Zika fertőzés jeleit mutatja (ultrahang)

Congenitalis Zika szindróma

Születési rendellenesség

- Microcephalia
- Csökkent agyszövet
- A szem hátsó részének sérülése
- Ízületi deformitás: pl. dongaláb
- Izomdefektus

Nem minden fertőzés okoz születési rendellenességet



Terápia, prevenció

- Nincs vakcina
- Tüneti kezelés: pihenés, folyadékpótlás, fájdalomcsillapítás



Epinfó, 2017 február:

- Az első igazolt Zika-vírus-fertőzött magyar állampolgár 2016 júliusában betegedett meg Mexikóban. Enyhe tünetek jellemezték betegségét: fejfájás, gyengeség, fáradékonyság, ízületi fájdalom, duzzanat, kiütés. A beteg magától gyógyult, hónapokkal később történt hazatérésekor kérte laboratóriumi vizsgálatát, mely a közelmúltban átvészelt fertőzést igazolt.
- A másodikként igazolt, heveny Zika-lázban szenvedő magyar beteg 2016 decemberében Thaiföldön járt, majd a hazaérkezése után 3 nappal kezdődtek tünetei kiütéssel, kötőhártya-gyulladással, gyengeséggel, nyirokcsomó-duzzanattal. Mindkét személynél a diagnosztikus értékű, Zika-vírus ellenes, IgM típusú antitestek megjelenése mellett megerősítő vizsgálatokra volt szükség, amelyeket az első esetben a neutralizációs vizsgálatok, a második esetben a neutralizációs vizsgálatok illetve a vizelet PCR-pozitivitása erősített meg. Mindkét beteg férfi volt.



KÖSZÖNÖM A
FIGYELMET!