

A nyugat-nílusi vírus és egyéb, szúnyogokkal terjedő flavivírusok hazai relevanciája és a fertőzések klinikai vonatkozásai

DR. KEMENESI GÁBOR, DR. ZANA BRIGITTA, DR. JAKAB FERENC

A nyugat-nílusi vírus térnyerésére és jelentőségére markáns példát láthattunk a 2018-as évben Középkelet-Európában, hiszen minden eddiginél több humán esettel járó európai járványt tapasztalhattunk meg. A cikkben összegezzük azokat a tényezőket, amelyek szerepet játszhattak ebben, valamint megvizsgáljuk a rokon vírusok jelentőségét és klinikai relevanciáját hazánkban.

A fokozódó turizmus és globalizációs hatások miatt egyre gyakoribb az egzotikus betegségek új területeken való felbukkanása. A betegségterjesztő ízeltlábú vektorok térnyerése is jelentős, és számos esetben alapozott meg olyan járványokat, mint az újvilági Zika-vírus-járvány vagy a többszöri olaszországi chikungunyavírus-járvány. A klímaváltozás és az emberi tevékenység hatására számos inváziós szúnyogfaj terjed világszerte és képes egyre sikeresebben fennmaradni az újonnan meghódított területeken. A jelenség több évtizede tart, és az elmúlt évtizedben egyre fokozódó intenzitást tapasztalhatunk.

NYUGAT-NÍLUSI VÍRUS

A nyugat-nílusi vírus (WNV) a Flaviviridae víruscsalád tagja, számos egyéb, humán egészségügyi szempontból jelentős vírussal egyetemben, mint pl. a kullancsencephalitis vírus, a sárgaláz vírusa vagy a Zika-vírus. A WNV zoonótikus RNS-vírus, amely emberben, bizonyos madárfajokban és lovakban képes tünetekkel járó megbete-

tegedést okozni. A betegséget csípőszúnyogok (Culicidae) közvetítik természetes gazdáik között, illetve az ún. zsákutca gazdákra is, mint pl. az ember és a ló, melyekről a fertőzés természetes úton már nem terjed tovább. A transzplantációs és transzfúziós átviteli kockázat is releváns a fertőzés emberről emberre történő továbbvitelében. Természetes földrajzi terjesztésében azonban a vándormadaraknak jut kulcsszerep (1. ábra).

A WNV hazai és európai térnyerése több évtizede ismert volt, ami a WNV-1 genetikai variáns jelenlétének volt köszönhető. Ugyanannak a vírusnak, amely 1999-ben került az Amerikai Egyesült Államok területére és vált rövid időn belül endémiássá. A helyzet 2004-ben megváltozott, amikor a szintén közegészségügyileg jelentős WNV-2 genetikai variáns megjelent Európában, elsőként Afrikán kívül, éppen Magyarországon. Az azóta eltelt években a WNV-2 genetikai diverzifikációja tovább folytatódott, és megjelentek olyan törzsek is, melyek valószínűsíthetően, neuroinvaszi-



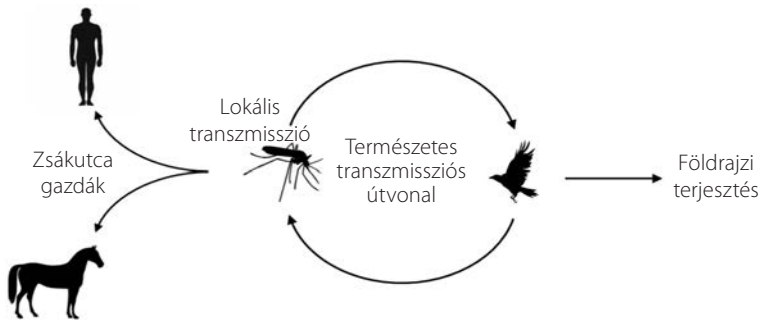
DR. KEMENESI GÁBOR

Egyetemi adjunktus, Pécsi Tudományegyetem, Szentágotthai János Kutatóközpont, Virologiai Kutatócsoport

tásukat tekintve, komolyabb fertőzést okoznak emberben. Világszerte összesen kilenc genetikailag elkülöníthető variánsát ismerjük a vírusnak, melyek közül közegész-

**01.
ÁBRA**

▶ A nyugat-nílusi láz vírusának terjesztői és gazdaszervezetei



ségügyi relevanciával csupán a WNV-1 és a WNV-2 típusok bírnak. Meg kell azonban említeni, hogy Magyarországon is leírtak egyéb genotípusokat, pl. a WNV-9 variánst. Erről a genetikailag új törzsről egyelőre rendkívül csekély információ áll rendelkezésre, habár humán relevanciája minden valószínűség szerint mellőzhető.²

A WNV-2 jelenlétét hazánkban is tapasztaljuk, így 2004 óta endémiásnak tekinthető betegségről beszélhetünk. Kiemelkedő év volt a 2018-as, amikor markáns ugrást tapasztalhattunk a humán és az állati esetszámokban egyaránt. A 2018-as hazai helyzet komolyságát jól hangsúlyozza, hogy a kumulatív esetszám (n=225) meghaladta az előző 14 év összesített esetszámát.³ Ez nem példa nélküli esemény Európában, hiszen a WNV-2 több ismert és kiterjedt epidémiát is okozott az elmúlt évek során, pl. Szerbiában, Görögországban vagy Olaszországban.⁴ A WNV-2 folyamatos Európán belüli változása miatt számítani lehet néhány évente, bizonyos régiókat érintően emelkedett esetszámokra, habár a környezeti tényezők is fontosak, főleg a csípőszúnyog időszak jellege. A járványok prognózisa igen nehézkes a számos környezeti, virológiai és epidemiológiai befolyásoló tényező miatt, azonban a hazánk-

ban tapasztalható általános szezon (amikor a humán megbetegedések megjelenésére számítani lehet) körülbelül a 30. és 40. hét között van. Az olyan években, mint a 2018-as, amikor ez a szezon korábbra tolódott, számítani lehet az adott évben emelkedett esetszámokra és akár néhány héttel elnyúló szezonra is a betegségek megjelenésének tekintetében.⁵

A fertőzés első jelei általában 2–14 napos inkubációs időt követően jelentkeznek. Emberi megbetegedés esetén a fertőzés általában tünetmentesen lezajlik, és kb. 30%-ban influenzaszerű, enyhe tünetekkel járó kórkép alakul ki. Az esetek 1%-ában jelentkezik a tipikus neuroinvaszív megbetegedés (encephalitis, meningitis, akut petyhüdt paralizis), ezekben az esetekben a halálozás elérheti akár a 20%-ot is. A kockázati csoportba tartozó idősek, immunszupprimált vagy fiatal gyermekek esetében nagyobb kockázattal és súlyosabb lefolyással kell számolni.⁶

Laboratóriumunkban 2018 folyamán több eltérő WNV-törzset is kimutattunk hazai madár-, ló-, illetve szúnyogmintákból. Kiterjedt földrajzi aktivitást tapasztaltunk, több hazai kutatóval egyetemben. Valószínűsíthetően ez is hozzájárulhatott az emelkedett esetszámokhoz, a megfe-

lelő ökológiai háttértényezők és a lakosság immunológiai fogékonysága mellett. Érdeklenség, hogy a vizsgált minták filogenetikai analízise alapján a domináns törzs a 2013-as szerbiai epidémiáért felelős vírustörzs közeli rokona, melyet 2015-ös déli határ menti szúnyogokból is izoláltunk. A vírus jelenléte tehát folyamatos volt, és a megfelelő környezeti tényezők hatására juthatott át nagyobb számú, fogékony humán populációra.

USUTU-VÍRUS

Hazánkban szintén endémiásnak tekinthető az Usutu-vírus (USUV), melynek közegészségügyi relevanciája egyelőre jóval csekélyebb, mint a WNV-é. Az elmúlt évek során azonban egyre gyakrabban derül fény emberi megbetegedésekre, főként véradók célzott vizsgálata során. Néhány esetben immunszupprimált emberi eseteket is jegyeznek Európából. Az USUV természetes terjedése és transzmissziós útvonalai teljesen megegyeznek a WNV esetében elmondottakkal, sőt a néhány ismert humán megbetegedés klinikai megjelenése is azonos, esetenként súlyos neurológiai tünetek (encephalitis, meningo-encephalitis) is felléphetnek. Eredetét tekintve szintén afrikai vírusról beszélünk, amely retrospektív vizsgálatok alapján 1996-ban jelenhetett meg elsőként Európában. Ezt követően 2001-től kezdve először Ausztriában és Magyarországon, később Európa-szerte tapasztalható volt felbukkanása. Minden esetben állategészségügyi problémaként, madárelhullások formájában jelentkezett és vált később endémiássá az adott területen. Európán belüli terjedésében valószínűleg a madarak vándorlása játszik fő szerepet, és evolúciójára jellemző a WNV esetében már látott genetikai diverzifikáció, mely az egyre gyakrabban felfedezett humán esetek tükrében valós kockázatot rejt magában. Ennek megfelelően számítani lehet akár arra is, hogy a jövőben egy

emberi fertőzésekre jobban adaptálódott törzs bukkanhat fel.⁷

Tekintettel a genetikai, epidemiológiai, antigenitási és ökológiai hasonlóságra, az előbb említett két vírus ko-cirkulációjára is számítani lehet. Ez nagyban befolyásolhatja a vírusok tér- és időbeli eloszlásának képét, és komoly kihívásokat támaszt a differenciáldiagnosztika tekintetében is. A két vírus keresztimunitása is igen valószínű, ez tovább bonyolítja a megfelelő járványügyi modellek felállítását.

Az USUV okozta első humán megbetegedést az 1980-as években jegyezték fel, a Közép-afrikai Köztársaság területén. Ezt követően 2004-ben publikáltak Burkina Fasóból egy újabb humán esetet. Mindkét betegnél enyhe tünetekkel, kiütésekkel és lázzal járó klinikai képet tapasztaltak. Az első súlyos megbetegedéseket 2009-ben Olaszországban regisztrálták, ezek a vírus európai térnyerését és diverzifikációját követően jelentek meg. Két immunszupprimált betegnél meningoencephalitist okozó USUV-fertőzést írtak le. Ezt követően retrospektív vizsgálatokkal további 11 encephalitiszes és meningoencephalitiszes esetet tártak fel a régióban. A tanulmányt további eseteírások követték Horvátországból, ahol 2013 és 2018 között további hat betegnél derült fény az USUV szerepére. Véradók rutinszerű vizsgálatát követően további, tünetmentes humán USUV-megbetegedéseket igazoltak, így jelenleg összesen 46 igazolt humán, akut esetet ismerünk Európából, és további 98 esetben igazoltak átfertőzöttséget szerológiai módszerekkel. Célzott diagnosztika hiányában és a WNV-vel történő több szempontú diagnosztikai átfedés miatt a valós esetszámok magasabbak lehetnek.⁷

ZIKA-VÍRUS

Európa-szerte, így Magyarországon is számolni kell egyéb, szúnyogok által terjesztett flavivírusok megjelenésével. Behurcolt

esetek formájában számos példát ismerünk sárgaláz-, Zika- és dengue-fertőzésekre. A trópusi eredetű vírusokat terjeszteni képes inváziós szúnyogok térnyerésével és a nevezett vírusok olyan biológiai aspektusai miatt, mint pl. a szexuális úton történő transzmisszió, várhatóan egyre nagyobb területen és egyre nagyobb gyakorisággal számíthatunk megjelenésükre Európaszerte a jövőben.

A Zika-vírussal kapcsolatos újvilági járvány és annak „nemzetközi jelentőségű közegészségügyi vészhelyzetté” nyilvánítása rávilágított a vírus új területeken történő megjelenésének súlyosságára. A WHO véleménye, valamint a tudományos tények alapján Európában is várható a Zika-vírus megjelenése a közeljövőben, melynek első jeleit 2019 augusztusában már megtapasztalhattuk. Az Európai Járványügyi Központ (ECDC) jelentése szerint Franciaországban három, utazási előzmény nélküli megbetegedés történt, melyek mind ugyanahhoz a transzmissziós hálózathoz köthetők, az érintettek vélhetően a fertőzött, helyi inváziós szúnyogfajoktól kapták el a betegséget.⁸

A Zika-vírus komoly járványügyi potenciállal bír, mivel 1947-es afrikai felfedezése óta eljutott Ázsiába és Amerikába is, ahol kiterjedt járványokat okozott. A helyzetet súlyosbítja, hogy a fertőzést komoly neurológiai, illetve intrauterin kórképekkel is összefüggésbe hozták. Rendkívül nagy kihívást jelent járványügyi szempontból, hogy a fertőzött személyek akár 370 napig képesek szexuális úton terjeszteni a vírust. Ez a szúnyogok által történő transzmisszió lehetőségén kívül olyan területeket is veszélyeztet, ahol nincsenek jelen betegségterjesztő vektorfajok.

A betegség legtöbbször tünetmentes vagy enyhe tünetekkel, lázzal, kiütésekkel, ízületi és izomfájdalommal, illetve nem purulens kötőhártya-gyulladás formájában jelentkezik. A betegség megfelelő

időben történő felismerése, lehetőleg már az enyhe tünetek megjelenésekor, kulcsfontosságú a lokális transzmissziós gócpontok kialakulásának megelőzésében. Külön kiemelnénk, hogy nem szükséges utazási előzmény a betegség gyanújának megállapításához, habár jelenleg igen csekély az esélye egy magyarországi gócpont megjelenésének. Bár ennek kockázata igen kicsi, a vírus esetleges megjelenésének kockázata hazánkban folyamatosan fennáll. Nem szabad azonban figyelmen kívül hagyni a 2019-es franciaországi eseteket, a háttértényezők (fogékony populáció, betegségterjesztő vektorok) hazánkban is jelen vannak, így különösen fontos az egészségügyi ellátórendszer fokozott figyelme.⁹

Az ECDC javaslatai alapján az akut Zika-vírus-fertőzés megállapításához a következőkre van szükség: a vírus izolálása klinikai mintából és/vagy a vírusantigén vagy -nukleinsav kimutatása klinikai mintából és/vagy a Zika-vírus ellen termelődött IgM típusú antitestek kimutatása neutralizációs teszt megerősítéssel klinikai mintából és/vagy szerokonverzió vagy a Zika-vírus ellen termelődött IgG típusú specifikus antitest négyszeres titeremelkedése a betegtől levett szérumpárban.

DENGUE-VÍRUS

A flavivírusok közül az emberiséget leginkább a dengue-vírus óriási földrajzi elterjedése fenyegeti, amely jelenleg 100 országot érint és évi 400 millió megbetegedést jelent. Ekkora geográfiai jelenléttel a behurcolt esetek kockázata is jóval nagyobb, mint az előzőekben említett betegségeknek. A dengue-vírussal kapcsolatos fő problémát a dengue 1-es, 2-es, 3-as és 4-es típusok elterjedésének átfedése és a flavivírusokra jellemző antitestfüggő fertőződés fokozódása jelenti. Így ha valaki már első ízben átesett egy enyhe lefolyású dengue-vírus-fertőzésen, egy későbbi, másik típusú történő fertőzés jóval sú-

lyosabb tünetegyüttes formájában jelentkezik, esetenként dengue haemorrhagiás lázat okozva. Habár a dengue-vírus leghatékonyabb vektora, az *Aedes aegypti* nincs jelen hazánkban, és várhatóan a közeljövőben nem lesz képes stabil populációk létrehozására, egy másik kompetens vektorfaj már megtelepedett. Az ázsiai tigrisszúnyoghoz (*Aedes albopictus*) köthetően már ismeretesek autochton megbetegedések Európából, így ennek is fennáll a reális kockázata. A Zika-vírus esetében tapasztalt forgatókönyv szerint már leírtak autochton eseteket Európa déli országaiban, pl. Horvátországban. A kompetens betegségterjesztő vektor jelenléte miatt, ami Európában főként az ázsiai tigrisszúnyogot jelenti, a kockázat reális.¹⁰

Az elmúlt évtizedek nagy járványai következtében a flavivírus-fertőzések egyre több, kevésbé ismert tünetét, valamint a megbetegedések ritka megjelenési formáit ismerhetjük meg. Ezek közé tartoznak a különféle szemet érintő tünetek is, pl. retinális haemorrhagia, chorioretinalis gyulladás, uveitis stb.¹¹ A 2018-as évben az emelkedett magyarországi esetszámokkal kapcsolatban ezeket a manifesztációkat is leírták hazánkban a WNV-fertőzések esetében.

KOCKÁZATI TÉNYEZŐK

Minden, szúnyogok által terjesztett megbetegedésnél, így a cikkben taglalt flavivírus-fertőzések esetében is a legfőbb kockázati faktor a terjesztő szúnyogfajok denzitása és a denz csípőszúnyog-faunával rendelkező területekkel való érintkezés. Ebből következik, hogy szigorúan szezonális megbetegedésekről beszélhetünk hazánkban. Természetesen kivételt képeznek a behurcolt megbetegedések, melyek lehetősége egész évben fennáll.

Amerikai és nyugat-európai adatok alapján a flavivírus-fertőzés következtében kialakuló súlyosabb körlefozásnak (idegrendszeri gyulladás, emelkedett halálozás) nagyobb a kockázata az időseknek, illetve krónikus betegségekben szenvedő személyeknek. Rákos megbetegedés, kardiovaszkuláris betegség, diabetes, magas vérnyomás, immunszuppresszió vagy autoimmun betegség, vesebetegség, helytelen alkoholfogyasztás és legfőképpen az időskor (50 év felett fokozatosan nő a kockázat) szintén hajlamosító tényezők lehetnek a WNV-fertőzés okozta idegrendszeri szövődmények megjelenését illetően. További érdekesség, hogy több mint ötezer beteg adatai alapján megállapítható a férfiaknál kismértékű kockázatonövekedés az idegrendszeri manifesztációjú WNV-fertőzésre. Krónikus hepatitis C fertőzött személyek, agyvérzésen átesett betegek, fekete etnikai csoporthoz tartozók, dohányosok, kardiovaszkuláris betegségben és diabetesben szenvedők, immunszupprimált vagy autoimmun kórképben szenvedő betegek, vesebetegek körében és az idősebb korosztályban több tanulmány is kimutatott változó mértékű emelkedett halálozást.¹²

ÖSSZEGRZÉS

Összefoglalva a hazai körképet, számos szakterületet érintő figyelemfelhívásra van szükség a jövőben felbukkanó új vagy ismert vírusok időben és szakszerűen történő észlelése érdekében. A szúnyogok által terjesztett flavivírusok járványügyi kezelése komplex megoldásokat követel, s ebben kulcsfontosságú a gyorsaság és a különböző szakterületek, végrehajtó szervek szakszerű és hatékony együttműködése. Ezért javasoljuk, hogy a gyakorló orvosok területén dolgozó szakemberek fokozottan figyeljenek a felbukkanó fer-

tőző betegségekre, ezen belül is különösen a szúnyogok által terjesztett vírusos megbetegedésekre.



Levelzési cím:

jakab.ferenc@pte.hu

A szerzők munkahelye:

Dr. Kemenesi Gábor,¹ Dr. Zana Brigitta,² Dr. Jakab Ferenc³
¹Egyetemi adjunktus; ²PhD-hallgató; ³PhD, egyetemi tanár; Pécsi Tudományegyetem, Szentágotthai János Kutatóközpont, Virologiai Kutatócsoport



Irodalom:

1. Gray TJ, Webb CE. A review of the epidemiological and clinical aspects of West Nile virus. *Int J Gen Med* 2014;7:193–203
2. Kemenesi G, Dallos B, Oldal M, et al. Putative novel lineage of West Nile virus in *Uranotaenia unguiculata* mosquito, Hungary. *Virus Disease* 2014;25:500–503
3. Nagy A, Mezei E, Nagy O, et al. Extraordinary increase in West Nile virus cases and first confirmed human Usutu virus infection in Hungary, 2018. *Euro Surveill* 2019;28:1900038
4. Hernández-Triana LM, Jeffries CL, Mansfield KL, et al. Emergence of west nile virus lineage 2 in Europe: a review on the introduction and spread of a mosquito-borne disease. *Front Public Health* 2014;8(2):271
5. European Centre for Disease Prevention and Control, 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-west-nile-virus-transmission-season-europe-2018>
6. Ulbert S. West Nile virus: the complex biology of an emerging pathogen. *Intervirology* 2011;54:171–184
7. Clé M, Beck C, Salinas S, et al. Usutu virus: A new threat? *Epidemiol Infect* 2019;147:e232
8. European Centre for Disease Prevention and Control, 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-third-case-locally-acquired-zika-virus-disease-hyeres-france>
9. Musso D, Gubler DJ. Zika Virus. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:487–524
10. European Centre for Disease Prevention and Control, 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/08-10-2018-RRA-Dengue-France.pdf>
11. Singh S, Kumar A. Ocular Manifestations of Emerging Flaviviruses and the Blood-Retinal Bar. *Viruses* 2018;10:530
12. Patel H, Sander B, Nelder MP. Long-term sequelae of West Nile virus-related illness: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2015;15:951–959