

A Zika-vírus-fertőzés főbb kérdései

KRAUSZ MÁTÉ,¹ DR. KRIVÁN GERGELY PhD²

¹ Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

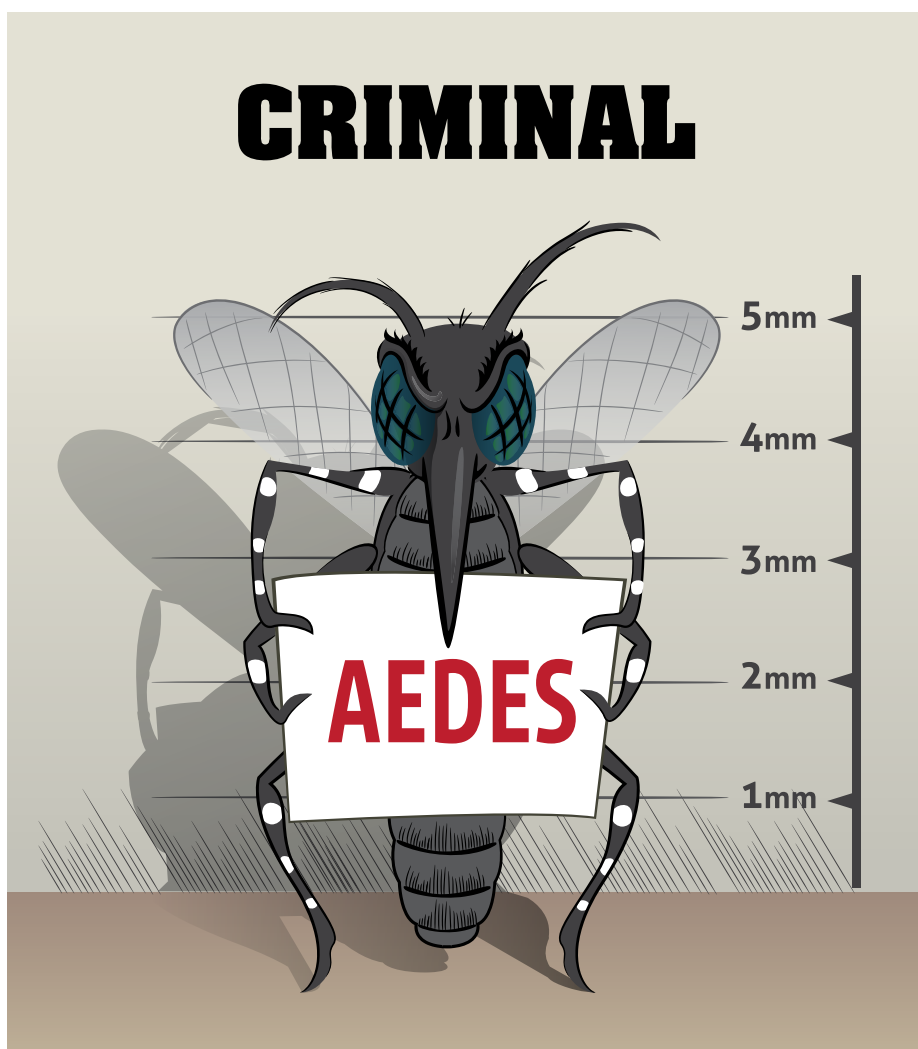
² Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet, Gyermekhematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály, Budapest

Bár már 1947 óta ismert a Zika-vírus, eddig egy alapvetően jelentéktelen, egy héten belül gyógyuló betegség kórokozójaként tartották számon. Azonban a közelmúlt eseményeinek köszönhetően a vírushatás a világsajtó és az egészségügy egyik központi témájává nőtte ki magát, ami természetesen nem alaptalanul történt.

A Zika-vírus a Flaviviridae családba tartozó, többek között a dengue, sárgaláz és nyugat-nílusi vírussal közeli rokonságban álló burkos, egyszálú RNS-vírus. Nevét az ugandai Zika-erdőről kapta, ahol 1947-ben egy – alapvetően az erdei sárgaláz vizsgálatát – kutatócsoport először izolálta egy Rhesus majomból a kórokozót. A következő évben sikerült a vírust a szintén a Zika-erdőben élő *Aedes africanus* szúnyogból kimutatni, mely később a vírus vektorának bizonyult.¹

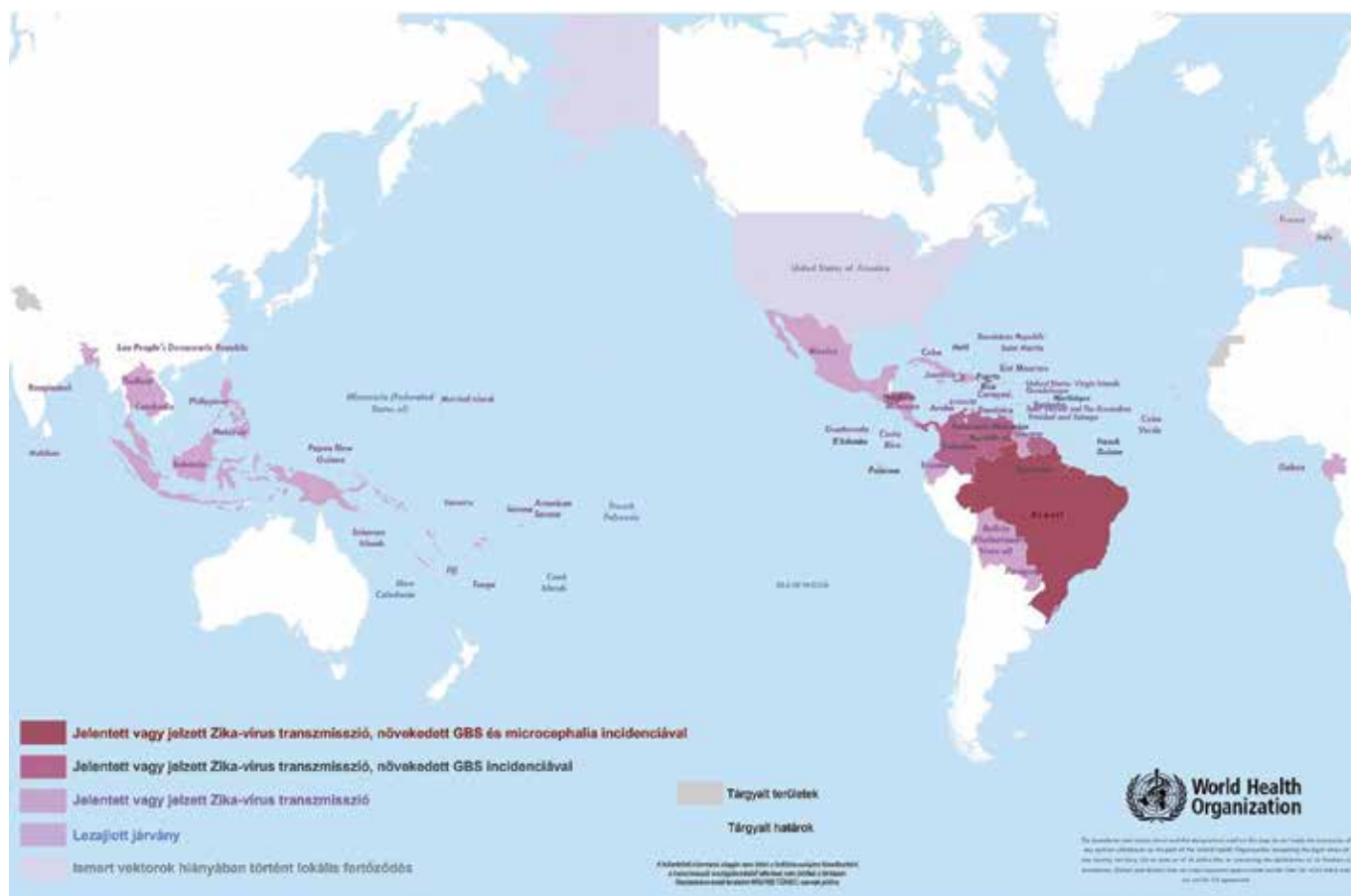
EPIDEMIOLÓGIA

Az 1947-es leírás után ugyanannak a kutatócsoportnak sikerült először humán szérumból kimutatni a specifikus vírusellenes antitesteket. Az ezt követő időszakban a vírus csak Ázsiában és Afrikában okozott sporadikus megbetegedéseket. A felfedezés után hatvan évvel azonban ismét a figyelem középpontjába került a kórokozó: 2007 áprilisában a csendes-óceáni, más szárazföldről távol eső Yap szigeten kiütéssel, arthralgiával és conjunctivitisszel járó megbetegedésről számoltak be. A betegek szerológiai vizsgálatai alapján dengue-vírust feltételeztek, de a PCR-teszt a Zika-vírus jelenlétét mutatták ki.² Becslések szerint a járvány során a hároméves vagy annál idősebb populáció 73%-a fertőződött meg.³ Ez volt az első eset, hogy a vírus kitört az addigi ismert földrajzi környezetéből, és egyben ez volt az első dokumentált Zika-járvány is. Ekkor még egy viszonylag enyhe lefolyású, szövődményekkel nem járó betegségről volt szó.



Hat évvel később, 2013-ban Francia Polinéziában dokumentálták a második nagyobb méretű Zika-vírus-járványt.⁴ A járvány 2013 októberében kezdődött

és becslések szerint több mint 28 000 embert érintett. A problémát itt azonban már nemcsak a megbetegedések nagy száma, hanem a fertőzéssel pár-



1. ÁBRA Zika-vírus, microcephalia és Guillain–Barré-szindróma elterjedése (Forrás: WHO). Engedéllyel közölve.

huzamosan megnövekedett Guillain–Barré-szindrómás, illetve egyéb neurológiai-autoimmun kórképpel járó esetek okozták. Ezt követően számos térségből (Húsvét-szigetek, Új-Kaledónia) jelentettek Zika-vírus-fertőzést.

Végül 2015 májusában a WHO megerősítette a Brazíliában történt első szúnyogról emberre történő Zika-vírus-átvitelt. A vírus gyorsan terjedt az országban: az év végéig történt megbetegedések becsült száma 440 000 és 1 300 000 között volt.⁵ Ezzel párhuzamosan megnövekedett a térségben a Guillain–Barré-szindrómás esetek és a microcephaliás újszülöttek száma. Azóta Latin-Amerika számos országában megjelent a fertőzés, 2016. március 16-áig összesen 59 országból jelentették a betegség lokális transzmisszióját vagy annak a jelét (1. ábra). Ezek közül három országban (Franciaország, Olaszország, Amerikai

Egyesült Államok) az eddig ismert szúnyog vektorok hiányában történt lokális fertőződés – feltehetően szexuális úton. Eddig azonban microcephaliát, illetve egyéb neonatális elterjedést kizárólag Francia Polinéziában és Brazíliában észleltek.⁶ Genetikai vizsgálatok alapján a jelenleg Brazíliában azonosított vírus közeli kapcsolatban áll a Francia Polinéziában 2013-ban járványt okozóval; mindkettő a vírus ázsiai vonalába tartozik.⁷

PATOGENEZIS

A Zika-vírust elsősorban szúnyogok terjesztik. Egyik legfontosabb vektora az *Aedes aegypti*, mely számos egyéb kórokozó (a sárgaláz, a dengue-láz és a chikungunya-láz vírusai) emberbe juttatásáért is felelős. Az *Ae. aegypti* mellett számos egyéb *Aedes*-fajról leírták már, hogy terjeszti a vírust (*Ae. africanus*, *Ae. apicoargenteus*, *Ae. luteocephalus*,

Ae. vitattus, *Ae. furcifer*, *Ae. hensilii*).⁸ A vírus vektorai jellemzően csak 2000 méteres tengerszint feletti magasság alatt aktívak; efölött nem kell átvitelre számítani. Járványügyi szempontból fontos lehet, hogy az *Ae. albopictus* is képes hordozni a vírust, mely szúnyogfaj a mérsékelt éghajlaton is elterjedt (Egyesült Államok, Dél-Európa) (2. ábra). A kórokozó rezervoárja nem ismert, de számos emlősben (orángután, zebra, elefánt) találtak Zika-vírus-ellenes antitesteket.⁹

A fertőzés leggyakrabban szúnyog közvetítésével történik, azonban a vírus terjedhet vérkészítményekkel és vertikálisan (anyáról magzatra) is; a szexuális úton történő átvitel sem zárható ki.

A Zika-vírus patogenezisééről keveset tudunk. A rokon vírusoknál leírt mechanizmusok alapján jelenleg úgy gondolják, hogy a vírus az inokulációt követően

Microcephalia: A microcephalia definíciója országonként és szerzőnként eltérő lehet, de alapvető vonása a jelenlétnek az occipitofrontalis fejkörfogat kornak és nemnek megfelelő átlagtól lefelé való eltérés. Megkülönböztetünk kongenitális (már születéskor fennálló) és postnatalis (születéskor még normális, majd azt követően növekedésben elmaradással járó) microcephaliát. A microcephaliás gyermekekre jellemző a mentális visszamaradottság, az alacsonyabb intelligenciahányados.

a behatolási kapu környékén található dendritikus sejtekben replikálódik, ezután eljut a környéki nyirokcsomókba, majd pedig a véráramba.⁸

TÜNETEK

A Zika-vírus-fertőzés az esetek 80%-ában tünetmentesen zajlik. Szövődménymentes esetben a betegség általában enyhe, 4–7 nap alatt magától gyógyul. Tünetei hasonlóak a rokon arbovírusok által okozott betegségekéhez: láz, maculo-papulosus kiütések, conjunctivitis, izom- és ízületi fájdalmak, rossz közérzet és fejfájás.

SZÖVŐDMÉNYEK

Bár tény, hogy az utóbbi időben a vírus egyre nagyobb területen fertőz, talán nem vált volna központi kérdéssé az ellene való védekezés, ha nem lépnek fel súlyos szövődmények a járványokkal összefüggésben. A vírus felfedezését követő években ugyanis csak endémiás területeken történtek enyhe, gyakran fel nem ismert fertőzések. A mostani járvány azonban a vírus számára új területeken zajlik, ahol fogékonyabb a lakosság.

Már a 2013-ban Francia Polinéziában kezdődött járványnál megfigyelték a Guillain-Barré-szindróma, illetve egyéb neurológiai eltérések halmozódását; a jelenlegi Brazíliában zajló járvány esetén viszont képbe került a microcephalia is

mint szövődmény. Ennek következtében a WHO Amerikai Régiója 2015. december 1-jén riasztást adott ki, mivel előzetes eredmények szerint a terhesség első trimeszterében történt Zika-vírus-fertőzés esetén fennáll microcephalia és egyéb kongenitális rendellenesség kialakulásának veszélye.

2015 októberében a brazil hatóságok szokatlan növekedést észleltek a microcephaliás esetek számában: az év végéig összesen 3530 microcephaliás újszülöttet jelentettek Brazíliából, míg 2010 és 2014 között évente átlagosan 163 bejelentés érkezett. 2016. március 12-éig összesen 6480 microcephaliát és/vagy központi idegrendszeri malformációt jelentettek az országból, melyből 182 halállal végződött. Ezen esetek közül 863-ban igazolták a vírus jelenlétét.

Brazíliában a felismert kongenitális malfomációkat a helyi SINASC* rendszer gyűjti, melynek 95%-ra becsülik az országos lefedettségét. Amennyiben a gyermek occipitofrontalis fejkörfogata legalább 3 SD-val (standard deviáció) a kornak és nemnek megfelelő átlag alatt van, a rendszerben akkor számít egy eset microcephaliának.

Guillain-Barré-szindróma:

A Guillain-Barré-szindróma egy progresszív, szimmetrikus izomgyengeséggel járó autoimmun reakción alapuló kórkép, melynek számos variánsát különíthetjük el. A szindrómára jellemzően a tünet az alsó végtagokon kezdődik, majd száll fel a felsőbb övek izmaira. Az esetek 10–30%-ában szükséges gépi lélegeztetés a légzőizmok bénulása miatt.

Bár tény, hogy az esetszámban óriási, közel negyvenszeres növekedésről van szó, érdemes kiemelni, hogy a microcephaliára nincs univerzálisan elfogadott definíció, emiatt a tényleges prevalencia vizsgálata nehézségekbe ütközhet. Brazíliában a járvány előtti időkből nem is érhető el teljes populációra vetített születéskor mért prevalencia; a korábban említett adatok mindössze a helyi SINASC rendszer felmérésein alapszanak.¹⁰

2016. január 13-án a brazil Egészségügyi Minisztérium négy kongenitális malfomációval járó esetet jelentett, ahol



2. ÁBRA Aedes szúnyogok elterjedése Európában (Forrás: ECDC). Engedéllyel közölve.

*Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Élveszületések Információs Rendszere)

RT-PCR-rel (reverse-transcription PCR) igazolták a Zika-vírus jelenlétét az újszülöttekben, azóta pedig további esetekben is kimutatták a vírust. Ezen esetek szolgálnak a vírus vertikális transzmissziójának igazolásául.

A Guillain–Barré-szindróma (GBS) Zika-vírus-fertőzéssel való párhuzamos fellépését a Francia Polinéziában kitört járvány során már észlelték, de a jelenlegi, latin-amerikai fertőzések során szintén számos esetben figyelték meg hasonló, neurológiai és autoimmun folyamatok fellépését a vírusfertőzéssel párhuzamosan. Eddig összesen tizenkét országból, többek között Brazíliából, El Salvadorból, Venezuelából, Kolumbiából, Suriname-ból és Haitiből jelentettek emelkedett GBS-számot.⁶

A különböző megfigyelések, kezdődött kohorsz- és eset-kontroll vizsgálatok egyre inkább afelé mutatnak, hogy a Zika-vírus-fertőzés és a tárgyalt neurológiai és autoimmun szindrómák között ok-okozati összefüggés áll fenn, bár ez a kapcsolat még nem ténylegesen bizonyított. A következő lépés a pontos rizikótényezők és biológiai mechanizmusok tisztázása.

DIAGNÓZIS

A diagnózis felállításához a klinikai megjelenés mellett laboratóriumi tesztekkel kell igazolni a fertőzést. A tünetek bár jellegzetesek, de nem specifikusak: a kép hasonlíthat a dengue- és chikungunya-vírus által okozott megbetegedésekhez, így differenciáldiagnosztika tekintetében ezeket a kórokozókat is figyelembe kell venni.

A vírus jelenléte többféleképpen mutatható ki. Szerológiai vizsgálatokkal a vírusspecifikus antitestek, illetve virális antigének, míg PCR vizsgálattal a virális RNS mutatható ki. A szerológiai tesztek hátránya, hogy egyéb flavivírusokkal előfordulhat keresztreakció. A diagnózis felállítására szintén alkalmazható RT-PCR módszer is.

A vírus a betegség kialakulásával párhuzamosan már kimutatható a vérből; a virális nukleinsavak pedig a megjelenéstől számított tizenegyedik napig detektálhatók. Az RT-PCR vizsgálat tehát első sorban a betegség fellépését követő héten javasolt. A minta lehet amnionfolyadék, szérum, illetve egyéb testfolyadék vagy akár szöveti eredetű is.

A jellegzetes tünetek (arthritis, arthralgia, conjunctivitis) jelenléte és megfelelő anamnézis mellett anti-Zika IgM jelenléte a szérumban már valószínűsíti a diagnózist. Biztos diagnózis a virális RNS vagy antigén kimutatásával történhet a beteg szérumából vagy egyéb mintából (nyál, szövetek, vizelet, vér).

A Zika-vírus ellen jelenleg nem rendelkezünk specifikus terápiával. Védőoltás sem érhető még el, így elsősorban a fertőződés elkerülésére érdemes törekedni.

TERÁPIA, PREVENCIÓ

A Zika-vírus ellen jelenleg nem rendelkezünk specifikus terápiával. Védőoltás sem érhető még el, így elsősorban a fertőződés elkerülésére érdemes törekedni.

Jelenleg ennek legegyszerűbb módja a fertőzött területek elkerülése, mely főleg a várandós és várandósságot tervező nők számára különösen javasolt. Halaszthatatlan utazás vagy már fennálló ott-tartózkodás esetén törekedni kell a szúnyogcsípések elkerülésére. A vírust terjesztő *Aedes* szúnyogok különösen nappal tevékenyek, így ebben az időszakban javasolt a különféle szúnyogriasztó repellensek használata mellett testfelületet takaró ruházat hordása (hosszú ujjú felsőruházat, hosszú szárú nadrág). Emellett javasolt szúnyoghálalóval ellátott helyiségekben tartózkodni, illetve ágyra szerelhető szúnyoghálalóval szintén védekezni.

A szexuális úton történő esetleges transzmisszió elkerülése érdekében, hasonlóan az egyéb szexuális úton terjedő kórképek megelőzéséhez, javasolt a következetes óvszerhasználat. A várandós vagy várandósságot tervező nők érintett országokból hazatérő partnereinek szintén ajánlott az óvszerhasználat. A védekezés egy hónapig javasolt, amennyiben nem álltak fenn tünetek a visszatérést követően, illetve fél évig a betegségből való felépülést követően, ha klinikailag Zika-vírus-fertőzésnek megfelelő tünetek jelentkeztek, vagy laboratórium igazolta a betegség jelenlétét.

Érdemes kiemelni, hogy hazánkban ez idáig sem a vírust, sem az azt terjesztő ismert vektorokat nem mutatták ki.

ÖSSZEFOGLALÁS

A Zika-vírust már több mint hatvan éve felfedezték, de a kétezres évekig nem okozott különösebb problémát a kórokozó jelenléte. Ez az időszak azonban lezárult, és a Zika-vírusból mára egy „feltörekvő patogén” lett. Az elmúlt évek járványaival párhuzamosan megfigyelték számos kórkép – Guillain–Barré-szindróma, microcephalia – gyakoriságának növekedését, azonban máig nem sikerült az összefüggéseket bizonyítani. A pontos rizikótényezők és mechanizmusok hátterének tisztázásáig azonban fontos és szükséges a vírussal szembeni fokozott védekezés: antivirális szerek és oltóanyag fejlesztése, illetve elsősorban a megelőzés.

Hivatkozások:

1. Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika Virus I – Isolation and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46:5.
2. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1232–1239.
3. Duffy M, Chen T, Hancock T, Powers A, Kool J, Lanciotti R, Pretrick M. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360:2536–2543.
4. Cao-Lormeau VM, RE: Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:1960.
5. Hennessey M, Fischer M, Staples JE. Zika virus spreads to new areas - region of the Americas, May 2015-January 2016. *Am J Transplant [Internet].* 2016 Mar;16(3):1031–1034. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.13743>
6. World Health Organization. Zika virus, microcephaly and Guillain-Barré syndrome, Situation Report 17 March 2016. Available from: <http://who.int/emergencies/zika-virus/strategic-response-framework.pdf?ua=1>
7. Musso D, Beltrame A, Zammarchi L, Zuglian G, Gobbi F, Angheben A, et al. Zika virus transmission from French Polynesia to Brazil schistosomiasis screening of travelers from Italy with possible exposure in Corsica, France. 2016;21:2014–2016.
8. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1347–1350.
9. Iloos S, Mallet HP, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect [Internet].* Elsevier Masson SAS; 2014;44(7):302–307. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2014.04.008>
10. Meaney-Delman D, Rasmussen SA, Staples JE, Oduyebo T, Ellington SR, Petersen EE, et al. Zika virus and pregnancy. *Obstet Gynecol [Internet].* 2016;0(0):1. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landinpage&an=00006250-900000000-98809>