

TRÁJER ATTILA JÁNOS

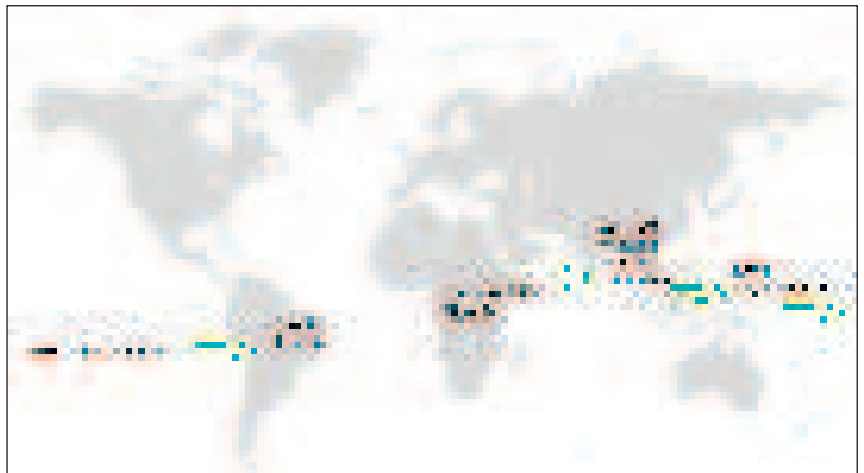
68 év alatt a Föld körül

A Zika-láz

Bizonyára sokan hallottak már a napi hírek során a Braziliában kitört Zika-vírus okozta, veleszületett mikrokefália (kisfejség) jelentős halmozódásával járó járványról. A Zika-láz kórokozóját, a Zika-vírust trópusi, szubtrópusi elterjedésű szúnyogfajok terjesztik. A potenciális vektorfajok jelen vannak Európában, illetve az Európai Unió külterületein is. Bár jelenleg nem valószínű a Zika-láz járványszerű megjelenése a Kárpát-medencében, a fertőzött területekre kiutazó, várandós nők magzataira nézve veszélyt jelent a betegség. A Zika-láz megjelenése Európa mediterrán területein lehetséges a behurcolt eseteknek köszönhetően, mivel potenciális szúnyogvektorok jelenleg is élnek a Földközi-tenger mellékén.

A Zika-vírus a flavivírusok (Flaviviridae, + SSRNS örökítő anyagot tartalmazó vírusok) családjába, ezen belül a Spondweni szerokomplexbé tartozik. A flavivírusok névadója a család talán legismertebb tagja, a sárgaláz kórokozója (flavus=sárga [lat.]). A Zika-vírusnak két fő ága van: az afrikai és az ázsiai vonal. A vírust 1947-ben izolálták először egy kísérleti céllal Entebbe közelében kihelyezett rhesusmakákóból (*Macaca mulatta*) a vírus névadójául szolgáló erdőben, Ugandában. A kísérletet a sárgalázzal kapcsolatban végezték, ami akkoriban a környezet-egészségügyi, mikrobiológiai kutatások fókuszában álló trópusi betegség volt (és részben ma is az). A Zika-lázat okozó vírust 1952-ben írták le, majd az első emberi fertőzést 1954-ben azonosították Nigériában. Az eltelt évtizedekben Közép-Afrika (pl. Uganda, Gabon), India, Pakisztán és Délkelet-Ázsia számos országában (pl. Indonézia, Fülöp-szigetek, Új-Kaledónia, Guam, Szamoa, Vanuatu, Salamon-szigetek) okozott szórványosan megbetegedéseket. Fontos megemlíteni, hogy a vírus 1947-es izolálása és 2007 között mindösszesen 14 esetet írtak le. A törztem első, ismert Zika-járványa 2007 áprilisában tört ki Mikronéziában, a Yap-szigeten. A korábban főként nagy köpenzeiről ismert szigeten összesen 108 Zika-láz esetet írtak le, ebből 49-et igazoltak laboratóriumi eszközökkel. A vírus helyi vektora az *Aedes hensilli* volt. Bár becslések szerint a Yap-sziget 3 évnél idősebb lakosainak mintegy 68–77%-a esett már át a fertőzésen, érdekes, hogy egyetlen személyt sem kellett kórházban kezelni a fertőzés miatt.

A Zika-vírus az elmúlt 68 évben – igazán bámulatos módon – gyakorlatilag megkerülte keleti irányban a Földet, hiszen 1947-es ugandai izolálása és a 2015 tavaszán kitört brazíliai járvány között majd-



1. ábra. A Zika-vírus világszertei útja Afrikából Ázsia számos országán át Braziliába

nem a Föld egyenlítői kerületével egyenlő utat tett meg (1. ábra). Különös ugyanakkor, hogy sosem „kelt át” az Atlanti-óceánon nyugati irányban. A vírus terjedésében elsősorú szerepe lehetett az emberi tényezőnek, akár az emberi szervezetben, akár a szállítmányokban potyautasként utazó fertőzött szúnyogok révén tette meg a nagy távolságot. A Zika-vírus egyik legfontosabb vektor szúnyogfaja azonban nem kevésbé nagy utat tett meg az elmúlt évszázadokban óceánokon és kontinenseken át, ahogy azt a következőkben látjuk majd.

A Zika-vírus terjesztői

A Dengue-lázhoz, a sárgalázhoz, a Nyugat-nílusi lázhoz és más, rokon arbovírusokhoz (ARthropod-BORne vírus=izeltlábúak által terjesztett vírus(ok)hoz) hasonlóan a Zika-vírus terjesztői is az *Aedes* nemzetségbe tartozó szúnyogfajok. A vírus vértátomszítással, sőt ondóvaladékkal is átadha-

tó (Musso és munkatársai, 2015, 2014). A fontosabb szúnyogvektorok a következők: *Aedes aegypti*, *Aedes africanus*, *Aedes apicoargenteus*, *Aedes furcifer*, *Ae. hensilli*, *Aedes luteocephalus*, és *Aedes vittatus* (Marcondes és Ximenes, 2015). Az indonéz szigetvilágban az *Ae. hensilli* játszotta a fő vektor szerepét, a kontinentális Ázsiában az *Ae. aegypti* vektor szerepe a legjelentősebb. Szingapúrban az *Aedes albopictus* terjesztő szerepe is igazolódott (Wong és munkatársai, 2013). Ezen fajok közül az egyik leggyakoribb, globálisan elterjedt faj az *Ae. aegypti*. Az *Aedes albopictus*ól megkülönböztető, fajspecifikus bélyege a tor hosszában párhuzamosan végighúzódnó nem egy, hanem két fehér sáv (2. ábra).

Az *Ae. aegypti* megtalálható ma már a Föld minden, szubtrópusi vagy trópusi klímájú területén, leszámítva a tértírói sivatagokat. Emberkedvelő faj, megtalálja szaporodási feltételeit szinte minden kisvízes élőhelyen, legyen az akár egy pocsolva vagy egy esővízzel telt gépkocsi abroncs.



2. ábra. Az *Aedes aegypti* (Forrás: www.ird.fr)

Feltételezések szerint a faj Nyugat-Afrikában alkalmazkodott az emberi környezethez és a gyarmatosítás korában hajók rakterében hurcolták szét az egész világban. Ez nem meglepő annak fényében, hogy ez a terület volt az elefántcsont- és rabszolga-kereskedelem gyűjtőpontja. Érdekes, hogy történelmi adatok szerint az *Ae. aegypti* Európa számos mediterrán szigetén, illetve hajdani gyarmattartó országában előfordult már alkalmasszerűen. Így jelentették korábban Krétáról, Ciprusról, Korzikáról, Portugália, Spanyolország, Törökország kontinentális területeiről és Görögországról is. Sporadikusan előkerültek egyedei Nagy-Britannia és Franciaország területéről az 1960-as évekig (Schaffner és Mathis, 2014). Modelleredmények szerint a klímaváltozás hatására újra megjelenhet és elterjedtté válhat a Földközi-tenger vidékén, bár a legérzékenyebb területek továbbra is a meleg égövi országok (3. ábra).

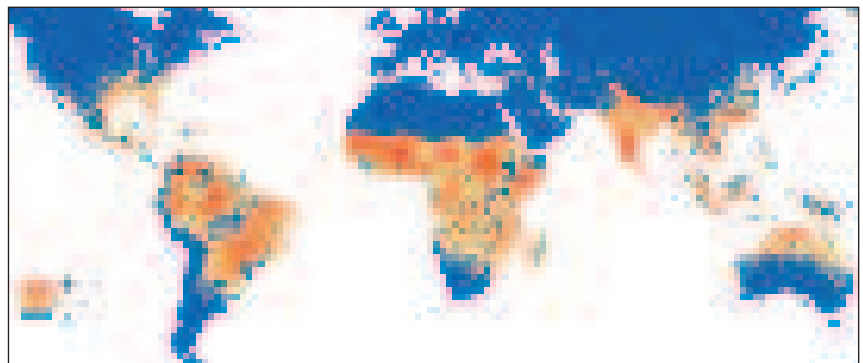
Nem ismert kizáró klimatikus oka annak, hogy az *Ae. aegypti* a közeli rokon *Ae. albopictus*hoz hasonlóan széleskörűen elterjedt válna Dél-Európában. Európát illetően jelenleg Madeira szigetén (Portugáliához tartozó autonóm terület), Oroszország legdélebbi területein, Grúziában (Krasznodari határterület és Abbázia; pontosabban Szocsi, Gudauta és Szuhumi környékén) fordul elő, de jelentették behurcolt egyedeként újabb Hollandiából is. A hollandiai előfordulás érdekessége, hogy jellegzetes genetikai markerek szerint a csapadéztól egyedei elődei Miami-ból, Floridából származtak (Brown és munkatársai, 2011; 4. ábra).

Tünetek, diagnosztika

Fertőzött szúnyog csípése esetén a tünetek többnyire 3–12 nap elteltével jelentkeznek, de fontos kiemelni, hogy az esetek mintegy 70–80%-a tünetmentesen zajlik. Ez azért nagy

probléma, mert megfertőzött várandós kismamák, de a potenciális átvivők szoba jövők férfiak nagy része sem tud magáról a fertőzésről. Nem kifejezetten magas testhőmérséklet-emelkedés (<38,5 °C), rossz közérzet, ízületi és izomfájdalmak, nem genyves kötőhártya-gyulladás, fejfájás, és a fej irányából a testre terjedő bőrelváltozások, bőrpír alkotják a betegség általános tüneteit. Összességében az influenza bevezető tüneteire emlékeztet a tüneti kép, amelyek általában néhány napig, egy hétig állnak fenn (5. ábra).

A Zika-láz klinikai képe összetéveszthető más flavivírusok okozta fertőzésekkel. Oki kezelés, védőoltás egyelőre nem létezik gyógyítására. Többek között Francia Polinéziában (Franciaország tengerentúli területe a Csendes-óceán keleti medencéjében) észlelt esetek között leírtak Guillain-Barré-szindrómával szövődő tüneti formát is. A szindróma típusosan az alsó végtagokban kezdődő, felszálló jellegű, szimmetrikus végtaggyengeséggel és zsibbadással jelentkező, a környéki idegeket érintő betegség, ami a légzőizmokat beidegző idegek és az autonóm idegrendszer idegeinek bántalma miatt halálos kimenetelű is lehet.



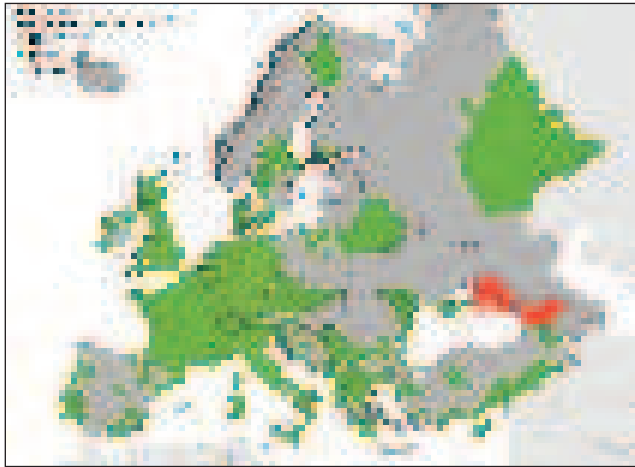
3. ábra. A Zika-vírus vektoraként ismert *Aedes aegypti* klímaalapú potenciális elterjedési területe (Forrás: Kraemer et al., 2015)

A jelenlegi braziliai járvány megmutatta, hogy közegészségügyi szempontból a Zika-láz legsúlyosabb komplikációi – a Guillain-Barré-szindrómától eltekintve – a magzatot ért fertőzés esetén jönnek létre. Vetélést, halvaszületést és kisfejtűséget (mikrocefáliát) okozhat a fertőzés marandó idegrendszeri károsodással, történjen az a terhesség bármely szakaszában.

A diagnosztika szempontjából fontos, hogy átlagosan a szúnyogcsípést követő 5–10. napok között mutatható ki a vírus

a vérből (viraemia), ami egyben a tünetek megjelenésének idejét is jelenti. A szúnyogcsípést követő 7–17. napok között a beteg vizeletében is megtalálható a vírus. Az vírusspecifikus IgM immunglobulinszint emelkedése körülbelül a csípést követő 12. napon kezdődik és megközelítően 2 hónap alatt cseng le. A vírusspecifikus IgG immunglobulinszint csak két hét múlva kezd el emelkedni és nagyon lassan csökken. A vírus a csípéstől számított 7–10. napon mutatható ki a vérszérumból ún. RT-PCR- (reverz transzkripció-polimeráz láncreakció) technikával, és szintén RT-PCR-rel a 7–10. napok között a vizeletből. Mivel a Zika-vírus örökítő anyaga RNS-ből áll, az eredeti RNS-szárlat komplementer DNS-szárlat készítő reverz transzkriptáz enzim segítségével végzik el a vizsgálatot, innen származik az eljárás elnevezése. Megközelítően a csípéstől számított 12. naptól kezdődően (átlagosan a tünetek jelentkezésétől számított legalább 4. nap elteltével) a vírusspecifikus ellenanyagok kimutatása ELISA-módszerrel megkísérelhető. Az „ELISA” mozaikszó, enzimek között ellenanyag-vizsgálatot jelent. Szemben a viszonylag egyértelmű eredményt adó, az adott vírusokra jellemző genetikai markereket azonosító RT-PCR-technikával, a szerológiai diagnosztika alapvető problémája az, hogy a Zika-vírus ellen termeltetett teszt-antitestek gyakran keresztreakciónak más, közeli rokon flavivírusok ellen termelődött antitestekkel is. Ez szélső esetben azt is jelentheti, hogy lényegében csak valamilyen flavivírus-fertőzés tényéről in-

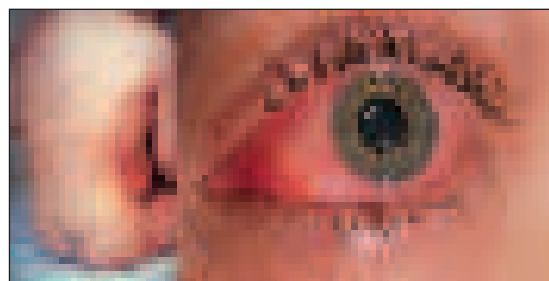
formálódunk a vizsgálat révén. Sőt, a sárgaláz ellen adott oltóanyagok is zavarhatják a laboratóriumi diagnosztikát. Márpedig a Zika-láz szempontjából endémiás területeken sárgaláz, Dengue-láz, Nyugat-nílusi láz és más, flavivírus okozta, vektorok által terjesztett betegségek is gyakran, együttesen előfordulnak. Ezen a problémán pl. a plakk-redukciós neutralizációs próbával (PNRT) lehet segíteni, ami lehetővé teszi az egyes vírusspecifikus, neutralizáló antitestek titerének meghatározását.



4. ábra. Az *Aedes aegypti* elterjedése Európában – piros mezők: állandó előfordulás, kis sárga mező: a hollandiai, behurcolt esetekhez tartalmazó NUTS3 régió, a zöld területről hiányzik a faj, a szürke régióról pedig nincs adat (Forrás: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/vector-maps/Pages/VBORNET_maps.aspx)

A braziliai járvány

Az első eseteket 2015 májusában jelentette először Braziliából a Pánamerikai Egészségügyi Szervezet (Pan American Health Organization, PAHO). Feltételezések szerint egy turista hurcolta be Braziliába a 2014-es futball-világbajnokság idején a kórokozót, de más feltételezések is léteznek. Abban mindenki egyetért, hogy a vírus nyugatról, a polinéz szigetvilág irányából érkezett. 2015 februárjától kezdve bőrpírral járó megbetegedésekről kezdtek el beszámolni Braziliának a jelentős bennszülött populációjú Bahia, Maranhao, Pernambuco, Rio Grande do Norte, Paraíba és Sergipe államaiból (Zanluca és munkatársai, 2015). Brazília harmadik legnagyobb városában, Salvadorban 2015 februárjának közepe és 2015 júniusának vége között majdnem 15 ezer Zika-fertőzésre jellemző kiütésekkel és rosszullettel járó megbetegedést regisztráltak. A fentebb időszak alatt 24 esetben kellett Zika-vírussal fertőzött betegeket Guillain-Barré-szindróma miatt kezelni. Érdeemes megjegyezni, hogy ekkoriban az érintett területen a Chikungunya- és a Dengue-láz esetek is előfordultak, azonban számuk nem változott számottevően az átlaghoz képest. 2015 novemberére már 15 állam vált fertőzötté. Genetikai vizsgálatokkal kimutatták, hogy a Braziliában tapasztalható járvány hátterében a vírus ázsiai vonala áll és az esetek 99%-ában ez megegyezik a Francia Polinéziából ismert variánsal. Azóta fertőzéseket jelentettek Dél-Amerika más országaiból



5. ábra. A Zika-lázra jellemző kiütések (Forrás: womanhealtheducation.com) és nem gennyes kötőhártya-gyulladás (Forrás: www.lucianoschiazza.it)

jött, azonos nemű és etnikai csoporthoz tartozó újszülöttek fejkörfogát-értéke, mint valószínűségi változó, normál eloszlást követ. A legkisebb és legnagyobb fejkörfogattal szü-

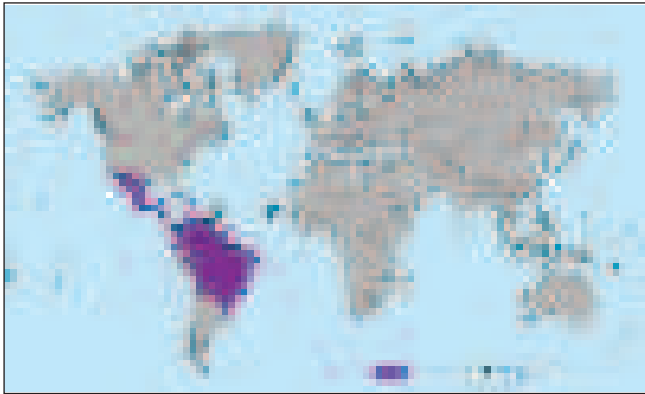
letettek alsó és felső 5%-a között helyezkedik el a normálisnak mondott fejkörfogattal születet újszülöttek tartománya (az újszülöttek populációjának 90%-a). Az alsó, 5%-os tartomány populációját (a fejkörfogat kisebb vagy egyenlő, mint az átlaghoz viszonyított -2 szórás-érték) nevezzük mikrokefáliásoknak. Súlyos mikrokefáliában szenvednek azok az újszülöttek, akiknek nemre és korra jellemző fejkörfogata -3 szórásnyira esik, vagy kisebb, mint az átlagos fejkörfogat (a populáció 0,15%-a; Ashwall és munkatársai 2009). A pontos patomechanizmus még nem ismert, minthogy az sem, hogy a korábbi járványokban miért nem tapasztalták a veleszületett mikrokefália előfordulási gyakoriságának jelenlegihez fogható szintű emelkedését (7. ábra).

Az újszülöttek körében tapasztalt szokatlanul nagymértékű mikrokefáliás esethalmozódások miatt a Brazil Egészségügyi Minisztérium közegészségügyi vészhelyzetet hirdetett Pernambuco államban 2015. november 11-én. Braziliában a 2010–2014-es időszakhoz viszonyítva, éves szinten átlagosan 150 mikrokefália esetet figyeltek meg. Ezzel szemben 2015-ben 2782 veleszületett mikrokefáliás újszülöttet regisztráltak. Vagyis 2010–2014 között 5,5 mikrokefália eset jutott 100 000 újszülötthez, 2015-ben ez az érték 99,7/100 000-re emelkedett. 2015 májusa és 2016 januárja között Braziliában összesen 3174 veleszületett mikrokefáliást jelentettek, melyből 38 eset volt halvaszületés (8. ábra).

Az újszülöttek körében tapasztalt szokatlanul nagymértékű mikrokefáliás esethalmozódások miatt a Brazil Egészségügyi Minisztérium közegészségügyi vészhelyzetet hirdetett Pernambuco államban 2015. november 11-én. Braziliában a 2010–2014-es időszakhoz viszonyítva, éves szinten átlagosan 150 mikrokefália esetet figyeltek meg. Ezzel szemben 2015-ben 2782 veleszületett mikrokefáliás újszülöttet regisztráltak. Vagyis 2010–2014 között 5,5 mikrokefália eset jutott 100 000 újszülötthez, 2015-ben ez az érték 99,7/100 000-re emelkedett. 2015 májusa és 2016 januárja között Braziliában összesen 3174 veleszületett mikrokefáliást jelentettek, melyből 38 eset volt halvaszületés (8. ábra).

Mi várható a jövőben?

Jelenleg nem fenyeget Európa mérsékelt övi területein Zika-láz okozta járvány, azonban a meleg évi *Aedes* fajok, különösen az *Ae. albopictus*, a klímaváltozással párhuzamosan észak felé terjednek, emiatt már Európa mérsékelt övi területein sem érezhetjük magunkat teljes biztonságban. Ezzel szemben Európa mediterrán országaiban nem lehet kizárni a járványok kialakulását az *Ae. albopictus* állandó jelenléte miatt. Fontos kiemelni a fertőzött országokba utazó várandós nők veszélyeztetettségét. Ezeken a területeken a Zika-, a Chikungunya- és a Dengue-láz járványos lehet. Mivel oki terápia nem ismert, a potenciális *Aedes* nembeli vektorfajok pedig, szemben például a maláriát terjesztő *Anopheles* fajokkal, nem éjszaka, hanem elsősorban nappal támadnak, így a megelőzés lehetőségei behatároltak. Az egyetlen reálisan adható tanács, hogy gyermeket váró nők ne utazzanak az érintett országokba. Európában is kimutatták már egy nem régebben Kolumbiában járt várandós nő szervezetében a Zika-vírust. Ha létezne is hatékony vakcina, a várandós nőknél azt akkor is csak nagy körültekintéssel lehetne alkalmazni, és az is sok kérdést vetne fel. Mivel a vírus szexuális átadását is igazolták

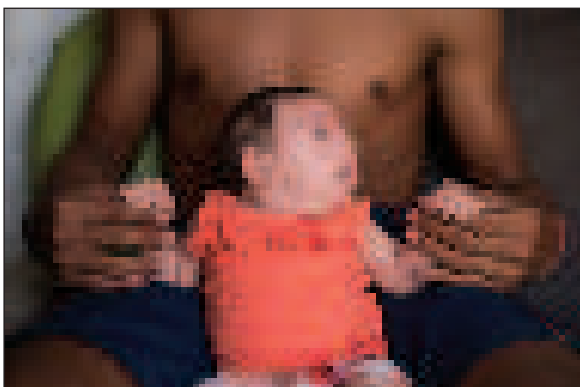


6. ábra. A Zika-láz jelenlegi előfordulása (sötétlila mezők)
(Forrás: <http://www.cdc.gov/zika/geo/>)

már, az ilyen országokból hazatérő, fertőzösen átesett férfiak várandós partnereik sincsenek biztonságban.

A legújabb kori migráció során az Európa határait átlépő, a szubszaharai Afrika, és a Közel-Kelet országaiból és Pakisztánból érkező személyek hordozhatnak arbovírus kórokozókat, melyek közegészségügyi kockázatot jelentenek Magyarország lakosságára nézve, hiszen a kiindulási országok szinte mindegyike a trópusi-szubtrópusi *Aedes* fajok elterjedési területére esik. Az általában viszonylag rövid viraemia (a szúnyogok embertől való megfertőződésének potenciális időszaka) sem jelent megnyugvást, hiszen ez pl. 2007-ben nem akadályozta meg, hogy egy Chikungunya-lázra nézve endémiás területről (India) hazatérő, fertőzött ember révén ne robbanjon ki járvány Olaszországban. Az Egyesült-Királyságban Kolumbiából, Suriname-ból, illetve Guayanából hazatérő személyeknél újabban diagnosztizálták a Zika-vírus jelenlétét. Tekintve, hogy a potenciális szúnyogvektorok számára a délnyugat-atlanti és a mediterrán klíma megfelelő, nem zárható ki, hogy a Chikungunya-vírushoz hasonlóan a Zika-vírus okozta járványok is felüthetik fejüket Európa enyhe

7. ábra. Mikrokefáliával született kislány – Santa Cruz do Capibaribe, Brazília (Forrás: http://www.nytimes.com/interactive/2016/01/16/health/what-is-zika-virus.html?_r=0)



téli vidékein, még akkor is, ha a vírus elsődlegesen most Amerika felől fog érkezni. A Kárpát-medencei népesség szempontjából nem kedvező hír, hogy az *Ae. albopictus*nak a klímaváltozással párhuzamos terjedését és állandó jelenlétét számos klímamodell jósolja, valamint, hogy kedvelt nyári turisztikai célpontjaink egyben a potenciális szúnyogvektorok jelenlegi (*Ae. albopictus*) vagy lehetséges jövőbeli (*Ae. aegypti*) élőhelyei is.



8. ábra. A mikrokefáliás esetek összesített száma Bahia, Ceará, Piauí, Paraíba, Rio Grande do Norte, Sergipe és Pernambuco államokban (Brazília), 2015*: 2015. január 1-jétől 2015. november 17-ig értendő (Forrás: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf>)

Szomorú apropója a brazíliai járványnak, hogy a soron következő nyári olimpiát 2016. augusztus 5. és 21. között Brazíliában tervezik megrendezni. Jelenleg beláthatatlanok még a következményei annak, ha a nagyszámú sportolón kívül a világ minden részéről az országba seregülő tömegeket vonzó sportesemény idejére nem sikerül megszakítani a fertőzési láncot. Erre pedig kevés remény van jelenleg. Sokat elmond a tervezett rendezvény nagyságáról, hogy 2 millió 250 ezer belépőjegyet a szervezők a külföldi vendégek számára kívánnak értékesíteni. Fennáll

annak lehetősége, hogy a XXXI. nyári olimpiai játékok egyben a járvány globálissá válásának feltételeit is megteremtik. Ideálisabb alkalom a Zika-láz terjesztésére el sem képzelhető!

Irodalom

[1] forrás: Ashwal, S., Michelson, D., Plawner, L és Dobyns, W. B. (2009). Practice Parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, 73(11), 887-897.

[2] forrás: Brown, J. E., Scholte, E. J., Dik, M., Den Hartog, W., Beeuwkes, J. és Powell, J. R. (2011). *Aedes* aegypti mosquitoes imported into the Netherlands, 2010. *Emerg Infect Dis*, 17(12), 2335-7.

[3] forrás: Marcondes, C. B. és Ximenes, M. D. F. F. D. (2015). Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes* (*Stegomyia*) mosquitoes. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, (AHEAD), 0-0.

[4] forrás: Musso, D., Roche, C., Robin, E., Nhan, T., Teissier, A. és Cao-Lormeau, V. M. (2015). Potential Sexual Transmission of Zika Virus. *Emerging infectious diseases*, 21(2), 359.

[5] forrás: Musso, D., Nhan, T., Robin, E., Roche, C., Bierlaire, D., Zisou, K., Yan, A. S., Cao-Lormeau, V. M. és Brout, J. (2014). Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill*, 19(14), 1-3.

[6] forrás: Schaffner és Mathis (2014). Dengue and dengue vectors in the WHO European region: past, present, and scenarios for the future. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(12), 1271-1280.

[7] forrás: Wong, P. S., Li, M. Z., Chong, C. S., Ng, L. C. és Tan, C. H. (2013). *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis*, 7(8), e2348. URL: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002348>

[8] forrás: Zanluca, C., Melo, V. C. A. D., Mosimann, A. L. P., Santos, G. I. V. D., Santos, C. N. D. D. és Luz, K. (2015). First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 110(4), 569-572.