



**MH EGÉSZSÉGÜGYI KÖZPONT**

MH EK Honvédkórház a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Oktató Kórháza

# A dengue-láz története, előfordulása, kórokozója

**Dr. Babinszky Gergely, Ph.D.**

**MH EK VI MBLK**

**Főepidemiológusi továbbképzés**

**2014. 02. 06.**





# Történet

- Csin-dinasztia (i.sz. 265-420) – „vízi méreg”; repülő rovarok
- Dengue(-szerű) megbetegedések:
  - 1635: Francia Nyugat-India
  - 1699: Panama
- ↓
- Széleskörű földrajzi elterjedés már az első pandémia előtt (1779: Indonézia, Egyiptom; 1780: USA (Philadelphia))
  - erdőirtás ➔ a vírus kiszabadul? (*Gubler, 2006*)
  - (rabszolga)kereskedelem; hajózás ➔ a vektorok is utaznak
  - kikötővárosok ➔ belső régiók
- 1780-1940: relatíve ritka, de nagy esetszámú járványok
- Az utolsó pandémia a II. VH. végétől napjainkig (*Gubler, 2006*)



- **Az elnevezés eredete:**

- „csonttörő láz” vagy „csonttöréses láz” (erős izom- és ízületi fájdalom)  
Benjamin Rush, 1789, Philadelphia („epebajos váltakozó láz”)
- „*kadinga pepo*” (szuahéli) – a betegséget egy gonosz szellem okozza
- „*dinga*” (szuahéli) ⇔ „*dengue*” („óvatos”; spanyol)
- „szívszagató láz”
- „dandy-láz”
- 1828 után: „dengue-láz”

**A dengue haemorrhagiás lázra (DHF) külön elnevezések:**

- „fertőző vérlemezkehiányos bőrvérzés”
- „fülöp-szigeteki vérzéses láz”
- „thai vérzéses láz”
- „szingapúri vérzéses láz”

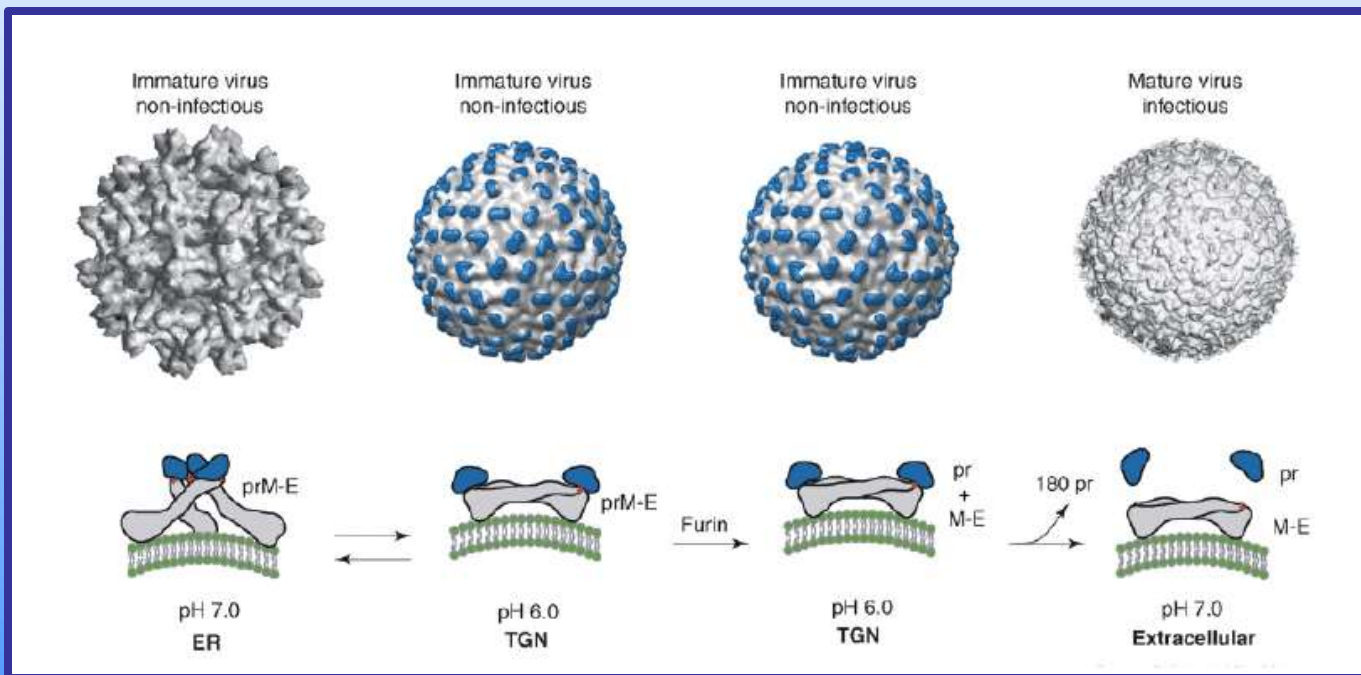


# Kórokozó



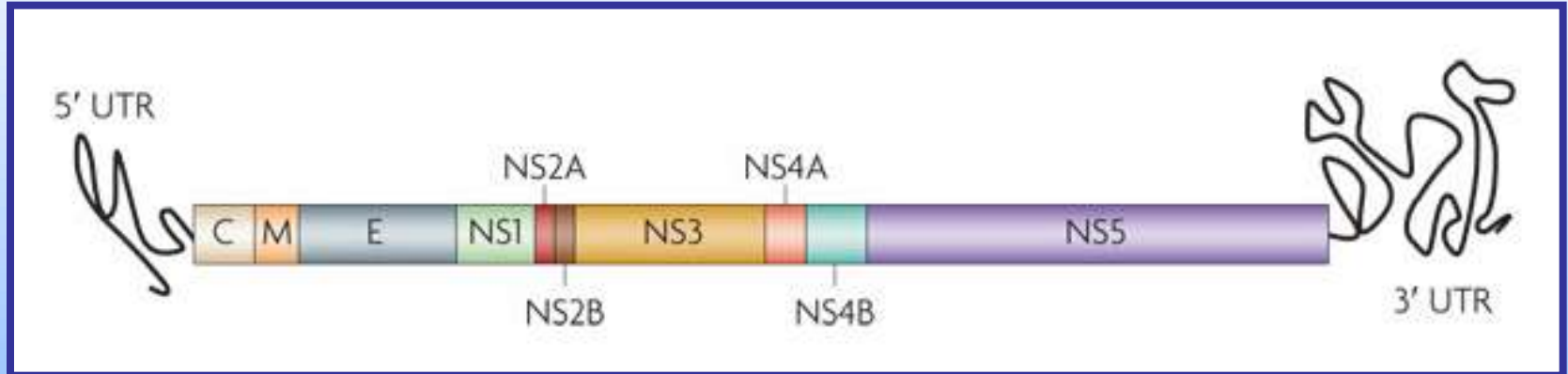
- **Rendszertani besorolása:**
  - Csoport: **IV. ((+)ssRNS)**
  - Család: ***Flaviviridae***
  - Nemzetség: ***Flavivirus***
  - Faj: ***Dengue vírus***
- **Ikozahedrális nukleokapszid (30 nm) + lipid burok (10 nm)**
- **Négyféle szerotípus (DENV 1-4)**
- **Elsőként izolálták:**
  - DENV 1: Ren Kimura - Susumu Hotta (1943)**
  - DENV 1-2: Albert B. Sabin - Walter Schlesinger (1944-45)**
  - DENV 3-4: William Hammond (1956)**

## A virion szerkezete és a burokfehérje konformációi (Ong, 2010)



ER: endopl. retikulum, TGN: transz-Golgi hálózat, prM: membrán prekurzor

## A dengue-vírus genomja (*Guzman et al., 2010*)

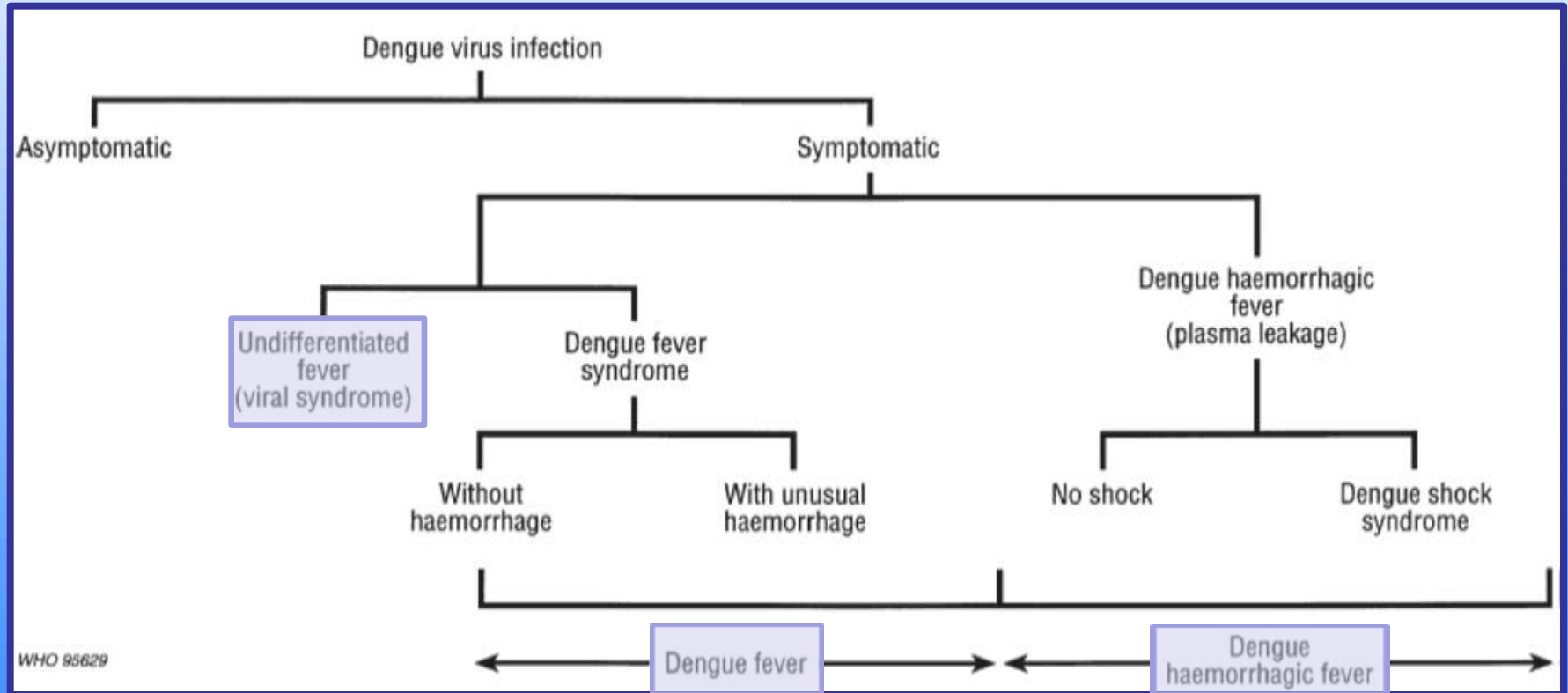


- pozitív, egyszálú RNS (11 kb)
- 3 struktúrfehérje: C (kapszid), M (membrán), E (burok)
- 7 nem struktúr fehérje:
 

<b>NS1</b>	<b>(RNS replikációs komplex)</b>
<b>NS2A</b>	<b>(RNS replikációs komplex)</b>
<b>NS2B</b>	<b>(az NS3 proteáz kofaktora)</b>
<b>NS3</b>	<b>(Ser proteáz, RNS helikáz és RTPáz/NTPáz)</b>
<b>NS4A</b>	<b>(vírusreplikációhoz szüks. membránvált.)</b>
<b>NS4B</b>	<b>(IFN <math>\alpha/\beta</math>-indukált szignál transzdukció blokk)</b>
<b>NS5</b>	<b>(metiltranszferáz, RNS-dependens RNS polim.)</b>

# Osztályozás

- WHO, 1997:



- WHO, 2009: „szövődménymentes” és „súlyos” (a régi rendszer is használatban)



# Osztályozás

- **WHO, 1997 - a DHF négy stádiuma:**
  - I.: - láz, hányás, fejfájás, izom- és ízületi fájdalom, kiütések  
- az ütések könnyen bekékülnek; poz. érszorító vizsgálat
  - II.: - I. stádium + spontán vérzések
  - III.: - shock-ra utaló jelek (nyirkos bőr, gyors és gyenge pulzus, nyugtalanság)
  - IV.: - súlyos shock - a vérnyomás és a pulzus nem tapintható
- **III. és IV. stádium: „dengue shock szindróma” (DSS)**
- **A klasszikus dengue-láz főbb tünetei:**
  - általános vírusfertőzési tünetek (láz, fejfájás, gyengeség, émelygés, hányás, izom- és ízületi fájdalmak; fájdalom a szemek mögött)
  - megnagyobbodott nyirokcsomók
  - kiütések
  - ritkán végzetes kimenetelű (80% tünetmentes vagy enyhe tünetek ⇔ DHF kezelés nélkül ~20% halálozás)







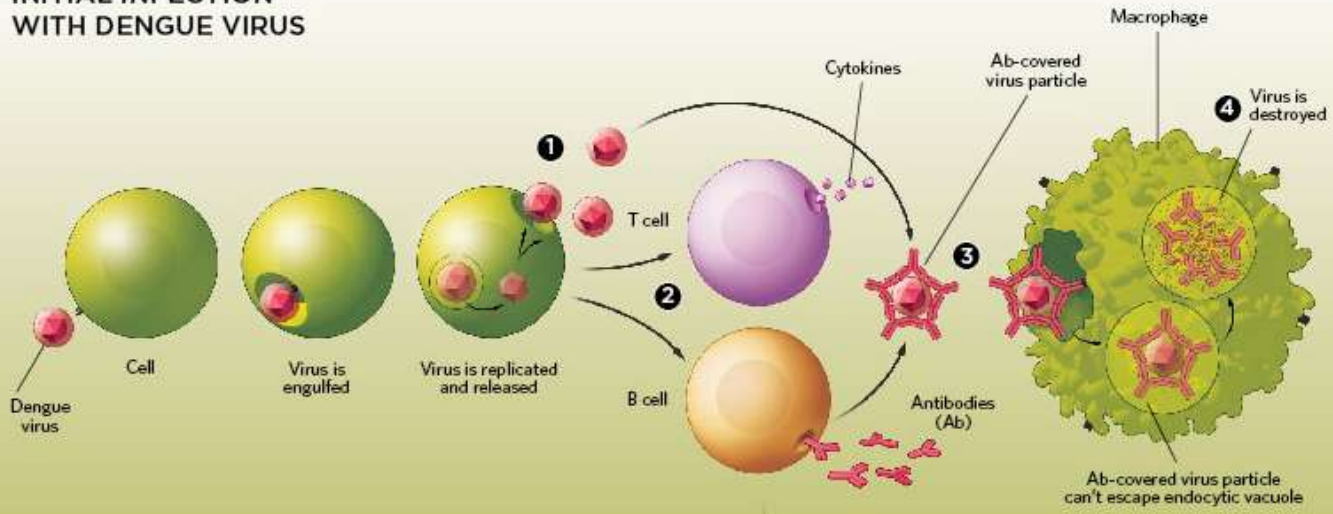
# Immunitás

- **DENV 1-4 fertőzés ➔ adott szerotípus: végleges immunitás**  
➔ **egyéb szerotípusok: átmeneti immunitás (*Sabin, 1952*)**
- **Megfelelő vakcina a mai napig nem áll rendelkezésre**
- **A fertőzést (és az átmeneti immunitást) követően nagyobb esély a komolyabb kimenetelű újrafertőződésre (*Halstead et al., 1967; Halstead et al., 1970*)**

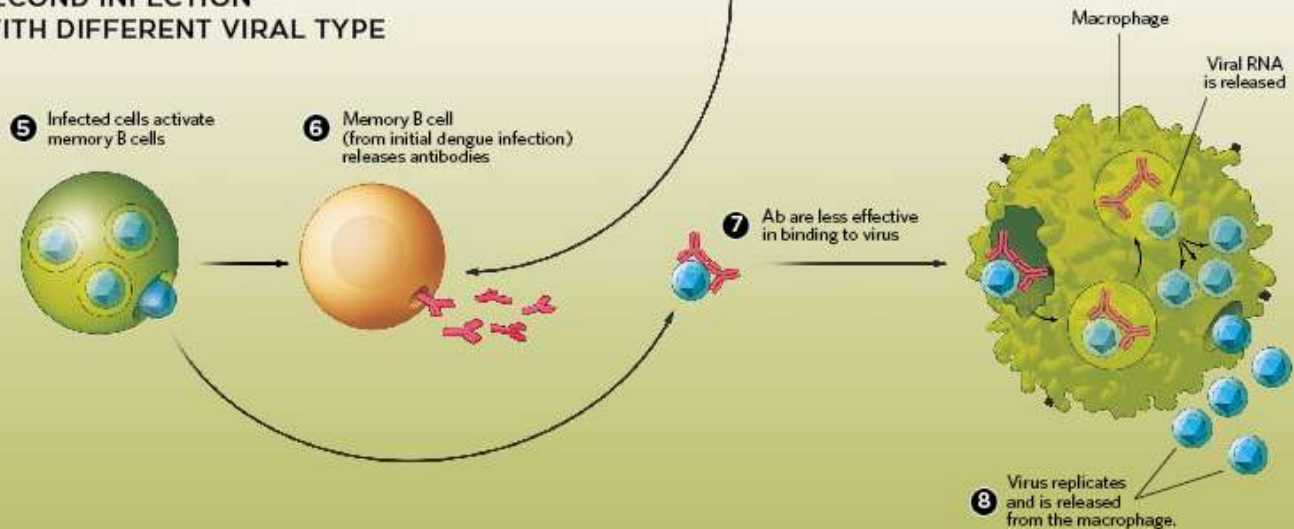


**„ellenanyag-függő felerősítés”, ADE (antibody-dependent enhancement)**

**INITIAL INFECTION WITH DENGUE VIRUS**



**SECOND INFECTION WITH DIFFERENT VIRAL TYPE**





**MH EGÉSZSÉGÜGYI KÖZPONT**

MH EK Honvédkórház a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Oktató Kórháza

## Vektorok



*Aedes aegypti*

- 1906: Thomas Lane Bancroft – *Ae. aegypti*, mint a DENV hordozója?
- 1916: John Burton Cleland igazolja
- A DENV fő vektora
- É.sz. 35° és D.sz. 35° között, ahol a tél 10°C-nál nem hidegebb
- Jellemzően 1000 m alatti területeken
- A DENV mellett a YFV-t és a CHIKV-t is terjeszti



**MH EGÉSZSÉGÜGYI KÖZPONT**

MH EK Honvédkórház a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Oktató Kórháza

## Vektorok



*Aedes albopictus*

- Koizumi és mtsai. (1917) - a DENV terjesztője a szubtrópusi régióban
- Az elsődleges hordozó azokban az országokban, ahol az *Ae. aegypti* nincs jelen
- Fenntartó vektor azokon a területeken, ahol mindkét faj megtalálható (*Smith, 1956; Gratz, 2004*)
- A CHIKV ugyancsak hatékony vektora ➔ nagy járványok a közelmúltban (*Bessaud et al., 2006; Bonilauri et al., 2008*)

## Vektorok



*Aedes polynesiensis*

- A Csendes-óceáni szigetvilág feltehetően elsődleges DENV vektora (*Rosen et al., 1954; Freier and Rosen, 1987*)



*Aedes scutellaris*

- A DENV "dzsungel-vektora" (*Mackerras, 1946*)



**MH EGÉSZSÉGÜGYI KÖZPONT**

MH EK Honvédkórház a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Oktató Kórháza

## Nem természetes élőhelyek





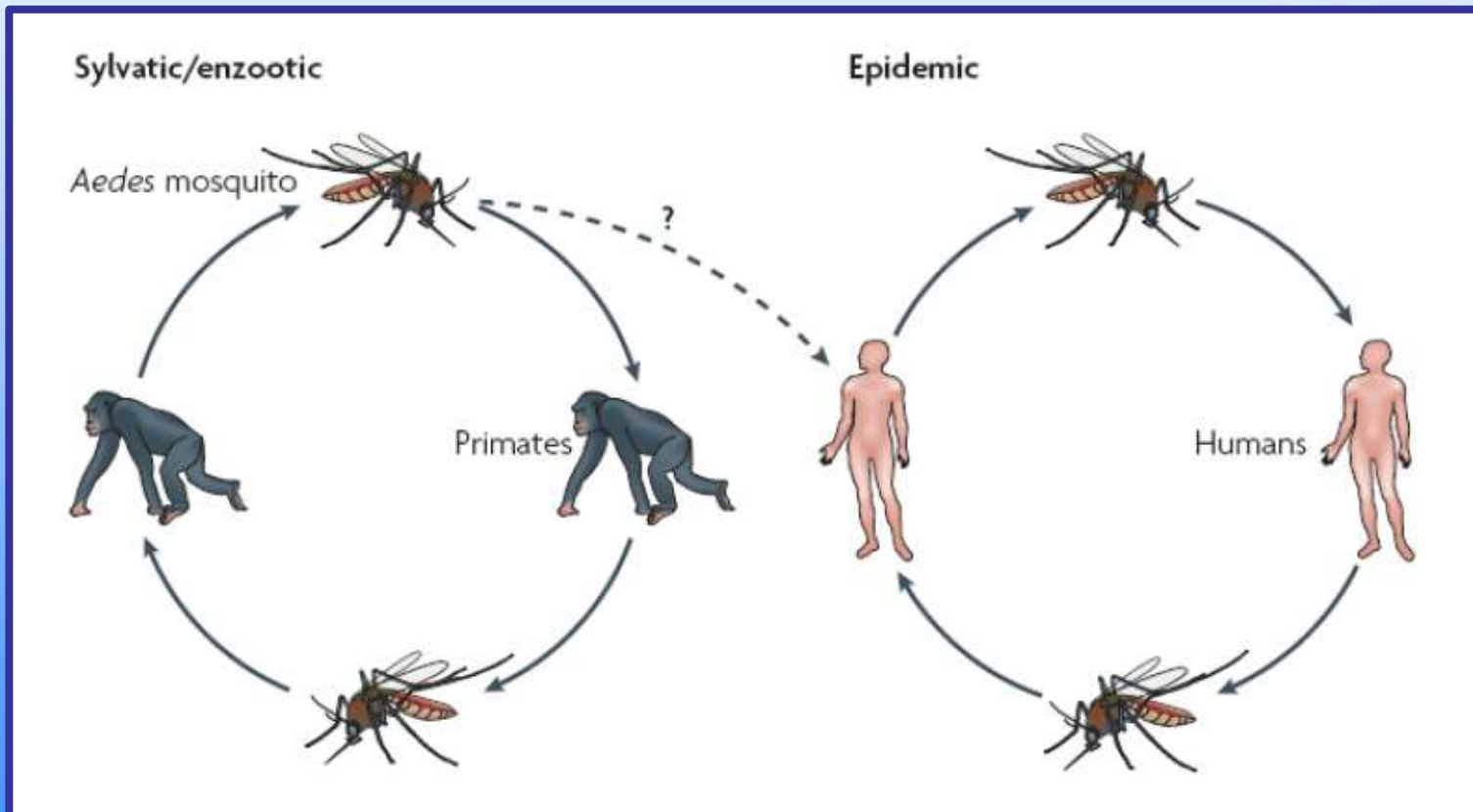
**MH EGÉSZSÉGÜGYI KÖZPONT**

MH EK Honvédkórház a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Oktató Kórháza

## Nem természetes élőhelyek

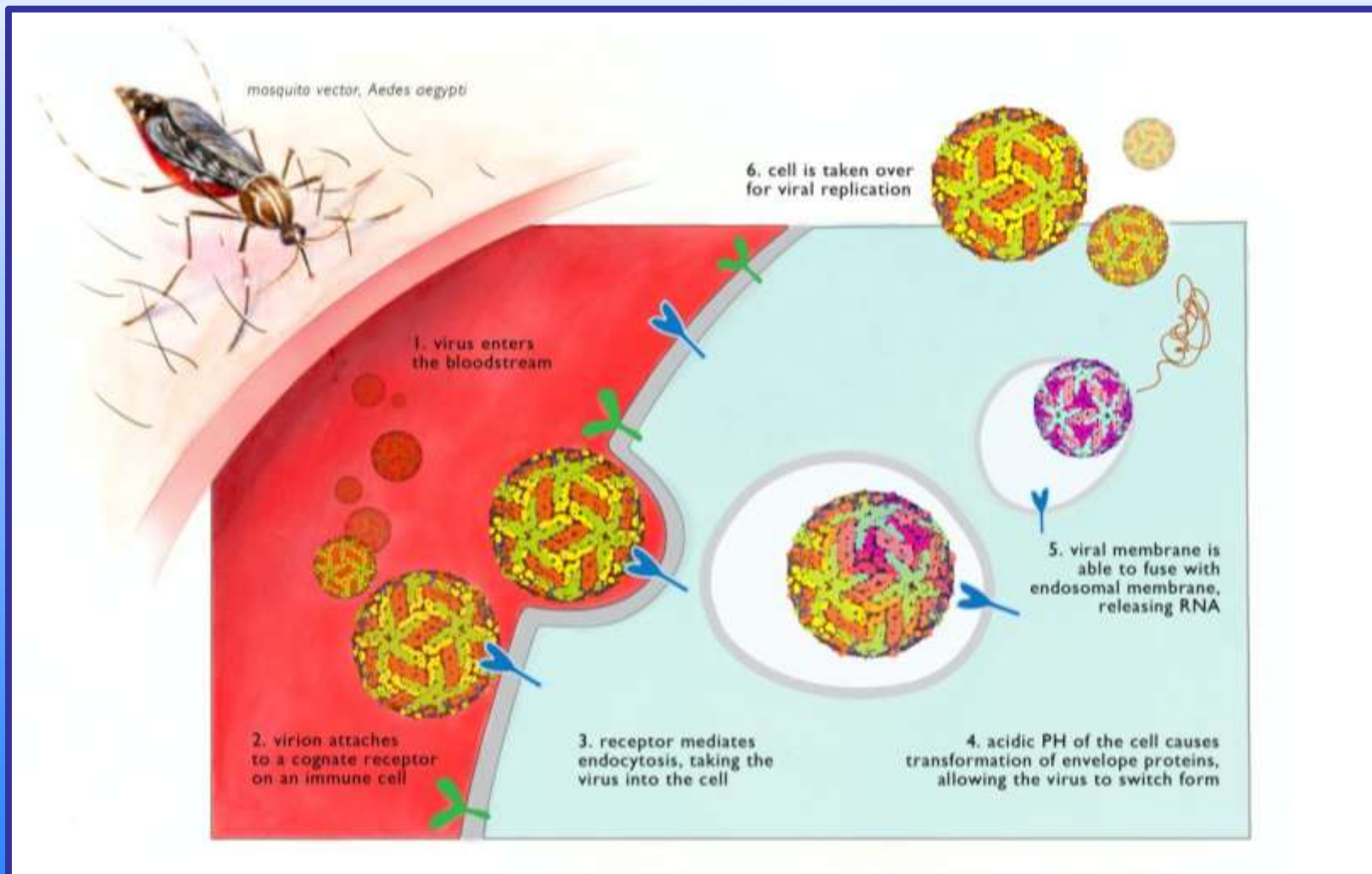


# Fertőzési (átviteli) ciklusok





# A fertőzés menete

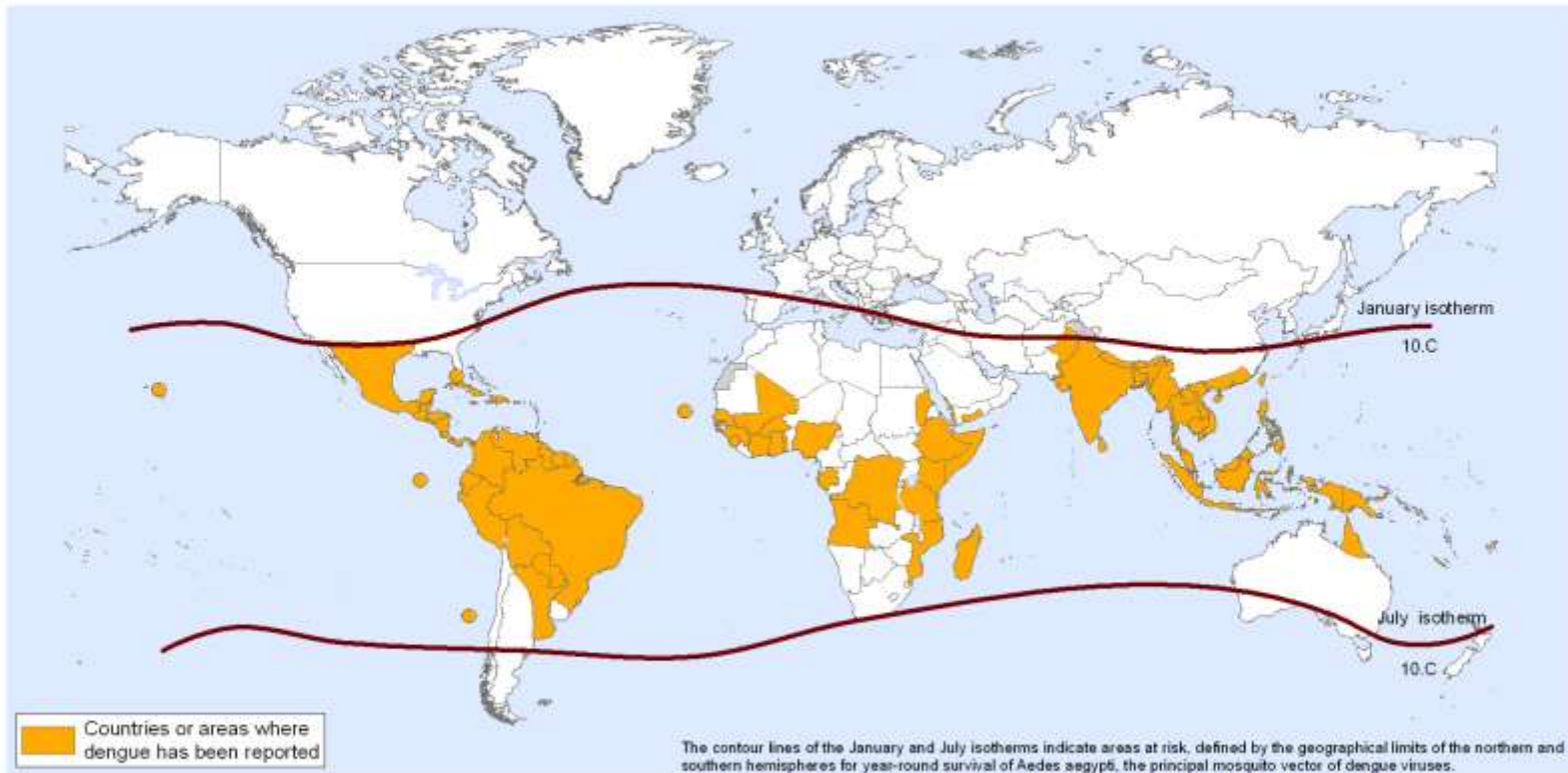




**MH EGÉSZSÉGÜGYI KÖZPONT**

MH EK Honvédkórház a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Oktató Kórháza

## Dengue, countries or areas at risk, 2011



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: Public Health Information  
and Geographic Information Systems (GIS)  
World Health Organization



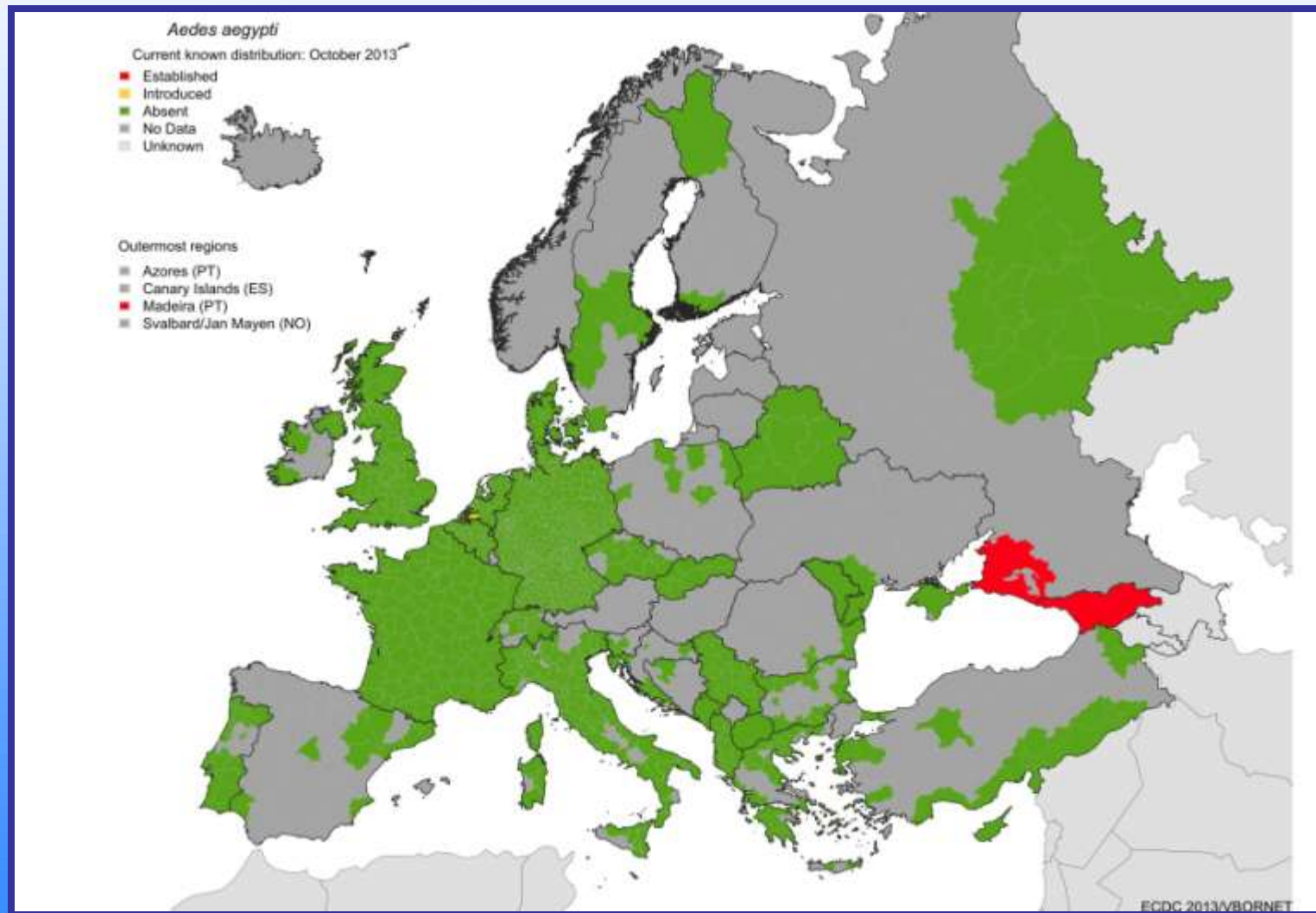
© WHO 2012. All rights reserved.





## MH EGÉSZSÉGÜGYI KÖZPONT

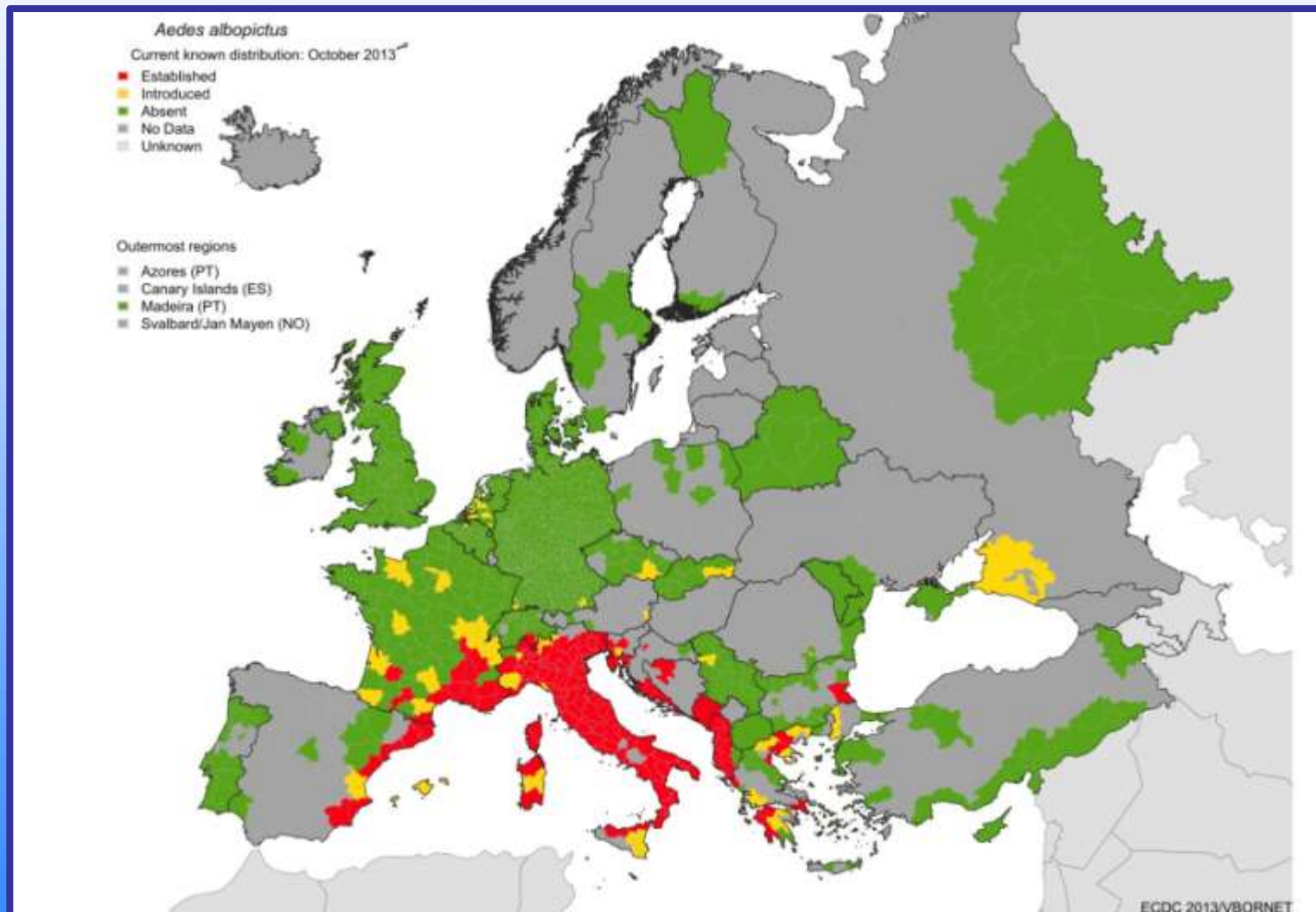
MH EK Honvédkórház a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Oktató Kórháza





## MH EGÉSZSÉGÜGYI KÖZPONT

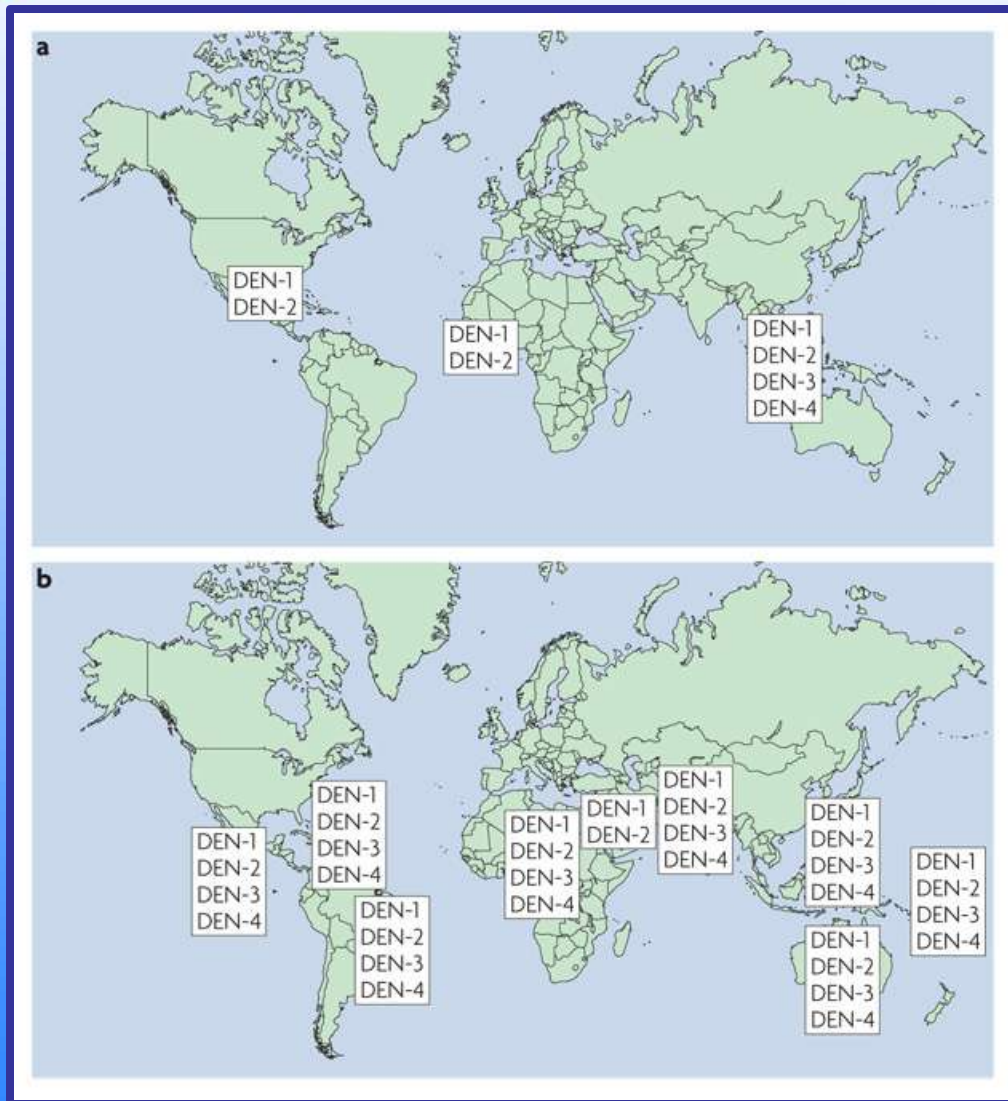
MH EK Honvédkórház a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Oktató Kórháza





## **A tigrisszúnyog (*Aedes albopictus*)**

- ***Ae. albopictus* – 1979: Albánia, 1990: Olaszország (azóta 20 másik országban)**
- **Hazai előfordulása nem bizonyított (OEK) ⇔ Európai Betegségmegelőző és Járványügyi Központ (ECDC): 2030-ra DNy-Magyarországon?!**
- **A szúnyogok behurcolt fertőzést továbbadhatnak (2007, Olaszország: 200 igazolt chikungunya-lázás eset)**
- **Mo.-n eddig csak importált dengue-láz (az elmúlt 10 évben évi 1-6 eset)**
- **Az *Ae. Albopictus* túléléséhez enyhe telek szükségesek (jan. kh. fagypont feletti; éves csap. > 600 mm)**
- **Éghajlatváltozás ➔ ÉNy-Eu.: enyhébb tél; D-Eu.: egyre forróbb és aszályosabb nyár ➔ a szúnyog elterjedési területe várhatóan északabbra tolódik (a Földközi-tenger térségéből el is tűnhet)**
- **Bernhard Seidel: „a tigrisszúnyog már Magyarországon is rég megvetette a lábát, csak még nem talált rá senki”**

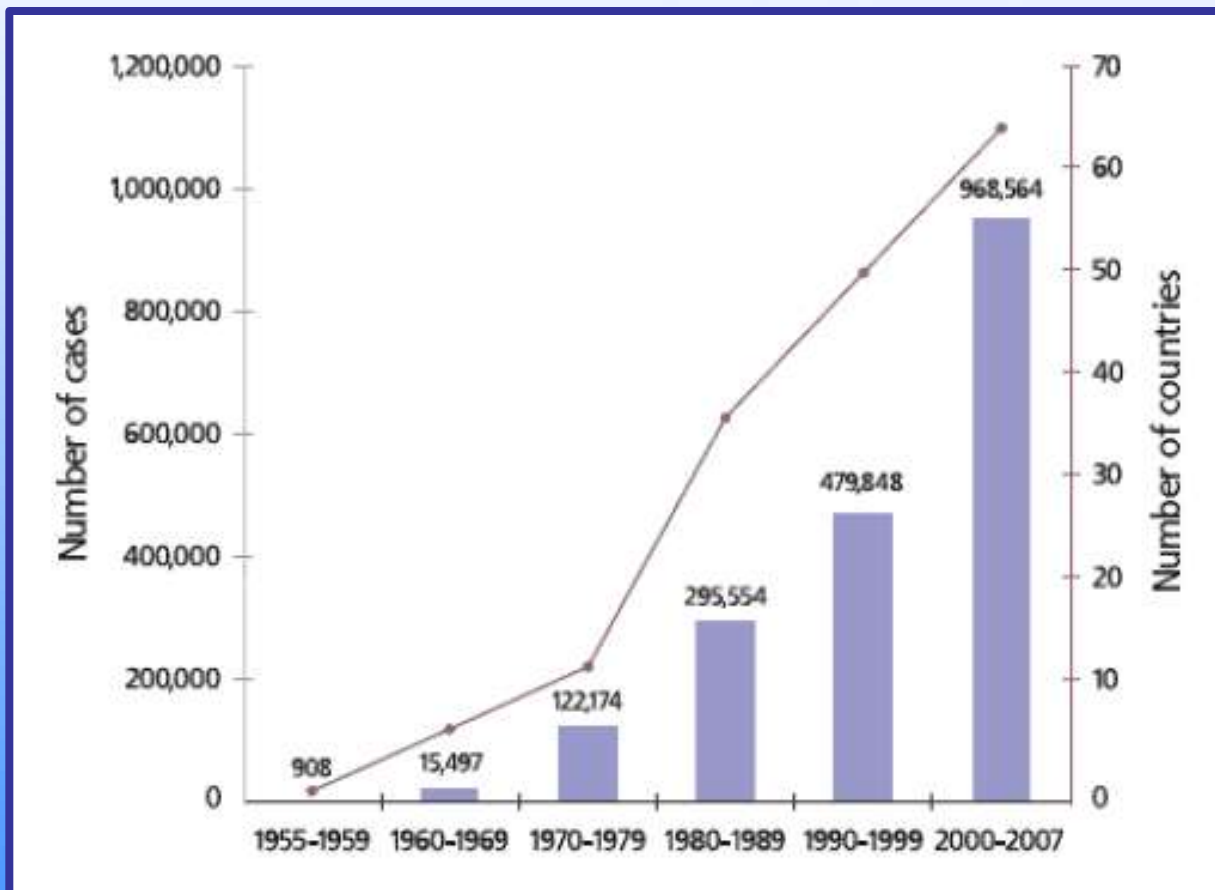


## A különböző DENV szerotípusok elterjedtsége

(a) 1970

(b) 2004

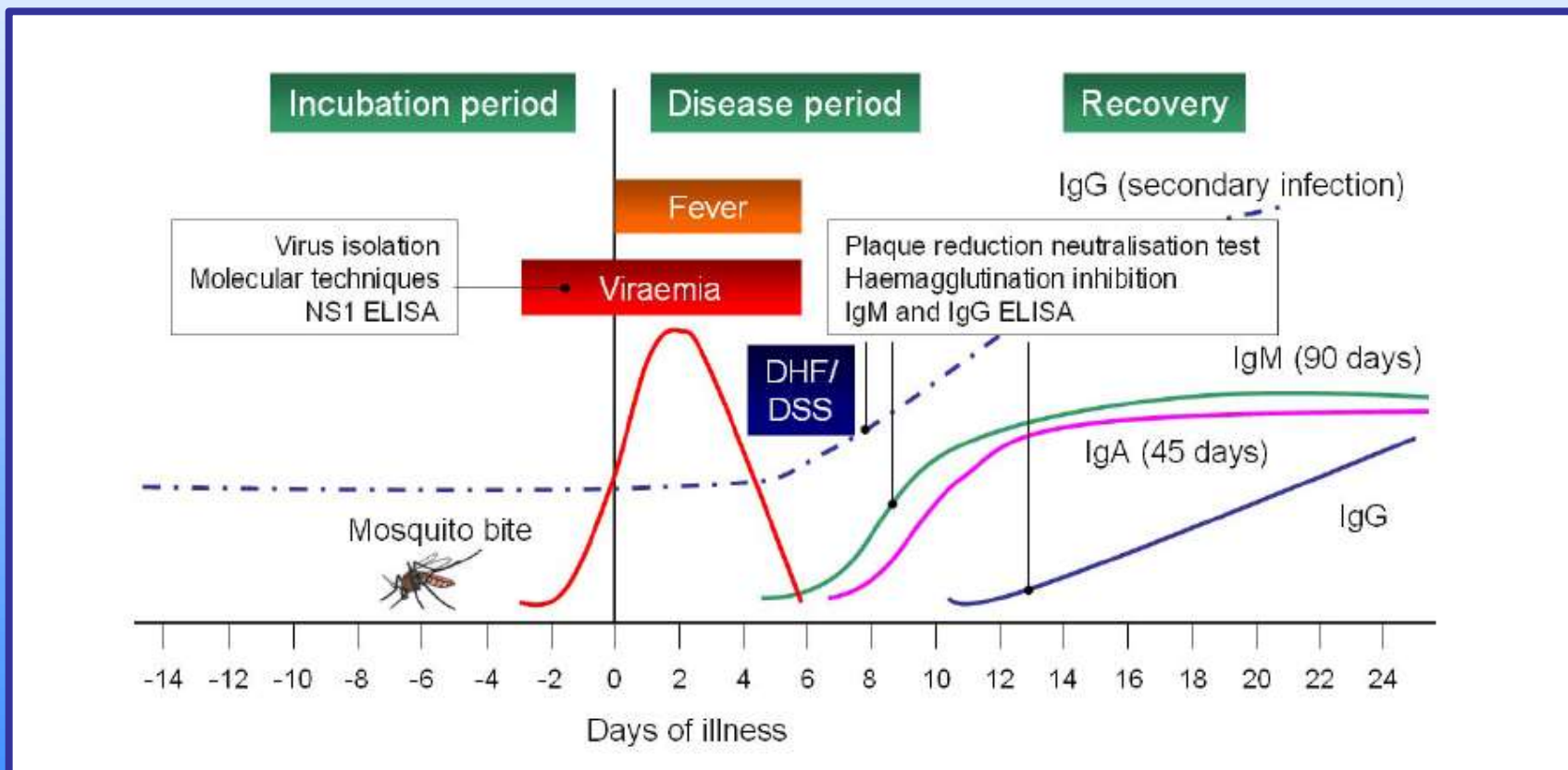
*(Guzman et al., 2010)*



- **A WHO számára jelentett évi átlagos DF és DHF esetszám, a jelentő országok átlagos számával, 1955 és 2007 között**



# Kimutatási módszerek







## Kimutatási módszerek

- **Molekuláris biológiai módszerek:**
  - **Vírusizolációt követő, PCR alapú meghatározások**  
**(akut fázisban az alacsony kópiaszám miatt fals negatív lehet!)**
    - **Nested RT-PCR**
      1. primerpár: D1 (nt 134-161),  
D2 (nt 616-644) - a dengue-fertőzés megállapítása
      2. primerpár: 4 szerotípus specifikus:
        - TS1 (nt 568-586)
        - TS2 (nt 232-252)
        - TS3 (nt 400-421)
        - TS4 (nt 506-527)
    - **Multiplex RT-PCR**
    - **NASBA**
    - **Kvantitatív RT-PCR (C- prM vagy 3' nem kódoló régióra)**
    - **Real-time RT-PCR (4 szerotípusra)**



## Kimutatási módszerek

- Immunológiai alapú módszerek:
  - NS1 ELISA
  - IgM ELISA (érz.: 90% (lábadozási szakasz))
  - IgG ELISA, IgG HAG
    - (IgG a tünetek megj. utáni 5. naptól évekig – ha már az akut fázisban magas az IgG, korábbi fertőzést jelez ➔ mintavétel és **párh. feldolgozás** a lábadozási szakaszban is!) /az IgG jelenlétének magában nincs klinikai jelentősége/
    - ELISA: kereszt-reakció más Flavivírusokkal

### ↓ **MEGERŐSÍTŐ VIZSGÁLATOK!**

- Plakk-redukciós vírusneutralizációs próba (min. 4x-es ellenag. titer-emelk.!)
- Immunhisztokémiai megh. boncanyagból
- (vírusizoláció ➔ PCR)



## Kimutatási módszerek

**Table 1.** Methods used for the laboratory diagnosis of dengue virus infections

Methods	Detected entity	Limit of detection	Time required for reporting results
Virus isolation			
Conventional	Viable virus	1-10 infectious virus particle(s)	Days-weeks
Shell vial	Viable virus	1-10 infectious virus particle(s)	Days
Direct detection of antigens in clinical specimens			
	Structure or non-structure viral antigens	IF: 1~10 infected cells ELISA: 10 <sup>4</sup> PFU	1-3 hours Hours
Direct detection of viral nucleic acid			
RT-PCR/NASBA	Viral RNA	1-1000 PFU/mL	Hours
Real time RT-PCR	Viral RNA	1-50 PFU/mL; 1-250 copies/per assay	Hours
Serologic diagnosis	IgG/IgM antibodies		10 min-hours for testing <sup>a</sup>

Abbreviations: RT-PCR = reverse transcriptase-polymerase chain reaction; NASBA = nucleic acid sequence-based amplification; IgG = immunoglobulin G; IgM = immunoglobulin M; IF = immunofluorescence; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; PFU = plaque-forming units

<sup>a</sup>If paired sera are required for comparison, 2-3 weeks are needed to obtain the final results.

# KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

Stop

**RENGUE**





**Aedes**  
Small, but Deadly



Van Wagner