



FÓKUSZBAN A ZOONOSISOK

Az olvasók kérdéseire szakértő válaszol

A téma szakértője
dr. Lakos András
 infektológus főorvos



– A zoonosis definíciója magába foglalja-e az állatról emberre terjedő összes vírusos és bakteriális fertőzést, vagy csak jól körülhatárolható betegségek tartoznak ide?

– Az állatról emberre terjedő fertőzéseket nevezzük zoonosisnak. A fertőzés ellentétes irányban is előfordulhat; tipikus példa a mindkét irányban terjedő tbc. Nemcsak a vírusos és a bakteriális eredetű betegségek gyakoriak, hanem a gombás (microsporiasis), a protozoon (például a malária, a babesiosis) és a parazitaferőzések (vérszívók, férgek) is. Nem ritka, hogy egy eredetileg állati betegség átterjed az emberre, és attól kezdve már ember embert is fertőz: ilyen a SARS (severe acute respiratory syndrome, súlyos, akut respirációs szindróma), az AIDS, az influenza, a salmonellosis. Ezekben az esetekben a fertőzés zoonosishoz sorolása már kissé önkényes, és alapvetően azon múlik, melyik terjedési módot tekintjük elsődlegesnek. A HIV-fertőzést például senki sem sorolja a zoonosisok közé. A határokat tehát nehéz élesen meghatározni.

A zoonosisok kórismezéséhez a témában jártas klinikus, jól képzett mikrobiológus, valamint kiválóan felszerelt laboratórium és persze nem kevés pénz kell. A hazai helyzet nem kedvez a zoonosisok felismerésének. Ritkaságuk ellenére az idetartozó betegségek teljesen váratlanul okoznak kisebb-nagyobb járványokat. Legutóbb például a határainkhoz mind közelebb kerülő, kullancs által terjesztett krími-

kongói haemorrhagiás láz (egyedül Törökországban 66-an haltak meg a körülbelül 1100 megbetegedett közül), 2006-ban a szúnyog által közvetített – hónapokig tartó myositissel és arthritissel, lázzal járó súlyos, de nem feltétlenül halálos kimenetelű – Chikungunya-láz terjedése hozta izgalomba a világot (egy év alatt a Reunion-sziget lakosságának harmada, körülbelül 255 000 ember betegedett meg, közel 300 halálesetet regisztráltak).

A zoonosisok ritkaságából adódik, hogy védőoltás általában nem áll rendelkezésre. Rendszerint hónapok telnek el a járvány kezdete és a kórokozó azonosítása között. Az idetartozó betegségek többsége jelentős halálozással jár, ennek tudható be, hogy ezek a kórokozók és toxinjaik a bioterrorizmus eszköztárában is előkelő helyet kaptak. Az újonnan felismert vagy fenyegető fertőzések 75%-a zoonosis.

– Hazánkban a Lyme-borreliosis a leggyakoribb zoonosis? Milyen egyéb zoonosisokkal találkozhatunk Magyarországon?

– Az északi félteke mérsékelt égövi zónájában mindenütt a Lyme-borreliosis a leggyakoribb, vektor által terjesztett zoonosis. Térségünkben – a teljesség igénye nélkül – a következő fontosabb megbetegedések tartoznak ebbe a kategóriába: az enterális infekciók nagy része (salmonellosis, campylobacteriosis, yersiniosis) – ezek sokkal gyakoribbak, mint a Lyme-betegség –, a toxoplasmosis, valamint a gyermekkori ismeretlen eredetű lázak

leggyakoribb okozója, a macskakarmolási betegség (bartonellosis). Ritka, de súlyossága miatt fontos a kullancsencephalitis, a haemorrhagiás láz veseszindrómával (hantavírus-fertőzés, ez az egyetlen nálunk is honos vérzéses láz) és a veszettség. Főleg légúti tüneteket okoz a Q-láz. Gyakori, de jóindulatú betegség a *Rickettsia slovaca* okozta, derma-centor kullancs által terjesztett, főleg tarkótáji és nyaki nyirokcsomó-duzzanatot okozó Tibola (tick-borne lymphadenopathy) (<http://kullancs.hu/admin/uploads/tibola.pdf>). Ritkán ismerik fel a tularemia és a leptospirosist. Fontosak még az ornithosis és a féregfertőzések (például a galandférgesség, a toxocarriasis, az echinococcosis). Ma már nem kell magyarázni, hogy az influenza is szerepelhet a zoonosisok között (madárinfluenza). A kullancs által közvetített fertőzések közül az erősödő szafaritizmus kapcsán az afrikai kullancsláz (*Rickettsia africae*-fertőzés) négy behurcolt esetét láttuk eddig.

– Jellemző-e általában a zoonosisokra a lyssa (rabies) esetében megfigyelhető hosszú, 90 napos lappangási idő?

– Lyme-betegségben és brucellosisban is előfordul több hónapos lappangási idő, egyéb esetekben a zoonosisok többségére ugyanúgy az egy-két hetes lappangás jellemző, mint a legtöbb fertőző betegségre. Ez idő alatt a diagnosztikus módszerek közül csak a kórokozó izolálása jön szóba, a szerológiai eljárások még érzéketlenek.



– A szerológiai vizsgálat könnyen kivitelezhető, azonban értékelése már nehezebb. A klinikusok elenyészően kis csoportja ismeri a szerodiagnosztika alapjait. Gyakran a vizsgálatot végző, illetve azokat ellenőrző orvos sem tudja, hogy az adott eljárás mennyire érzékeny és specifikus, más szóval mennyire megbízható. A legtöbb súlyos zoonosis esetében a kezdeti tünetek idején még nincs szerológiai reakció, tehát a lelet félrevezetően negatív lesz. Sok esetben nem is áll rendelkezésre a megfelelő szerodiagnosztikai egységcsomag (kit). Minden infekcióban speciális szabályok érvényesek, mikor, milyen mintát és milyen módon kell(ene) vizsgálni. Ehhez még az is szükséges, hogy az adott minta a megfelelő laboratóriumba kerüljön, ahol a vizsgálatot el is tudják végezni, és az eredményt is hitelesen interpretálják. Vannak például olyan Lyme-tesztek forgalomban, amelyeknek álpozitivitása meghaladja az 50%-ot! *Biztos vagyok abban, hogy szerológiai vizsgálatokat csak jól képzett infektológusnak szabadna kérnie*, és a laboratóriumok ez irányú ténykedését is sokkal szigorúbban kellene ellenőrizni. *Szerológiai vizsgálatot csak ezen a téren jártas mikrobiológusnak szabadna végeznie.*

– Ma már ismerjük a Lyme-betegség kései tüneteit. Milyenek a kilátásai egy borreliafertőzést kapó betegnek? Vannak-e újabb kezelési lehetőségek?

– Nincsenek újabb kezelési lehetőségek. A jelenleg rendelkezésünkre állók eredményesen használhatók, és minden orvosnak szigorúan tartania kellene magát az ajánlásokhoz, amelyek a következő honlapon megtalálhatók: http://kullancs.hu/orvosoknak_al.php?lang=hu&pageID=2&id=10&pid=2. A Lyme-betegség csaknem mindig jól gyógyítható. „A Lyme-betegség kezelése” című dolgozat (Gyógyszereink 1999;49:88-92.) kéziratára fellelhető a következő honlapon: http://kullancs.hu/orvosoknak_al.php?lang=hu&pageID=2&id=10&pid=2. Szinte kizárólag az orvosi ténykedések (immunszuppresszív vagy inaktiváló antibiotikum-kezelések) következményeként fordulnak elő súlyos, nehezen befolyásolható vagy gyógyíthatatlan esetek. Amennyiben a

beteg nem gyógyul, majdnem biztos, hogy diagnosztikus tévedésről vagy helytelenül alkalmazott kezeléstről van szó. A legtöbb problémát a szerológiai vizsgálatok okozzák. A nemzetközi ajánlások (http://kullancs.hu/admin/uploads/european_guidelines_for_dx_tbd.pdf) szűrővizsgálatként egy túlérzékeny (erősen álpozitív) ELISA-vizsgálatot javasolnak, és csak az ezzel kapott pozitív eredmény esetén végzik el a sokkal drágább Western-blot-vizsgálatot. Ez a tisztán gazdasági megfontolásból alkalmazott kétlépcsős eljárás egyben azt is jelenti, hogy csak a Western-blot-vizsgálat eredményét lenne szabad kiadni. A laboratóriumok bizonytalanságára utal, hogy ez sohasem így történik. A beteg, illetve háziórvosa kézhez kapja az egymásnak ellentmondó, tipikus esetben pozitív ELISA- és negatív Western-blot-eredményeket. A beteg és orvosa csak azt látja, hogy az „egyik eredmény pozitív”, és alig fordul elő, hogy e lelet birtokában a beteg ne részesülne antibiotikum-kezelésben, pedig ebben a szituációban a szerológiai diagnózis egyértelmű: a lelet negatív. Még súlyosabb baj, hogy gyakran negatív az ELISA- és pozitív a Western-blot-vizsgálat eredménye, sőt, nemritkán az egyikben az IgM, a másikban az IgG pozitív: ez egyértelműen jelzi a szerodiagnosztika csődjét.

– Mennyire megbízhatóak a Lyme-szerológiai eredmények?

– Semennyire. Érdemes végigkövetni az alábbi számsort: Magyarországon a Lyme-betegség becsült incidenciája 1/1000. A Borrelia szerológiai tesztjének elvárható maximális specifikitása 99% (az egészséges emberek 1%-a pozitív). Az elérhető legjobb szenzitivitás 70%, mivel a „hamis” negatív eredmények főleg a gyakori, korai formákból adódnak, amikor még nem alakult ki az immunválasz. 10 000 ember szűrővizsgálata (a 99%-os specifikitásból adódóan) 100 (1%) álpozitív eredményt fog adni, és mindössze 7 (az incidenciából adódó 1 ezrelék 70%-a) valódi pozitívát. A pozitív eredmény prediktív értéke, azaz, hogy a pozitív lelet mögött valóban most zajló Lyme-betegségről van szó:

$$vp/öp = 7/107 = 6,5\%!!!$$

(vp: valódi pozitív, öp: összes pozitív)

Másképpen fogalmazva: a hiba valószínűsége 93,5%! Fontos kiemelni, hogy a fenti számsor a szűrővizsgálatra vonatkozik, ami megfelel a mindennapi orvosi gyakorlatnak: „Vizsgáljuk meg, hátha találunk valamit!” Hangsúlyozni kell azt is, hogy ma nincs kereskedelmi forgalomban olyan Lyme-teszt, amely a fenti példában bemutatott ideális specifikitású és szenzitivitású lenne.

Mi következik ebből? Amennyiben a vizsgálatot kérő orvos bizonytalan a klinikai tünet és a kapott szerológiai eredmény közötti ok-okozati összefüggést illetően, a beteget szakértőhöz kell küldeni. Vonatkozik ez arra az esetre is, ha nem következik be javulás az alkalmazott antibiotikum-kúra hatására. Semmi értelme sincsen újabb és újabb kezeléseket elrendelni. Az ilyen helyzetekben nagy a kockázata annak, hogy a Lyme-betegség téves diagnózisa miatt végül elmaradnak azok a vizsgálatok, amelyek a baj valódi okát felfedhetnék.

– Alkalmasak-e a szerológiai vizsgálatok a Lyme-betegség gyógyulásának megítélésére?

– A szeroprogredió vagy szeroregresszió megítéléséhez a vizsgálatokat különleges technikával kell(ene) végezni. Az ELISA – jelentős háttérzaja miatt – alkalmatlan a Lyme-betegség gyógyulásának vagy perzisztálásának kimutatására. Ez szerepel is csaknem minden teszt leírásában, de a vizsgálatot kérő orvosok nem tudják, nem is tudhatják ezt. A Western-blot-vizsgálat eredménye is csak abban az esetben értékelhető, ha a legalább három hónapos különbséggel levett két vérmintát párhuzamosan vizsgálva határozzák meg a két minta közötti különbséget. Ez az eljárás feltételezi, hogy a mintákat megőrzik, megfelelő hőmérsékleten tárolják, katalogizálják, és az újabb minta beérkezésekor, azzal párhuzamosan (tehát ismételtlen) meghatározzák. Ez azért fontos, mert a laboratóriumi mérések közti ingadozás elég nagy, és emiatt a különböző időpontokban végzett vizsgálatok már nem hasonlíthatók össze. A betegben végbemenő változás mértéke olyan csekély, hogy ezt jóval meghaladja a mérések napi ingadozása. Az úgynevezett összehasonlító vizsgálatok értékelése rendkívüli gyakorlatot igényel.



nyel. A keresztreakciók miatt ugyanis nem minden újonnan megjelenő antitest jelent valódi progressziót. Például egy újonnan megjelenő hőszokkprotein-antitestet nem szabad progresszióként értékelni. Ugyanez vonatkozik a csillóantitestekre is, meg még sok egyéb antitestválaszra.

Nyilvánvaló, hogy a fenti feltételek többsége nem teljesülhet, mert csak néhány laboratóriumban teszik el a mintákat. Ha meg is őrzik, nem végezhetnek rutinszerűen kettő, három, esetleg négy mérést egyetlen vizsgálat OEP-támogatásából.

– Milyen mértékben támaszkodhatunk a klinikai tünetekre a Lyme-betegség diagnózisának felállításakor?

– Külön fejezet a kórkép legfontosabb klinikai tüneteinek hibás interpretálása. A legjellegzetesebb klinikai tünet, az erythema migrans az esetek nagy részében könnyen diagnosztizálható. A legjellemzőbb formák a következő honlapon tekinthetők meg: <http://kullancs.hu/kepek.php?pageID=5>. A lehetséges variációk száma azonban csaknem végtelen, és még a tapasztalt klinikus is könnyen tévedhet. Napon-ta találkozom típusos erythema migranstól szenvedő beteggel, akinél a bőrjelenséget korábban pókcspésnek (ez valójában ritka, és mindig centrális nekrozissal jár), gombás fertőzésnek (szinte mindig hámlik, és a széli részen a bőrből kiemelkedik), allergiának (viszket, gyorsan múlik, majd másutt megjelenik) véleményezték. Hogyha bőrgyógyász látja először a beteget, meglepően gyakori, szinte törvényszerű, hogy még helyes diagnózis esetén is rendel valamilyen lokális, többnyire szteroidterápiát. (A Lyme-folt perzisztálása jelzi a kórokozó túlélését, emiatt indikátornak kell tekinteni, amit nem szabad helyi kezelésekkel befolyásolni!) A szteroidkezelés egyértelműen rontja a beteg gyógyulását, az esélyeit.

Leggyakrabban a microsporiasist (tinea cutis), a granuloma anularét, az erythema nodosumot és a morpheát kóriszmézik tévesen borreliafertőzés-

nek. A microsporiasis lassan növekszik, átmérője többnyire – hacsak nem kezelik szteroiddal – nem haladja meg az 5 cm-t. A széli rész kissé felhányt, töredezett, barnás színű, közepe hámlik. Mindig kideríthető macskakontaktus (elegendő beleülni egy olyan fotelba, amiben pár napja egy cica tanyázott). A granuloma anulare a széli részen papulosus, a bőrből kiemelkedik, itt tömöttebb tapintatú. Az erythema nodosum a centrumában tömött, a bőrből kiemelkedik, az erythema a szélek felé fokozatosan halványul el. Gyakran a sípcsont felett keletkezik, és szinte mindig többszörös, fájdalmas elváltozás. A morphea többnyire könnyen elkülöníthető. Van azonban olyan formája is, ami megtevesztésig hasonlít az erythema migransra. Ilyen esetben is jellemző a morpheára, hogy a felszíne – sűrű fényben jól láthatóan – a környezeténél fényesebb, kissé csillogó. A fix gyógyszerexanthema ritka bőrelváltozás, elkülönítése nem mindig könnyű. Jellemző, hogy nem növekszik, széle csaknem mindig éles, tapintásra tömöttebb a környezeténél, kialakulása összefügg gyógyszer szedésével. Amennyiben a javasolt antibiotikumok valamelyikére (penicillin, amoxicillin, doxycyclin, cefuroxim) az erythema nem javul, nagy valószínűséggel hibás volt a diagnózisunk.

Az erythema migrans jelentősége különösen nagy, mert segítségével a betegség már akkor felismerhető, amikor a vérvizsgálati eredmény még negatív, és még nincsenek szisztémás tünetek sem. Megfordítva: az erythema migrans felismerése esetén nem szabad a laboratóriumi vizsgálat eredményétől függővé tenni a kezelést. Amennyiben nem vagyunk biztosak a kóriszmében, betegünket küldjük infektológushoz! Pár napos várakozással nem kockáztatjuk betegünk egészségét: 5 cm-esnél kisebb foltot ne kezeljünk, inkább várjunk néhány napot!

– Van-e magzatkárosító hatása a Lyme-betegségnek?

– Az eddigi adatokból úgy tűnik, hogy magzatkárosító hatás csak akkor jön lét-

re, ha az infekció a terhesség alatt következett be. Amennyiben azt megelőzően fertőződött a nőbeteg, akkor a teherbe esés előtt kialakuló anyai immunitás valószínűleg megakadályozza, hogy a kórokozók a magzatba jussanak, még akkor is, ha a beteget nem kezelték.

A terhesség időszakában akvirált fertőzés hatására magzati károsodás akkor következhet be, ha a kismama nem kap antibiotikumot (ceftriaxon: Rocephin 1×2 g 90 kg alatt, felette 1×3 g iv., vagy im. 15 napig.). Művi abortusz, amniocentesis vagy császármetszés nem indokolt, sőt, súlyos hibának tekinthető. Terhesség esetén a Lyme-fertőzésnek még a gyanúja is specialista bevonását igényli!

– Hova küldheti a háziorvos a Lyme-betegség tüneteivel jelentkező beteget?

– Magyarországon furcsa helyzet alakult ki. Az erythema migranssal jelentkező betegek nagy része bőrgyógyászhoz kerül. Ennek az lehet az oka, hogy mielőtt a Lyme-betegséget mint klinikai entitást leírták volna, az erythema migranst – számos más kerek, növekvő bőrelváltozás egyikeként – a bőrgyógyászat tárgyalta. Azóta már tudjuk, hogy az egész szervezetet érintő fertőzés zajlik, és a Lyme-folt csupán szerencsés, korai megnyilvánulása egy idült fertőző betegségnek. A logikus az lenne, hogy az erythema migrans ellátása – a betegség természetének felismerésével párhuzamosan – a bőrgyógyásztól az infektológus irányába tolódna el. Ehelyett sokszor még Lyme-arthritis vagy neuroborreliosis feltételezésekor is bőrgyógyászokhoz irányítják a beteget; nemegyszer sebészhez kerülnek. Nyilvánvaló, hogy csak az infekciókhoz és a szerodiagnosztikához értő, a témában jártasságra szert tett kollégák vállalhatják ennek a betegségnek a kezelését. A diagnózis felállítását, illetve a kezelést a nemzetközi és a hazai ajánlásoknak megfelelően kell végezni. A korrekt ellátással megkímélhetjük a betegeket a felesleges szenvedéstől és a szövődmények kockázatától is.



ELŐZŐ TÉMÁNKHOZ

Folyóiratunk januári számában a geriátriával foglalkoztunk. Az utólag érkezett kérdésre szakértőnk, dr. Boga Bálint válaszol.

– Törvényszerű-e az idős emberek mentális hanyatlása? Mi a veszélye annak, hogy pszichiátriai kórképet, például a depressziót a demencia számlájára írjuk, és nem megfelelően kezeljük? Melyek az Alzheimer-kórra jellemző korai tünetek? Melyek azok a gyógyszerek, amelyeket a háziorvos is felírhat? Mikor kell egy idős embernél depresszió elleni kezelést kezdeni, nem rontja-e ez a kognitív funkciókat?

– Az időskorúak mentális hanyatlása nem törvényszerű. Bizonyos változások azonban bekövetkeznek, romlik

például az úgynevezett fluid (folyékony) intelligencia, azaz a gyors információrögzítés, helyzetfelismerés, viszont erősödik az úgynevezett kristályosodott (krisztallizált) intelligencia, azaz a logikai összefüggések felismerése, a meglévő ismeretek gazdagodása, a holisztikus gondolkodás stb. A mentális hanyatlás a rövid és hosszú távú memória zavarát, a végrehajtó tevékenységek beszűkülését, gátoltságát jelenti. Gyakran jelentkezik nem progrediáló, korfüggő memóriazavar, de ez a mindennapokban nem jelent problémát, tehát nem hanyatlási állapot. A kismértékű, de globális beszűkülés már patológiás, az ebben szenvedők egy részénél demencia, elsősorban Alzheimer-kór alakul ki. Kezdeti tünetei: az adott személy nem ért meg összetett mondatokat, strukturált szöveget, logikátlanul ismétli önmagát, elveszti a beszélgetés fonalát, témát téveszt, átlagos szavakat felejt (körülrással pótolja), értelmetlen kommentárt fűz témákhoz, számolása nehezített, megbeszélte

gokat elfelejt, ismert helyen eltéved, rutinfeladatokban téveszt (autóvezetés, főzés, öltözködés), teljesítménye erősen romlik megosztott figyelem szükséglete esetén. Olykor depresszió áll mindezek háttérében (pseudodementia), de a demenciák 40%-a depresszióval jár. A depresszió felismerésére rendelkezésre áll egy egyszerű teszt (GDS: geriátriai depressziós skála); ezt a háziorvos is használhatja, azonban minden demenciára vagy depresszióra gyanús beteget pszichiáterhez kell küldeni. Pseudodementia esetén a kognitív funkciók az SSRI (szelektív szerotonin-újrafelvételt gátlók) típusú antidepresszánsok hatására javulnak, ellenben a triciklikus szerek némi negatív mentális hatást okozhatnak. Az úgynevezett nootropikumoknak (Cavinton, Nootropil, Sermion, ginkgo biloba készítmények, Enerbol, illetve Alzheimer-kór esetén az Aricept, Exelon) a demencia alakulására kifejtett átmeneti stabilizáló, esetleg előnyös, javító hatását igazolták.