



2020. XX. évfolyam 2. szám

Tartalom:

Hantavírus-fertőzések előfordulása és diagnosztikája világszerte és Magyarországon

Koroknai Anita¹, Nagy Orsolya¹, Nagy Anna¹, Mezei Eszter², Csonka Nikolett¹,
Takács Mária¹

¹Nemzeti Népegészségügyi Központ, Mikrobiológiai Referencia Laboratóriumi Főosztály,
Virologia Laboratóriumi Osztály

²Nemzeti Népegészségügyi Központ, Járványügyi és Infekciókontroll Főosztály

2020



Kiadja: Nemzeti Népegészségügyi Központ

A kiadó és a szerkesztőség székhelye: 1097 Budapest, Albert Flórián út 2-6.

Felelős kiadó: Dr. Szabó Enikő

Alapító szerkesztő:

Dr. Füzi Miklós (Ph.D.)

Dr. Gacs Mária

Felelős szerkesztő:

Pásztai Judit

Mikrobiológiai Referencia Laboratóriumi Főosztály

Szerkesztő:

Áy Éva

Dr. Csire Márta (Ph.D.)

Erdősi Tímea

Dr. Tirczka Tamás

Dr. Tóth Ákos (Ph.D.)

Technikai szerkesztő:

Áy Éva

Olvasó szerkesztő:

Dr. Dencs Ágnes (Ph.D.)

Dr. Füzi Miklós (Ph.D.)

Készült a Nemzeti Népegészségügyi Központ nyomdájában
70 példányban

Nyomdavezető: Novák Anikó

ISSN 2063-9805 (Nyomtatott)

ISSN 2063-9813 (Online)

Hantavírus-fertőzések előfordulása és diagnosztikája világszerte és Magyarországon

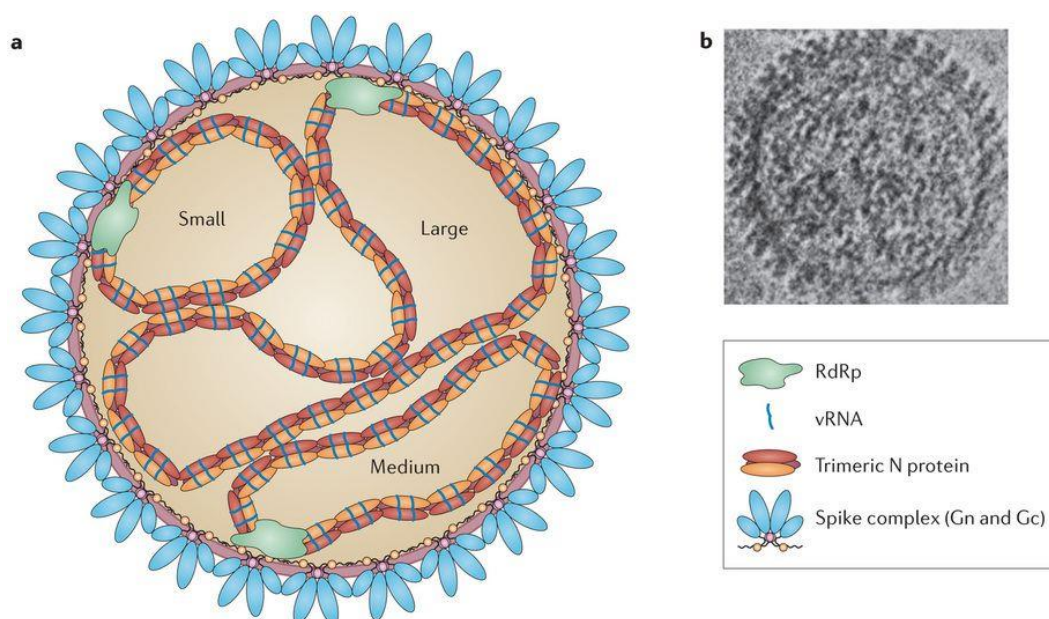
Koroknai Anita¹, Nagy Orsolya¹, Nagy Anna¹, Mezei Eszter², Csonka Nikolett¹, Takács Mária¹

¹Nemzeti Népegészségügyi Központ, Mikrobiológiai Referencia Laboratóriumi Főosztály, Virologia Laboratóriumi Osztály

²Nemzeti Népegészségügyi Központ, Járványügyi és Infekciókontroll Főosztály

A hantavírusok általános tulajdonságai, taxonómia

A hantavírusok rágcsálók által terjesztett, burokkal rendelkező, 80-120 nm átmérőjű, gömb alakú helikális RNS vírusok (1. ábra). Tri-szegmentált, kb. 12000 bázis nagyságú, negatív egyszálú RNS genomjuk egy kisebb (S=small), egy közepes méretű (M=medium) és egy nagyobb (L=large) szegmentből áll, melyek a virális nukleoproteint, a burok glikoproteineket (Gn és Gc), valamint az L-proteint, a virális RNS-függő RNS polimerázt kódolják. A hantavírusok a virális glikoproteinjeikkel a sejtek felszínén lévő receptorokhoz kapcsolódva endothel, epithel- és dendritikus sejteket, valamint makrofágokat, limfocitákat képesek megfertőzni. Más burkos vírusokhoz hasonlóan a hantavírusok hővel (30 perc 60°C-on), detergenssekkel, UV fényvel és szerves oldószerekkel inaktiválhatók [1].



Nature Reviews | Microbiology

1. ábra: A hantavírusok szerkezete. [1]

A hantavírusok a *Bunyivirales* renden belül a *Hantaviridae* családba tartoznak. Az *Orthohantavírus* nemzetségbe sorolt 36 vírusfaj közül jelenleg 28-ról bizonyították, hogy humán megbetegedést okoz [2]. Az általuk okozott kórképek és földrajzi elterjedésük alapján megkülönböztethetjük az Óvilági- és Újvilági hantavírusokat. Az Óvilági hantavírusok Európa és Ázsia területére jellemzőek és az ún. hantavírus okozta veseszindrómákat, a haemorrhagiás láz veseszindrómával (HLVS) és a nephropathia epidemica (NE) nevű betegségeket okozzák. A HLVS súlyosabb, míg az NE enyhébb lefolyású kórkép. Az Újvilági hantavírusok Észak- és Dél-Amerikában fordulnak elő, az általuk okozott betegség a hantavírus cardiopulmonáris szindróma (HCPS). A földrajzi elhelyezkedés és az okozott betegségek közti különbségek ellenére az Óvilági és Újvilági hantavírusok genomi szerveződése és élelciklusa nagyfokú homológiát mutat [3].

Történeti áttekintés

Bár hantavírus-szerű megbetegedéseket már 1931-ben leírtak Északkelet-Kínában, ezek a kórképek a koreai konfliktus idején kerültek először igazán a figyelem középpontjába. 1951 és 1954 között ugyanis az Egyesült Nemzetek Hadseregének katonái közül több mint 3000-en betegedtek meg az akkor „koreai haemorrhagiás láz”-nak nevezett betegségben. A betegséget okozó ágens sokáig ismeretlen maradt, ugyanis csak 1976-ban sikerült először kimutatnia, majd később izolálnia is az első patogén hantavírust Lee-nek és munkatársainak. Mivel az izolálás Dél-Koreában, a Hantaan folyó mentén befogott pirók erdei egérből (*Apodemus agrarius*) történt, a vírust Hantaan vírusnak (HNTV) nevezték el [4]. Az 1980-as években azonosították Ázsiában egy újabb, patkányok által terjesztett hantavírust, a Seoul vírust (SEOV) [5].

Európában, a skandináv országok területén már az 1930-as évek elején ismert megbetegedés volt a nephropathia epidemica, de a betegséget okozó Puumala vírust (PUUV) csak 1980-ban sikerült kimutatni Finnországban erdei pocokból (*Myodes glareolus*) [6]. A HLVS súlyosabb formáját okozó Dobrava-Belgrade (DOBV) vírust pedig 1992-ben azonosították Szlovéniában sárganyakú erdei egérből (*Apodemus flavicollis*), majd később humán betegmintából is [7].

1993-ban az Amerikai Egyesült Államokban, az ún. „Four Corners” régióban egy járványkitörés kapcsán számoltak be először egy addig ismeretlen, magas mortalitású, tüdőérintettségű szindrómáról. Nem sokkal később

azonosították a betegséget okozó vírust, melynek a "Four Corners virus", "Muerto Canyon virus", végül pedig – idegenforgalmi megfontolások miatt – a Sin Nombre (=névtelen) vírus nevet adták [8].

Napjainkig több mint 50 hantavírus-fajt azonosítottak világszerte. [9]

A hantavírusok terjedése, járványtan

A *Bunyavirales* rend legtöbb tagjával ellentétben a hantavírusok terjesztésében ízeltlábú vektorok nem játszanak szerepet. A vírus hordozói elsősorban rágcsálók és rovarrevő kisemlősök, de lemmingekből, cickányokból és denevér fajokból is kimutattak már hantavírust [10,11]. A gazdaszervezetekben a vírus tünetmentesen perzisztál, nem okoz megbetegedést, de a megfertőződött rágcsálók testváladékaiakkal akár egész életük során üríthetik a vírust. A hantavírusok általában szorosan asszociálódnak egy adott rágcsálófajjal, amely a vírus és a gazdaszervezet együttes evolúcióját eredményezi [12]. Az emberi fertőzések a rágcsálók szekrétumaival való közvetlen, vagy közvetett érintkezés során következhetnek be. Ez leggyakrabban vírustartalmú aeroszol belélegzésével, fertőzött élelmiszer fogyasztásával történhet meg, de előfordulhat fertőződés a rágcsáló harapása által is [13,14]. Emberről emberre való terjedést eddig egyedül az Újvilági Andes vírus (ANDV) kapcsán jegyezték fel [15,16].



2. ábra: A humán patogén hantavírusok és az általuk okozott kórképek földrajzi elterjedése.[24]

(HCPS: Hantavírus cardiopulmonáris szindróma; HFRS: Haemorrhagiás láz veseszindrómával; NE: Nephropathia epidemica)

Napjainkban évente kb. 100 000 hantavírus-okozta veseszindrómás megbetegedést regisztrálnak világszerte, melynek túlnyomó többsége (évente kb. 40-60 ezer eset) Kínában fordul elő. [3]

Ezidáig hat Óvilági hantavírus fajt (és azok különböző genotípusait) hoztak összefüggésbe a haemorrhagiás láz veseszindrómával (HLVS) nevű megbetegedésekkel (1. táblázat)[2,20,21]. Ázsiában a súlyosabb HLVS eseteket a Hantaan- (HNTV) és a Hantaan-szerű Amur/Soochong vírus okozza, melyet a pirók erdei egér (*Apodemus agrarius*) terjeszt. A patkányok által terjesztett Seoul vírus is jellemző erre a területre, mely közepesen súlyos megbetegedéseket okoz. Dél-Koreában a hantavírus-fertőzések többsége a HNTV-hez köthető, de a megbetegedések egy kisebb százalékáért feltehetőleg a Muju vírus felelős, melynek hordozója a *Myodes regulus* pocokfaj.[3]

Európában, így hazánkban is, a Puumala (PUUV) és a Dobrava-Belgrade (DOBV) vírusoknak van jelentős kóroki szerepük. A Puumala vírus okozza Európában a haemorrhagiás láz veseszindrómával nevű kórképek döntő többségét, átlagosan évente több mint 9000 esetet jelentenek. A legtöbb Puumala vírus asszociált megbetegedést Finnországban, Kelet-Oroszországban és Svédországban diagnosztizálták, de pl. Németországban, Belgiumban, Franciaországban, Norvégiában, Ausztriában és Magyarországon is folyamatosan igazolnak humán megbetegedéseket [17]. A Puumala vírus rezervoárja az Európában széles körben elterjedt erdei pocok (*Myodes glareolus*).

A hantavírus okozta veseszindrómák súlyosabb formáját okozó Dobrava vírus leginkább Délkelet-Európában, főleg a Balkán régióban fordul elő, hordozója a sárganyakú erdei egér (*Apodemus flavicollis*) [18,19]. A Dobrava vírusnak további három genotípusát írták már le, melyek közepesen súlyos vagy enyhébb megbetegedést okoznak [20,21]. A DOBV-Aa vagy Kurkino genotípust és a Saaremaa vírust (SAAV) pirók erdei egérből (*Apodemus agrarius*) sikerült izolálni, és Észtország, Németország és Szlovákia területére jellemzőek. A DOBV negyedik genotípusának, a Sochi vírusnak a hordozója a Kelet-Oroszország területén elterjedt *Apodemus ponticus* rágcsálófaj.

A Tula vírust (TULV) mezei pocokból (*Microtus arvalis*) mutatták ki, és bár összefüggésbe hozták már humán megbetegedésekkel Csehországban, Svájcban és Németországban is, a vírus kóroki szerepe egyelőre még nem egyértelmű [22,23]. Lemmingekből (*Lemmus sibericus*) is sikeresen izoláltak már hantavírust, ez a Topografov vírus (TOPV), melyet egyelőre még csak Észak-Szibériában detektáltak [10].

A Seoul vírus az öt terjesztő házi- és vándorpatkánynak (*Rattus rattus*, *Rattus norvegicus*) köszönhetően az egész világon elterjedt, ugyanakkor Európa területén eddig csak Angliában és Franciaországban számoltak be humán fertőzésekről [25,26].

A hantavírus cardiopulmonáris szindróma (HCPS) az amerikai kontinensen fordul elő és évente kb. 1000 ilyen megbetegedést diagnosztizálnak. Bár ez az esetszám jóval alacsonyabb a veseszindrómás megbetegedésekhez képest, ugyanakkor a HCPS esetében a halálozási arány sokkal magasabb, 30-50% körüli. [2]

Eddig legalább 25 Újvilági hantavírus fajt és „lineage”-et azonosítottak (1. táblázat). Észak-Amerikában legismertebb a Sin Nombre vírus (SNV), mely a fertőzések többségét okozza Kanadában és az Egyesült Államokban. Az SNV rezervoárja az őzegér (*Peromyscus maniculatus*). Szintén hantavírus cardiopulmonáris szindrómát okoz még ezen a területen többek között a New-York vírus, a Bayou vírus és a Black Creek Canal vírus is. Dél-Amerikában a legjelentősebb kóroki szerepe az Andes vírusnak van (ANDV), mely az egyetlen, igazoltan emberről emberre is terjedő hantavírus [15,16]. A legtöbb ANDV fertőzést Chilében és Argentínában regisztrálták [27]. A Brazíliában előforduló Araraquara vírus (ARAV) 50%-os halálozási rátával az egyik legvirulensebb HCPS-t okozó hantavírus [28].

Afrikában sokáig csak a hantavírus-specifikus ellenanyagok jelenlétét igazolták a rágcsáló- és humán populációban. 1987-ben beszámoltak ugyan egy lehetséges HLVS megbetegedésről Dél-Afrikában [29], az első szerológiailag is igazolt humán hantavírus-fertőzést csak 2010-ben diagnosztizálták Guineában [30]. Az első Afrikában endemikus hantavírust, a Sangassou vírust 2006-ban mutatták ki molekuláris módszerekkel egy afrikai egér fajból (*Hylomyscus simus*) [31]. Azóta több mint 10 új hantavírus fajt azonosítottak a kontinensen különféle gazdaszervezetekből [32]. A Tanganya vírust cickányból (*Crocidura theresae*) mutatták ki Guineában [33], majd nem sokkal később Sierra-Leonében denevérből is sikerült azonosítani hantavírust (Magboi vírus) [11,34]. 2016-ban pedig elsőként igazoltak cickány által terjesztett humán hantavírus-fertőzést [35].

A humán patogén hantavírusok földrajzi elterjedését, gazdaszervezeteiket és az általuk okozott betegségeket a 2. ábra és az 1. táblázat foglalja össze.



Csoport	Vírus	Előfordulás	Gazdaszervezet	Betegség
Óvilági Hantavírusok	Dobrava-Belgrade	Balkán régió	<i>Apodemus flavicollis</i>	HLVS
	Dobrava-Belgrade (Saaremaa)	Európa	<i>Apodemus agrarius</i>	HLVS
	Dobrava-Belgrade (Kurkino)	Európa	<i>Apodemus agrarius</i>	HLVS
	Dobrava-Belgrade (Sochi)	Kelet-Oroszország	<i>Apodemus ponticus</i>	HLVS
	Hantaan	Oroszország, Kína Dél-Korea	<i>Apodemus agrarius</i>	HLVS
	Hantaan (Amur/Soochong)	Kelet-Oroszország	<i>Apodemus peninsulae</i>	HLVS
	Luxi	Kína	<i>Eothenomys miletus</i>	HLVS
	Puumala	Európa, Ázsia	<i>Myodes glareolus</i>	HLVS (NE)
	Seoul	Dél-Korea	<i>Rattus rattus, Rattus norvegicus</i>	HLVS
	Tula	Európa, Oroszország	<i>Microtus arvalis</i>	HLVS*
Újvilági Hantavírusok	Anajatuba	Dél-Amerika	<i>Oligoryzomys fornesi</i>	HCPS
	Andes	Dél-Amerika	<i>Oligoryzomys longicaudatus, Abrothrix longipilis</i>	HCPS
	Araucaria	Dél-Amerika	<i>Oligoryzomys nigripes, Oxymycterus judex, Akodon montensis</i>	HCPS
	Araraquara	Brazília	<i>Bolomys lasiurus</i>	HCPS
	Bayou	Észak-Amerika	<i>Oryzomys palustris</i>	HCPS
	Bermejo	Argentína	<i>Bolomys lasiurus</i>	HCPS
	Black Creek Canal	Észak-Amerika	<i>Sigmodon hispidus</i>	HCPS
	Castelo dos sonhos	Dél-Amerika	<i>Oligoryzomys eliurus</i>	HCPS
	Choclo	Panama	<i>Oligoryzomys fulvescens</i>	HCPS
	Itapua	Dél-Amerika	<i>Oligoryzomys nigripes</i>	HCPS
	Juquitiba	Brazília	<i>Oligoryzomys nigripes</i>	HCPS
	Laguna Negra	Argentína, Bolívia, Paraguay	<i>Calomys laucha</i>	HCPS
	Lechiguanas	Argentína	<i>Oligoryzomys flavescens</i>	HCPS
	Maporal	Dél-Amerika	<i>Oligoryzomys delicatus</i>	HCPS
	Monongahela	Észak-Amerika	<i>Peromyscus leucopus</i>	HCPS
	Neembucu	Dél-Amerika	<i>Oligoryzomys chacoensis</i>	HCPS
	New York	Észak-Amerika	<i>Peromyscus leucopus</i>	HCPS
	Oran	Argentína	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	HCPS
	Paranoa	Dél-Amerika	nem ismert	HCPS
	Rio Mamore	Bolívia, Peru	<i>Oligoryzomys microtis</i>	HCPS
Sin Nombre	Észak-Amerika	<i>Peromyscus maniculatus</i>	HCPS	

1. táblázat: A humán patogén hantavírusok listája. [2;20;21]

HLVS: Haemorrhagiás láz veseszindrómával; HCPS: Hantavírus cardiopulmonáris szindróma; NE: Nephropathia epidemica. *A vírus kóroki szerepe még nem igazolt.

Hantavírusok által okozott klinikai kórképek

A hantavírusokhoz kétféle megbetegedés köthető: az Óvilági hantavírusok a haemorrhagiás láz veseszindrómával (HLVS) nevű kórképet, valamint annak enyhébb változatát, a nephropathia epidemicat (NE), az Újvilági hantavírusok pedig a hantavírus cardiopulmonáris szindrómát (HCPS) okozzák. A betegségek kezdeti tünetei hasonlóak: magas láz, izomfájdalom, hányinger és egyéb influenza-szerű tünetek. További közös vonás, hogy mindkét betegség esetén megnövekedik az erek permeabilitása, ami alacsony vérnyomáshoz, trombocitopéniához és leukocitózishoz vezet. A különbség köztük, hogy az egyik leginkább a vese medulla kapillárisokra (HLVS), a másik pedig főleg a tüdő kapillárisaira (HCPS) hat [2].

Haemorrhagiás láz veseszindrómával (HLVS)

Általánosságban elmondható, hogy a Hantaan, a Hantaan-Amur/Soochong és a Dobrava-Belgrade vírusok okozzák a legsúlyosabb tüneteket, a halálozási ráta 5-15% is lehet. Ezzel szemben a Seoul vírus mérsékelten súlyos, míg a Puumala vírus és a DOBV Saaremaa genotípusa enyhébb megbetegedést váltanak ki, a halálozási arány itt kevesebb, mint 1%. [2]

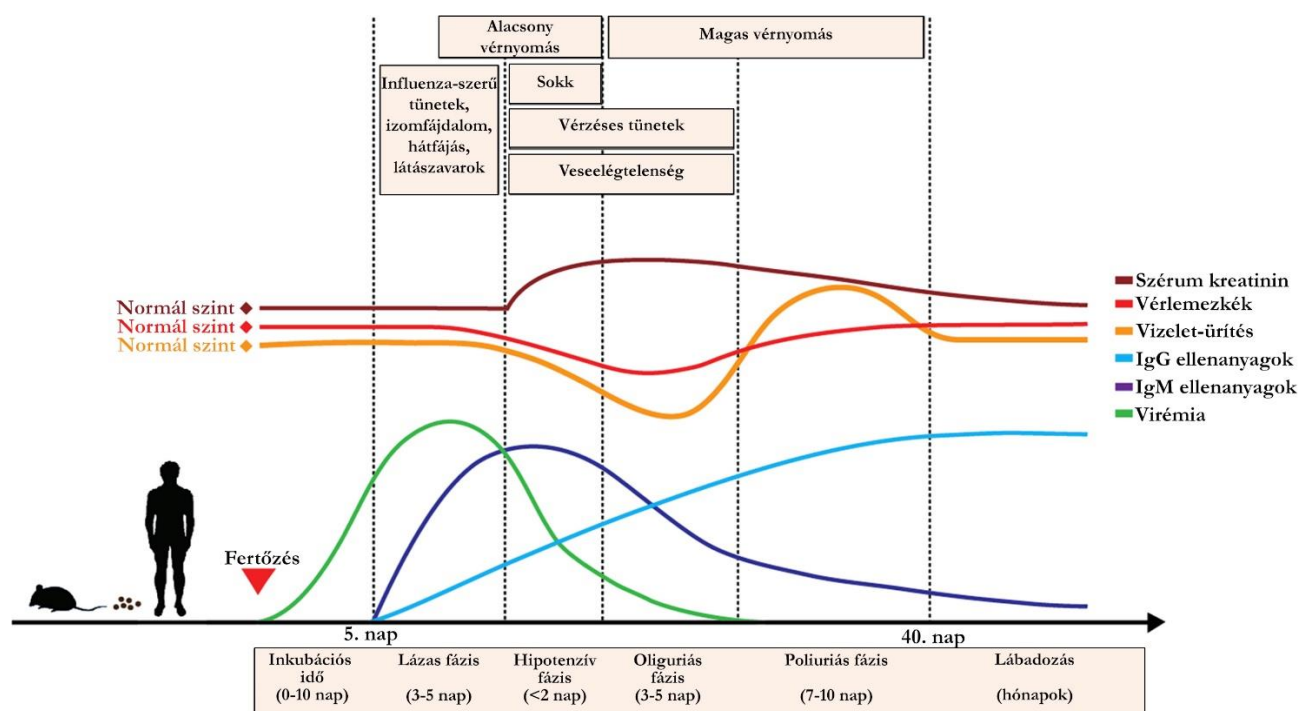
Jellemző laboratóriumi eltérések (és előfordulási gyakoriságuk) súlyos és enyhe HLVS esetén: proteinuria (100%), megnövekedett szérum kreatinin (95-100%), trombocitopénia (50-75%), leukocitózis (50%), (mikroszkópikus) haematuria (58-85%), megnövekedett C-reaktív protein (akár 96%). [17]

A betegség inkubációs ideje 2-4 hét. A tipikus HLVS lefolyása 5 fázisra bontható: a lázas, a hipotenzív, az oliguriás, a poliuriás és az ún. lábadozási fázisra (3. ábra). Ezek a fázisok leginkább a betegség súlyos formájánál különböztethetők meg, az enyhébb változat esetén nem különíthetők el élesen.

Az első, lázas fázis általában 3-7 napig tart, jellemző tünetei a magas láz, fejfájás, hidegrázás, hasi- és deréktáji fájdalom, szédülés, hányinger, hányás, hasmenés. Gyakran számolnak be még ezek mellett aluszékonyságról, és látási zavarokról (pl. kettőslátás) is. A hipotenzív (alacsony vérnyomás) fázis időtartama változó lehet, pár óráig, vagy akár 1-2 napig is tarthat. A fázis jellemző tünetei a trombocitopénia és a leukocitózis, súlyos esetekben jelentkezhet akár sokk is, illetve a különböző vérzések megjelenése is erre a szakaszra tehető: pontszerű bevérzések a bőrön vagy a nyálkahátyán (petechiák), conjunctivális vérzések, véres vizelet, véres széklet. A harmadik, oliguriás fázisban, ami 3-7 napig tarthat, látványosan romlik a vesefunkció, emiatt

jelentősen csökkenhet a vizelet mennyisége, vagy akár anuria (vizelet elapadás) és proteinuria (fehérjevizelet) is felléphet. A beteg hasi- és hátfájdalomról panaszkodhat. Súlyos esetben haemodialízis kezelésre is szükség lehet. A vesefunkció folyamatos javulásával átlépünk a következő, poliuriás fázisba, melyre a bő vizeletürítés jellemző. Az utolsó, lábadozási szakasz több hétig, vagy akár hónapokig is eltarthat. Az esetek többségében a beteg teljesen felépül, maradványtünetek nélkül gyógyul, ritkán azonban kialakulhat krónikus veseelégtelenség, vagy hipertenzió. [2]

A Seoul vírus okozta fertőzés kevésbé súlyos, de hasonló lefutást mutat, ugyanakkor gyakran jár együtt hepatitisszel, ami egyedül erre az egy hantavírus-fertőzésre jellemző [36].



3. ábra: A hantavírus-fertőzés kinetikája. A HLVS 5 fázisa, jellemző tünetei, laboratóriumi eltérései, a virémia és az ellenanyag szintek időbeli változásai. [2]

Nephropathia epidemica (NE)

A Puumala vírus által okozott NE a hantavírus okozta veseszindrómák enyhébb lefolyású formája. A betegség lefolyásánál a fent felsorolt 5 fázis nehezebben, vagy egyáltalán nem különíthető el. Vérzéses manifesztációk és sokk nem, vagy csak az esetek igen kis százalékában jelentkeznek, de

mikroszkópikus haematuria (vér a vizeletben) általában kimutatható. A kialakult veseelégtelenség sem olyan súlyos mértékű, a kórházi kezelésre szoruló betegeknek csak mintegy 5%-a igényel haemodialízis kezelést. A fertőzés ritkán tüdő- és idegrendszeri érintettségű is lehet. Bár a hantavírus okozta encephalitis nagyon ritka, mutattak már ki Puumala vírus RNS-t liquor mintából is [37].

Hantavírus cardiopulmonáris szindróma (HCPS)

A HLVS-hez képest a hantavírus cardiopulmonáris szindróma sokkal súlyosabb betegséget okoz, ahol a halálozási arány 30-50% is lehet. A betegség hirtelen alakul ki, lefolyásában 3 fázist lehet megkülönböztetni. [2]

Az ún. prodromális fázisban jelentkeznek a kezdeti, influenza-szerű tünetek, úgymint magas láz, hidegrázás, izomfájdalom, fejfájás, szédülés, hányás, hasi fájdalom és hasmenés. Ezután hirtelen megjelenő köhögés, alacsony vérnyomás, szapora légzés, légszomj és tachycardia kíséretében kialakul a cardiopulmonáris fázis, majd ezt követően a tüdőödéma és a légzési elégtelenség. Azok a betegek, akik ezt az akut fázist túlélnek, belépnek a poliurikus szakaszba, a tüdőödéma elmúlásával ugyanis a beteg sokkal több vizeletet ürít. A lábadozás ugyan lassú, a betegek sokáig panaszkodnak gyengeségről, fáradtságról, de általában teljes a regeneráció.

Fontos megjegyezni, hogy egyre inkább úgy tűnik, hogy a kétféle kórkép részben átfedi egymást, ugyanis már több tanulmányban beszámoltak HLVS esetén tüdőérintettségről, illetve HCPS esetén veseérintettségről és/vagy vérzéses tünetek megjelenéséről [38,39]. Nemrégiben Németországban egy Puumala vírus okozta hantavírus cardiopulmonaris szindróma megbetegedést is leírtak [40].

Laboratóriumi diagnosztika

Mind a haemorrhagiás láz veseszindrómával, mind a hantavírus cardiopulmonaris szindróma esetén már a tünetek kezdetekor megjelennek a vírus N proteinjére specifikus IgM és IgG ellenanyagok, melyek vérből és szérumból szerológiai módszerekkel jól detektálhatók (3. ábra). A fertőzés valószínűleg élethosszig tartó védettséget ad. A hantavírus-specifikus IgM ellenanyagok akár 1-2 hónapig, az IgG ellenanyagok pedig több 10 évvel a fertőzés után is kimutathatók [41]. Puumala fertőzésnél ritka esetekben azonban az IgM szerológia a tünetek kezdetétől számított 5 nap után már negatív lehet [42].

Szerológiai diagnosztikára nagyon jól használható az indirekt immunfluoreszcens assay (IFA), melyhez antigénként tárgylemezre rögzített, hantavírus-fertőzött sejteket használnak. Ez a vizsgálati módszer azonban nem terjedt el szélesebb körben, ugyanis a súlyos megbetegedést okozó hantavírusok esetén az ehhez szükséges szövetmunka BSL-3-as biztonsági szintű laboratóriumot igényel. Szerológiai vizsgálatokhoz ezért leginkább az ún. enzyme-linked immunosorbent assay-t (ELISA-t) és/vagy IgM capture ELISA-t használnak. Az ELISA módszer hátránya viszont, hogy az egyes hantavírus szerotípusok az esetleges szerológiai keresztreakciók miatt az esetek többségében nem különíthetők el. Ugyanakkor immunoblot módszerrel és neutralizációs tesztekkel az egyes hantavírus-speciesek is meghatározhatók. A neutralizációs tesztek hátránya azonban, hogy a vizsgálat elég hosszadalmas, és szintén csak BSL-3-as szintű laboratóriumban végezhető. [3]

A hantavírusok RNS-e sérumból, alvadásgátolt teljes vérből, plazmából és vizeletből is sikeresen kimutatható nested RT-PCR, illetve real-time PCR technológiával [43,44]. A viszonylag rövid és alacsony szintű virémia miatt azonban a vírus RNS-t csak a betegek egy részénél sikerül detektálni, leginkább a betegség korai szakaszában.

A hantavírusok differenciál diagnosztikájánál fontos számításba venni más, vese-, illetve tüdőérintettségű megbetegedést okozó vírusokat és baktériumokat is. Például a leptospirózisnak és a hantavírus-fertőzésnek sok közös vonása van: a kezdeti influenza-szerű tüneteket követően vérzéses manifesztációk, májelégtelenség, és tüdőt érintő tünetek tapasztalhatók. 2002-ben leírtak egy Dobrava-Leptospira koinfekciót is egy horvát katonánál [45].

Hazai előfordulás

Magyarországon az 1950-es évek elején észleltek először veseszindrómás megbetegedést katonák között, de igazoltan hantavírus okozta haemorrhagiás láz veseszindrómával nevű kórképet csak 1971-ben közöltek le Trencsényi és munkatársai [46]. A hantavírus-fertőzések szerológiai vizsgálatát az 1980-as évek elején vezették be a rutin diagnosztikába. Egészséges emberek és kisemlősök hantavírus-szeroprevalencia vizsgálata és molekuláris analízise során megállapították, hogy Magyarországon legalább két különböző hantavírus faj, a Puumala és a Dobrava vírus cirkulál [47]. Később a Dobrava vírus 3 genotípusának, illetve a Tula vírusnak a hazai jelenlétét is sikerült igazolni rágcsálók mintáiból [48,49,50]. 2011 és 2013 között erdészeti dolgozók körében végeztek seroepidemiológiai szűrést, melynek eredményeképp a vizsgált

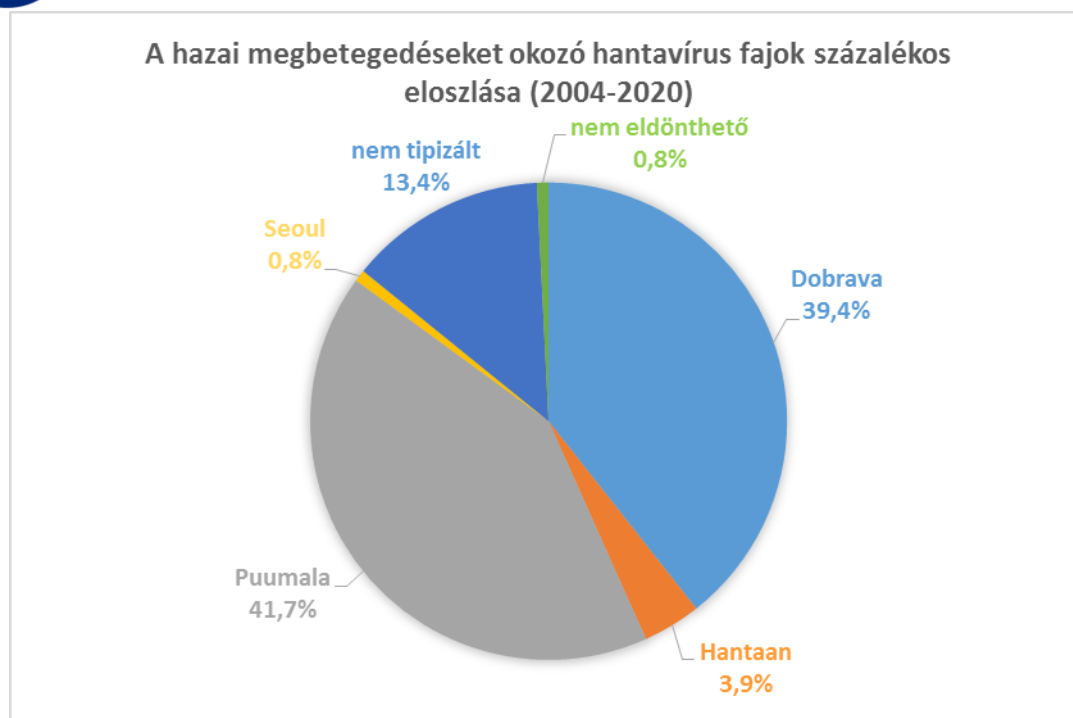
dolgozók 5,5%-os szeroprevalenciáját mutatták ki [51].

Hazánkban a hantavírus fertőzések bejelentendő megbetegedések. 1998-tól úgynevezett szindróma alapú surveillance keretében, vírusos haemorrhagiás láz néven, 2012-től pedig már önálló néven (hantavírus okozta veseszindróma) jelentendő. Az adatgyűjtés jogszabályi háttérét az egészségügyi adatok és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről szóló 1997. évi XLVII. törvény biztosítja, melynek az 1. sz. mellékletében vannak felsorolva a kötelezően jelentendő fertőzések, fertőzéses eredetű betegségek.

A Virális Zoonózisok Nemzeti Referencia Laboratóriumában 2004 és 2020 között 127 betegnél igazoltunk aktuális, vagy közelmúltban átvészelt hantavírus-fertőzést. Ez évente átlagosan 7-10 esetet jelent (4. ábra). A betegek 41,7%-ánál (53 beteg) Puumala, 39,4%-ánál (50 beteg) pedig Dobrava vírusfertőzést diagnosztizáltunk. Öt esetben igazoltunk Hantaan, egy esetben pedig Seoul vírusfertőzést. 17 betegnél nem történt meg a tipizálás, illetve egy esetben nem lehetett eldönteni, melyik vírusfaj okozta a megbetegedést (5. ábra).



4. ábra: Laboratóriumilag igazolt hantavírus-fertőzések száma hazánkban 2004-2020 között.



5. ábra: A hazai megbetegedéseket okozó hantavírus fajok százalékos eloszlása (2004-2020)

A 2004-2020-as adatokból megállapítható az is, hogy hazánkban jellemzően inkább férfiaknál fordul elő hantavírus-fertőzés: a betegek 84,25%-a (107 beteg) volt férfi, és 15,75%-a (20 beteg) nő. Az igazolt betegek többsége a 20-40-es korosztályból került ki, a betegek átlagéletkora 35,2 év volt. A legfiatalabb diagnosztizált beteg 11, a legidősebb pedig 72 éves volt. A területi eloszlást figyelembe véve szinte minden megyéből igazoltunk már hantavírus-fertőzést, de a legtöbb beteget Baranya, Borsod-Abaúj-Zemplén, Hajdú-Bihar és Veszprém megyéből diagnosztizáltuk.

A fertőzések konfirmálásának céljából 2018-tól laboratóriumunk is bevezette a szerológiailag igazolt mintáknál a vírus nukleinsav kimutathatóságának vizsgálatát reverz transzkripciósnested PCR, illetve real-time PCR módszerekkel. Ennek eredményeképpen sikerült néhány mintából kimutatni a vírus S-szegmensének RNS-ét, melyet Sanger szekvenálással is meg tudtunk erősíteni. A vizsgált 25 igazolt mintából 9 esetben volt detektálható a vírus nukleinsava: 7 esetben sikerült Puumala vírus RNS-t, 2 esetben pedig Dobrava vírus RNS-t kimutatni.

Terápia, megelőzés

A hantavírus okozta megbetegedések esetén leginkább csak tüneti, szupportív terápia lehetséges. Súlyosabb esetekben haemodialízis kezelést, vagy gépi lélegeztetést, illetve antivirális gyógyszert, ribavirint alkalmazhatnak. A fertőzés elkerülésére a megelőzés a legjobb mód: fontos a lakóhelyek rágsálómentesítése, illetve a kereskedelemben forgalmazott rágsálótenyészetek folyamatos monitorozása. [2;3]

Európában és az USA-ban jelenleg nincs elérhető hantavírus vakcina. Kínában és Koreában azonban évek óta széles körben alkalmazzák a Hantavax nevű oltóanyagot, amely formalin-inaktivált Hantaan vírust tartalmaz. Hátránya, hogy a védettség fenntartásához gyakori ismétlődő oltásokra van szükség. Európában a jugoszláv hadsereg katonáit is oltották vele. [52;53]

Jelenleg két további hantavírus vakcina fejlesztése van folyamatban. Az egyik egy rekombináns vektor alapú vakcina, mely a Hantaan vírus M szegmentjét fejezi ki [54], a másik pedig egy DNS vakcina, amely a HNTV és PUUV M szegmentjeinek keverékét tartalmazza, és jelenleg a klinikai tesztek I. fázisában van az USA-ban [55].

Irodalomjegyzék:

1. Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, Sironen T, Henttonen H, Makela S, Mustonen J. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nat Rev Microbiol* 2013;11: 539–550.
2. Avsic-Zupanc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin Mikrobiol Inf* 2019; 21: e6-e16
3. Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 412–441.
4. Lee HW, Lee PW, and Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J. Infect. Dis.* 1978; 137:298–308.
5. Kim YS, Ahn C, Han JS, Kim S, Lee JS, and Lee PW. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by the Seoul virus. *Nephron* 1995; 71:419–427.
6. Brummer-Korvenkontio M, Vapalahti O, Henttonen H, Koskela P, Kuusisto P, and Vaheri A. Epidemiological study of nephropathia epidemica in Finland 1989–96. *Scand. J. Infect. Dis.* 1999; 31:427–435.
7. Avsic-Zupanc T, Xiao SY, Stojanovic R, Gligic A, van der Groen G, and LeDuc JW. Characterization of Dobrava virus: a hantavirus from Slovenia, Yugoslavia. *J. Med. Virol.* 1992; 38:132–137
8. Ksiazek TG, Peters CJ, Rollin PE, Zaki S, Nichol S, Spiropoulou C, Morzunov S, Feldmann H, Sanchez A, Khan AS, et al. Identification of a new North American hantavirus that causes acute pulmonary insufficiency. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 117–123.

9. Zuo SQ, Fang LQ, Zhan L, Zhang PH, Jiang JF, Wang LP, Ma JQ, Wang BC, Wang RM, Wu XM, Yang H, Cao ZW, Cao WC. Geo-spatial hotspots of hemorrhagic fever with renal syndrome and genetic characterization of Seoul variants in Beijing, China. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5: e945.
10. Vapalahti O, Lundkvist A, Fedorov V, Conroy CJ, Hirvonen S, Plyusnina A, Nemirov K, Fredga K, Cook JA, Niemimaa J, Kaikusalo A, Henttonen H, Vaheeri A, and Plyusnin A. Isolation and characterization of a hantavirus from Lemmus sibiricus: evidence for host switch during hantavirus evolution. *J. Virol.* 1999; 73:5586–5592.
11. Leendertz FH, Kruger DH. Hantavirus in bat, Sierra Leone. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 159–161.
12. Plyusnin A, and Morzunov SP. Virus evolution and genetic diversity of hantaviruses and their rodent hosts. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2001; 256:47–75.
13. Hart CA, Bennett M. Hantavirus infection: epidemiology and pathogenesis. *Microbes Infect.* 1999; 1(14):1229–37.
14. Douron E, Moriniere B, Matheron S, Girard PM, Gonzalez JP, Hirsch F, McCormick JB. HFRS after a wild rodent bite in the Haute-Savoie--and risk of exposure to Hantaan-like virus in a Paris laboratory. *Lancet* 1984; 1: 676–7
15. Enría D, Padula P, Segura EL, Pini N, Edelstein A, Posse CR, Weissenbacher MC. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Possibility of person to person transmission. *Medicina (B Aires).* 1996; 56(6):709–11.
16. Wells RM, SosaEstani S, Yadon ZE, Enria D, Padula P, Pini N, Mills JN, Peters CJ, and Segura EL. An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission? Hantavirus Pulmonary Syndrome Study Group for Patagonia. *Emerg. Infect. Dis.* 1997; 3:171–174.
17. Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, and Vaheeri A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3:653–661
18. Lundkvist A, Hukic M, Horling J, Gilljam M, Nichol S, and Niklasson B. Puumala and Dobrava viruses cause hemorrhagic fever with renal syndrome in Bosnia-Herzegovina: evidence of highly cross-neutralizing antibody responses in early patient sera. *J. Med. Virol.* 1997; 53:51–59
19. Markotic A, Nichol ST, Kuzman I, Sanchez AJ, Ksiazek TG, Gagro A, Rabatic S, Zgorelec R, Avsic-Zupanc T, Beus I, and Dekaris D. Characteristics of Puumala and Dobrava infections in Croatia. *J. Med. Virol.* 2002; 66:542–551.
20. Sironen T, Vaheeri A, Plyusnin A. Phylogenetic evidence for the distinction of Saaremaa and Dobrava hantaviruses. *Virol J.* 2005; 2:90.
21. Klempa B, Tkachenko EA, Dzagurova TK, Yunicheva YV, Morozov VG, Okulova NM, Slyusareva GP, Smirnov A, and Kruger DH. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by 2 lineages of Dobrava hantavirus, Russia. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14:617–625.
22. Vapalahti O, Lundkvist A, Kukkonen SK, Cheng Y, Gilljam M, Kanerva M, Manni T, Pejcoch M, Niemimaa J, Kaikusalo A, Henttonen H, Vaheeri A, and Plyusnin A. Isolation and characterization of Tula virus, a distinct serotype in the genus Hantavirus, family Bunyaviridae. *J. Gen. Virol.* 1996; 77:3063–3067.
23. Schultze D, Lundkvist A, Blauenstein U, and Heyman P. Tulavirus infection associated with fever and exanthema after a wild rodent bite. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2002; 21:304–306.



24. Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Med Wkly*, 2014; 144: w13937.
25. Mace G, Feyeux C, Mollard N, Chantegret C, Audia S, Rebibou JM, Spagnolo G, Bour JB, Denoyel GA, Sagot P, Reynes JM. Severe Seoul hantavirus infection in a pregnant woman, France, October 2012. *Euro Surveill*, 2013; 18: 20464.
26. Atkinson B, Jameson LJ, Bovill BA, Aarons EJ, Clewlow J, Lumley S, Latham J, Jenkins MH, MacGowan AP, Simpson AJ, Ahmed J, Brooks TJ, Hewson R. A non-fatal case of hantavirus cardiopulmonary syndrome imported into the UK (ex Panama), July 2014. *J Clin Virol*, 2015; 67: 52–55.
27. Jiang H, Zheng X, Wang L, Du H, Wang P, Bai X. Hantavirus infection: a global zoonotic challenge. *Virol Sinica*, 2017; 32 (1): 32-43
28. Figueiredo LT, Souza WM, Ferres M, Enria DA. Hantaviruses and cardiopulmonary syndrome in South America. *Virus Res*, 2014; 187: 43–54.
29. Coulaud X, Chouaib E, Georges AJ, Rollin P, Gonzalez JP. First human case of haemorrhagic fever with renal syndrome in the Central African Republic. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987; 81(4):686.
30. Klempa B, Koivogui L, Sylla O, Koulemou K, Auste B, Kruger DH, ter Meulen J. Serological evidence of human hantavirus infections in Guinea, West Africa. *J Infect Dis*, 2010; 201: 1031–1034.
31. Klempa B, Fichet-Calvet E, Lecompte E, Auste B, Aniskin V, Meisel H, Denys C, Koivogui L, ter Meulen J, Kruger DH. Hantavirus in African wood mouse, Guinea. *Emerg Infect Dis*, 2006; 12: 838–840.
32. Witkowski PT, Klempa B, Ithete NL, Auste B, Mfunke JK, Hoveka J, Matthee S, Preiser W, Kruger DH. Hantaviruses in Africa. *Virus Res*, 2014; 187: 34–42.
33. Klempa B, Fichet-Calvet E, Lecompte E, Auste B, Aniskin V, Meisel H, Barrière P, Koivogui L, ter Meulen J, Krüger DH. Novel hantavirus sequences in Shrew, Guinea. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13(3):520-2.
34. Weiss S, Witkowski PT, Auste B, Nowak K, Weber N, Fahr J, Mombouli JV, Wolfe ND, Drexler JF, Drosten C, Klempa B, Leendertz FH, Kruger DH. Hantavirus in bat, Sierra Leone. *Emerg Infect Dis*, 2012; 18: 159–161.
35. Heinemann P, Tia M, Alabi A, Anon JC, Auste B, Essbauer S, Gnionsahe A, Kigninlman H, Klempa B, Kraef C, Kruger N, Leendertz FH, Ndhathz-Sanogo M, Schaumburg F, Witkowski PT, Akoua-Koffi CG, Kruger DH. Human infections by non-rodent associated hantaviruses in Africa. *J Infect Dis*, 2016; 214: 1507–1511.
36. Kim YS, Ahn C, Han JS, Kim S, Lee JS, and Lee PW. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by the Seoul virus. *Nephron* 1995; 71:419–427.
37. Mahonen SM, Sironen T, Vapalahti O, Paakko E, Hautala N, Ilonen J, Glumoff V, Vainio O, Kauma H, Vaheri A, Plyusnin A, and Hautala T. Puumala virus RNA in cerebrospinal fluid in a patient with uncomplicated nephropathia epidemica. *J. Clin. Virol*. 2007; 40:248–251.
38. Hjelle B, Goade D, Torrez-Martinez N, Lang-Williams M, Kim J, Harris RL, and Rawlings JA. Hantavirus pulmonary syndrome, renal insufficiency, and myositis associated with infection by Bayou hantavirus. *Clin. Infect. Dis*. 1996; 23:495–500.
39. Kanerva M, Paakkala A, Mustonen J, Paakkala T, Lahtela J, Pasternack A. Pulmonary involvement in nephropathia epidemica: radiological findings and their clinical correlations. *Clin Nephrol*. 1996; 46(6):369-78.



40. Vollmar P, Lubnow M, Simon M, Muller T, Bergler T, Alois P, Thoma BR, Essbauer S. Hantavirus cardiopulmonary syndrome due to Puumala virus in Germany. *J Clin Virol*, 2016; 84: 42–47.
41. Settergren B, Ahlm C, Juto P, Niklasson B. Specific Puumala IgG virus half a century after haemorrhagic fever with renal syndrome. *Lancet*. 1991; 338(8758):66.
42. Kallio-Kokko H, Vapalahti O, Lundkvist Å, Vaheri A. Evaluation of Puumala virus IgG and IgM enzyme immunoassays based on recombinant baculovirus-expressed nucleocapsid protein for early nephropathia epidemica diagnosis. *Clin Diagn Virol* 1998; 10:83–90.
43. Weidmann M, Schmidt P, Vackova M, Krivanec K, Munclinger P, Hufert FT. Identification of genetic evidence for Dobrava virus spillover in rodents by nested reverse transcription (RT)-PCR and TaqMan RT-PCR. *J Clin Microbiol* 2005; 43(2):808-12.
44. Garin D, Peyrefitte C, Crance JM, Le Faou A, Jouan A, Bouloy M. Highly sensitive Taqman PCR detection of Puumala hantavirus. *Microbes Infect* 2001; 3(9):739-45.
45. Markotic A, Kuzman I, Babic K, et al. Double trouble: hemorrhagic fever with renal syndrome and leptospirosis. *Scand J Infect Dis*, 2002; 34:221–24.
46. Trencsényi T, Keleti B. Clinical aspects and epidemiology of haemorrhagic fever with renal syndrome: Analysis of clinical and epidemiological experiences in Hungary. Budapest: *Akadémiai Kiadó*; 1971.
47. Ferenczi E, Rácz G, Szekeres J, Balog K, Tóth E, Takács M, et al. New data for the public health importance of hantaviruses in Hungary. *Orv Hetil*. 2003;144(10):467–74.
48. Jakab F, Horvath G, Ferenczi E, Sebok J, Varecza Z, and Szucs G. Detection of Dobrava hantaviruses in *Apodemus agrarius* mice in the Transdanubian region of Hungary. *Virus Res*. 2007; 128:149–152
49. Németh V, Oldal M, Madai M, Horváth G, Kemenesi G, Dallos B, Bányai K, Jakab F. Molecular characterization of Dobrava and Kurkino genotypes of Dobrava-Belgrade hantavirus detected in Hungary and Northern Croatia. *Virus Genes*. 2013 Dec;47(3):546-9.
50. Jakab F, Horváth G, Ferenczi E, Sebok J, Szucs G. First detection of Tula hantaviruses in *Microtus arvalis voles* in Hungary. *Arch Virol*. 2008;153(11):2093–6,
51. Oldal M, Németh V, Madai M, Pintér R, Kemenesi G, Dallos B, Kutas A, Sebök J, Horváth G, Bányai K, Jakab F. Serosurvey of pathogenic hantaviruses among forestry workers in Hungary. *Int J Occup Med Environ Health*. 2014; 27(5):766-73.
52. Cho HW, Howard CR. Antibody responses in humans to an inactivated hantavirus vaccine (Hantavax). *Vaccine*. 1999; 17(20-21):2569-75.
53. Song JY, Jeong HW, Yun JW, Lee J, Woo HJ, Bae JY, Park MS, Choi WS, Park DW, Noh JY, Cheong HJ, Kim WJ. Immunogenicity and safety of a modified three-dose priming and booster schedule for the Hantaan virus vaccine (Hantavax): A multi-center phase III clinical trial in healthy adults. *Vaccine*. 2020 Nov 25; 38(50):8016-8023.
54. Schmaljohn CS, Hasty SE, Dalrymple JM. Preparation of candidate vaccinia-vectored vaccines for haemorrhagic fever with renal syndrome. *Vaccine*. 1992; 10(1):10-3.



55. Spik KW, Badger C, Mathiessen I, Tjelle T, Hooper JW, Schmaljohn C. Mixing of M segment DNA vaccines to Hantaan virus and Puumala virus reduces their immunogenicity in hamsters. *Vaccine*. 2008; 26(40):5177-81.