

# Wirusy gorączek krwotocznych

Z notatnika terrorysty...

- ✓ wirusy dostępne - choroby endemiczna  
→ istnieje naturalny rezerwuuar
- ✓ wysoce zakaźne; przenoszą się z człowieka na człowieka
- ✓ poszukiwane przez terrorystów - kult Aum Shinrikyo
- ✓ prace nad wirusem Marburg jako bronią biologiczną prowadzono w ZSRR
- ✓ użycie może wywołać psychozę → stosunkowo wysoka śmiertelność
- ✓ w przypadku niektórych wirusów nie ma dostępnej szczepionki
- ✓ leczenie podtrzymujące/czasem stosuje się rybawirynę

# Wirusy gorączek krwotocznych

Grupa **wirusów RNA** (VHF, viral haemorrhagic fever), które wywołują zakażenia ludzi o podobnych objawach chorobowych: gorączka, bóle głowy, bóle mięśniowe, zapalenie spojówek, osłabienie, po których następuje krwawienie. Symptomy pojawiają się nagle.

Cechy charakterystyczne wszystkich VHF to: wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych, leukopenia (spadek liczby leukocytów), trombocytopenia (spadek liczby płytek krwi )

Należą do czterech rodzin:

- **Arenaviridae:**

gorączka Lassa (Afryka), wirus Machupo (boliwijska HF), wirus Junin (argentyńska HF), wirus Guanarito (wenezuelska HF), Sabia (brazilijska HF)

- **Bunyaviridae:**

wirus Hanta, gorączka Doliny Rift, gorączka Krym-Kongo

- **Filoviridae:**

Ebola, Marburg

- **Flaviridae:**

żółta febra, gorączka Denga, kleszczowa gorączka krwotoczna

Wspólną cechą tych wirusów jest podobna budowa genomu: **nić (-) RNA**

Różni je rezerwuar, obszar występowania oraz droga transmisji.

# Wirusy gorączek krwotocznych

## Żółta febra

**Występowanie:**

**Rezerwuuar/ droga transmisji:**

małpy/ komary z rodzaju  
*Aedes* i *Haemagogus*

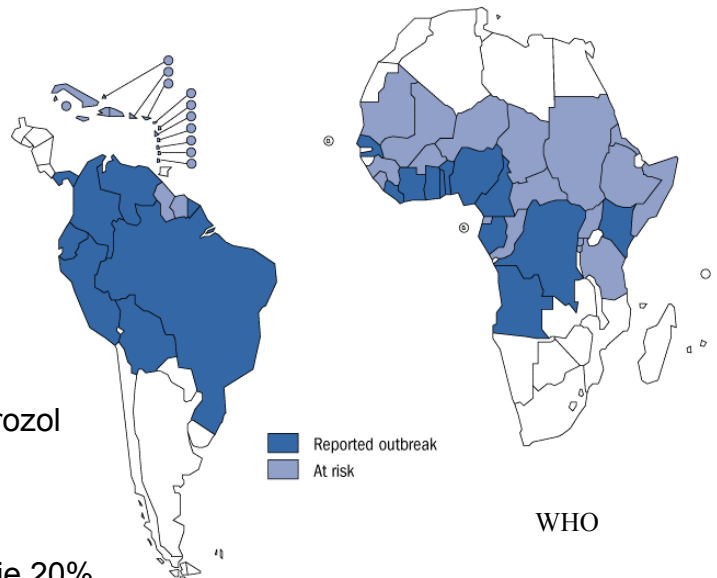
**Zakażenia u ludzi:**

z człowieka na człowieka - komary  
zakażenia laboratoryjne - skażony aerozol  
przez bezpośredni kontakt z chorym -  
nie stanowi większego problemu

**Śmiertelność:** 15 - 50%, przeciętnie 20%,  
u niektórych pojawia się żółtaczką

**Leczenie:** wspomagające

**Profilaktyka:** dostępna szczepionka, chroni już w tydzień po szczepieniu;  
odporność utrzymuje się przez co najmniej 10 lat  
w krajach, gdzie występuje endemicznie - program rutynowych szczepień  
80% populacji musi być zaszczepione (rzadko w którym kraju)



## Denga

**Występowanie:**

**Rezerwuuar/ droga transmisji:**

komary z rodzaju *Aedes*

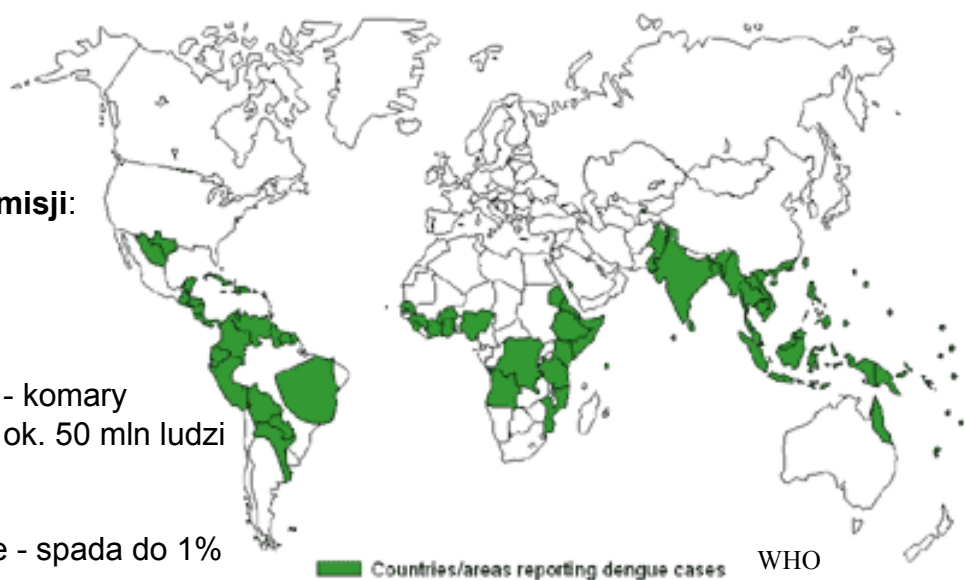
**Zakażenia u ludzi:**

z człowieka na człowieka - komary  
wg WHO co roku choruje ok. 50 mln ludzi

**Śmiertelność:** 20%,  
jeśli podejmie się leczenie - spada do 1%

**Leczenie:** wspomagające

**Profilaktyka:** szczepionki w stadium eksperymentalnym



# Wirusy gorączek krwotocznych

## Gorączka Lassa

**Występowanie:**

**Rezerwuar/ droga transmisji:**

dzikie gryzonie  
*Mastomys natalensis*

**Zakażenia u ludzi:**

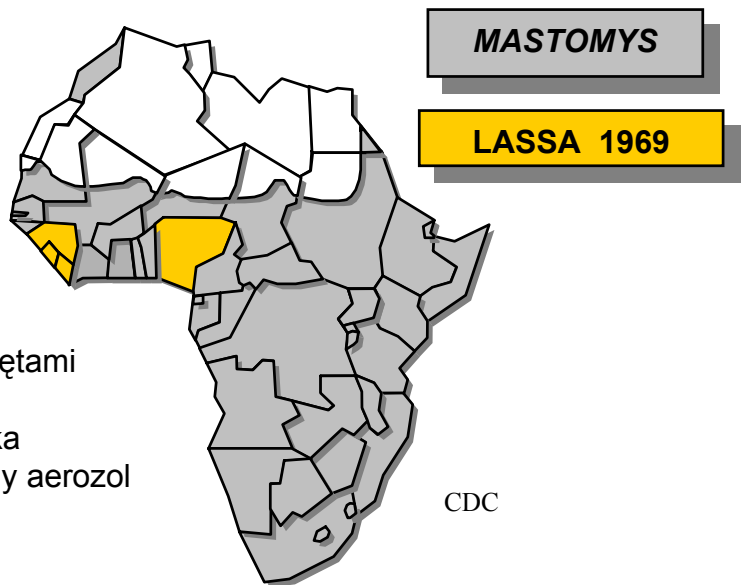
bezpośredni kontakt z chorymi zwierzętami  
lub ich wydzielinami,  
przeniesienie z człowieka na człowieka  
poprzez krew, wydzieliny oraz skażony aerozol  
zakażenia wewnątrzszpitalne

**Śmiertelność:** 15%

u 1/3 zakażonych następuje utrata słuchu,  
niebezpieczna dla kobiet w ciąży - w 80% następuje poronienie

**Leczenie:** rybawiryna (Ribavirin)

**Profilaktyka:** brak dostępnej szczepionki



## Gorączki południowo-amerykańskie

**Występowanie:** Ameryka Pd

**Rezerwuar/ droga transmisji:**

dzikie gryzonie, nietoperze/ chroniczne zakażenia przekazywane pionowo, ugryzienia

**Zakażenia u ludzi:** antropozoonoza

bezpośredni kontakt z chorymi zwierzętami lub ich wydzielinami,  
przeniesienie z człowieka na człowieka poprzez krew, wydzieliny oraz skażony aerozol  
zakażenia wewnątrzszpitalne

**Śmiertelność:** 25-35%

**Leczenie:** rybawiryna

**Profilaktyka:** brak dostępnej szczepionki

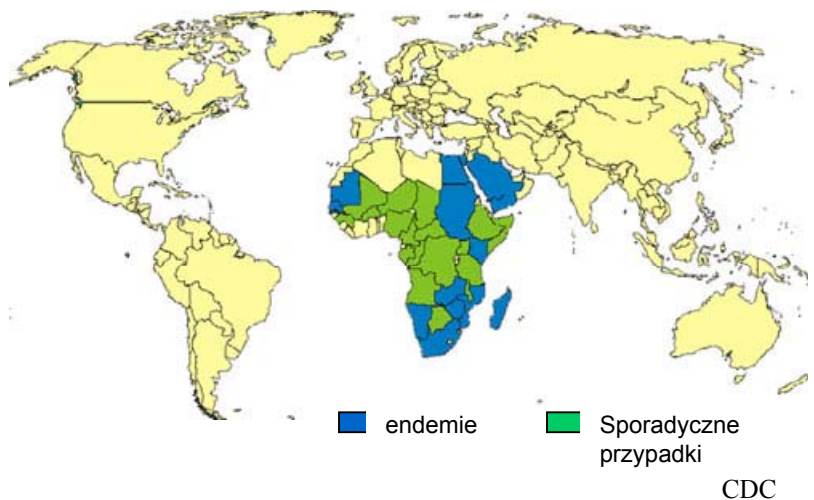
# Wirusy gorączek krwotocznych

## Gorączka z doliny Rift

### Występowanie:

#### Rezerwuuar/ droga transmisji:

Epizootia;  
zwierzęta udomowione  
(bydło, owce, kozy, wielbłądy,  
koty, psy, chomiki)/  
komary *Aedes* (przekazywane  
pionowo) + inne



### Zakażenia u ludzi:

poprzez komary i inne stawonogi odżywiające się krwią  
kontakt z chorymi zwierzętami,  
ich mięsem lub wydzielinami  
kontakt z wydzielinami, krwią chorych  
zakażenia laboratoryjne - skażony aerozol  
nie stwierdzono przenoszenia się z człowieka na człowieka

**Śmiertelność:** 1% , powikłania: utrata wzroku u 1-10%  
u zwierząt poronienia - 100%

**Leczenie:** wspomagające, rybawirina

**Profilaktyka:** ludzka atenuowana szczepionka MP-12 w stadium eksperymentalnym

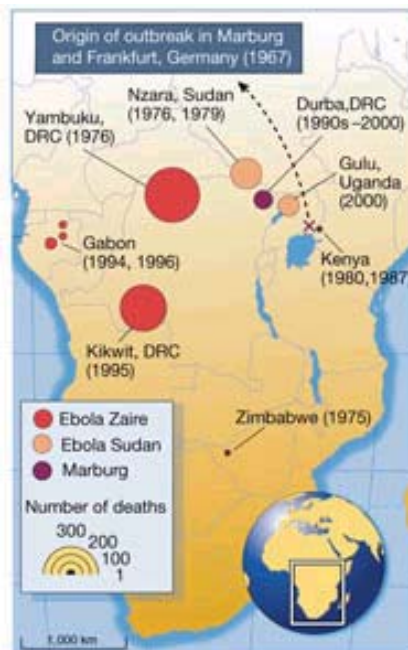
# Wirusy gorączek krwotocznych

## Ebola i Marburg

• pierwszy wirus *Filoviridae* - 1967 r.: zakażenia w Niemczech w komercyjnym laboratorium w Marburg - doświadczenia na małpach, szczepionka przeciw polio. Zaraziło się 31 osób, 1 osoba z personelu medycznego. Śmiertelność wśród ludzi 23%. Chore małpki przywiezione z Ugandy uśpiono.

Potem zdarzały się pojedyncze przypadki w Afryce: 1975 r., 1980 r., 1987 r., 1998 r.

• drugi przedstawiciel: Ebola, nazwa od rzeki Ebola w Kongo;



Rok	Kraj	Typ wirusa	Liczba przypadków	Śmiertelność
1976	Zair	EBO-Z	318	88%
1976	Sudan	EBO-S	284	53%
1976	Anglia	EBO-S	1	0%
1977	Zair	EBO-Z	1	100%
1979	Sudan	EBO-S	34	65%
1989	USA	EBO-R	0	0%
1990	USA	EBO-R	0	0%
1992	Włochy	EBO-R	0	0%
1994	Gabon	EBO-Z	49	59%
1994	Wybrzeże Kości	EBO-CI	1	0%
1995	DR Kongo	EBO-Z	315	81%
1996	Gabon	EBO-Z	31	68%
1996	Gabon	EBO-Z	60	75%
1996	Pd Afryka	EBO-Z	2	50%
1996	USA	EBO-R	0	0%
1996	Filipiny	EBO-R	0	0%
2000-2001	Uganda	EBO-S	425	53%
2001-2002	Gabon/Kongo	EBO-Z	122	79%

# Wirus Ebola

Wirion charakterystyczny - przypomina nitkę  
- stąd nazwa rodziny *Filoviridae*

- w naturalnym środowisku zaraża różne gatunki małp: szympansy, goryle, makaki  
człowiek jest gospodarzem przypadkowym (vide - dżuma)

- wyróżniono 4 typy wirusa Ebola

EBO-Z [Zair], obecnie Kongo

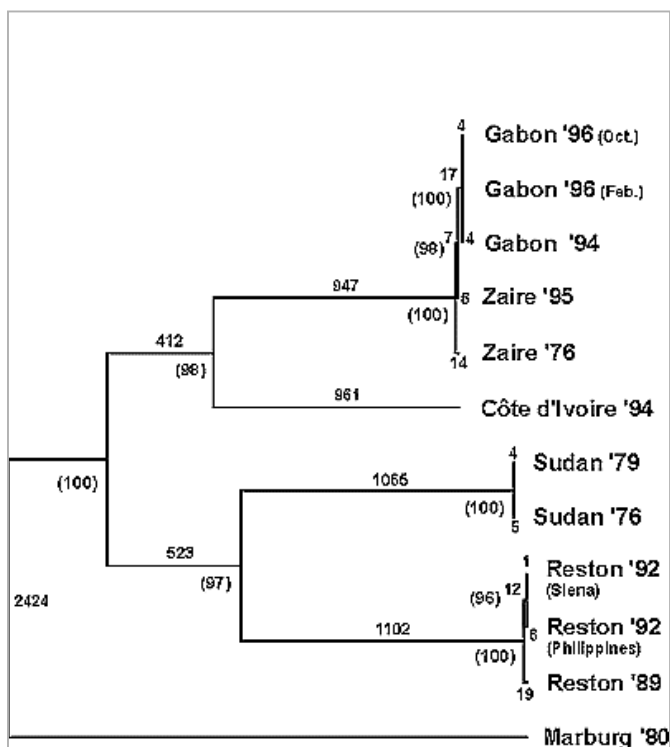
EBO-CI [Cote d'Ivoire], Wybrzeże Kości Słoniowej

EBO-R [Reston], Wirginia, USA

EBO-S [Sudan]



Wirus Ebola pod mikroskopem elektronowym, CDC



różnią się stopniem wirulencji

np. EBO-R nie jest tak groźny dla człowieka jak EBO-Z, który wywołał śmierć u 80% zakażonych

## Drzewo filogenetyczne *Filoviridae*

Georges-Courbot *et al.*, *Emerg Infect Dis.* 3:59-62, 1997

## • rezerwuar nie został zidentyfikowany

nosiciele próbowano szukać wśród zwierząt w okolicach, gdzie zdarzyły się przypadki zachorowań, zakażano zwierzęta i rośliny: wirus namnażał się w organizmie owocożernych i krwiożernych nietoperzy nie wywołując wysokiej śmiertelności

## • transmisja:

- bezpośredni kontakt: poprzez krew, wydzieliny błon śluzowych, wydaliny, nasienie (RNA wirusa można wykryć nawet kilka tygodni po wyzdrowieniu)

- droga pokarmowa ? - zwierzęta w środowisku naturalnym

- droga kropelkowa - tak, ale znaczenie w przenoszeniu choroby z człowieka na człowieka - dyskusyjne

# Wirus Ebola

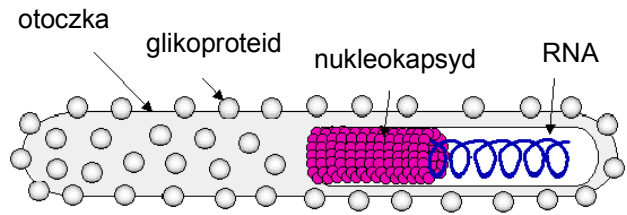
## Budowa wirionu

spiralny nukleokapsyd otoczony podwójną błoną lipidową

na zewnątrz: glikoproteid GP

wewnątrz:

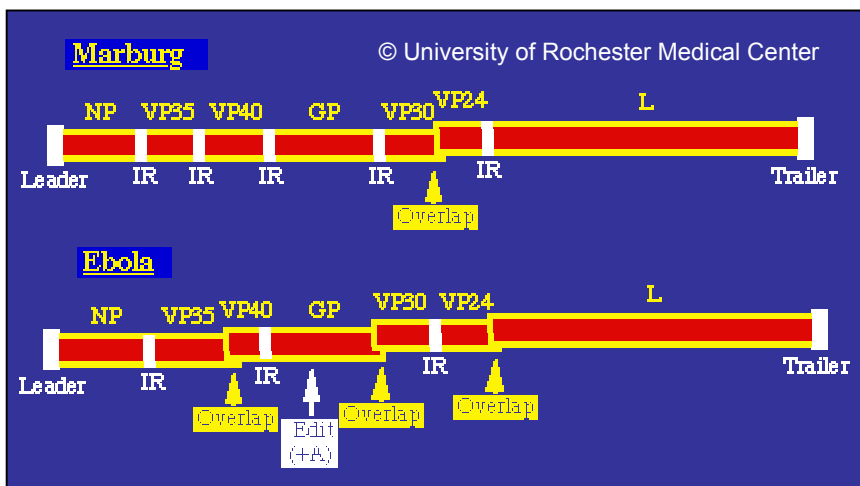
własna polimeraza RNA zależna od RNA



©1999 Tara Waterman

## Genom

- liniowy RNA , pojedyncza nić (-), odwrotna polarność do mRNA
- pomiędzy genami znajduje się sekwencja 3'- UAAUU,
- koduje kilka genów, które zachodzą na siebie



**GP** kodowana jest przez 2 ORF i w związku z tym powstają dwa produkty:

krótszy - sGP

wydzielana na zewnątrz; w formie dimerycznej wiąże się z receptorem **FcγR III** na neutrofilach (CD16b); przypuszczalnie działa immunosupresyjnie

dłuższy - GP

zawierający sekwencję transbłonową zakotwiczony w lipidowej otoczce wirionów; cały produkt jest cięty przez komórkową proteazę - furynę;

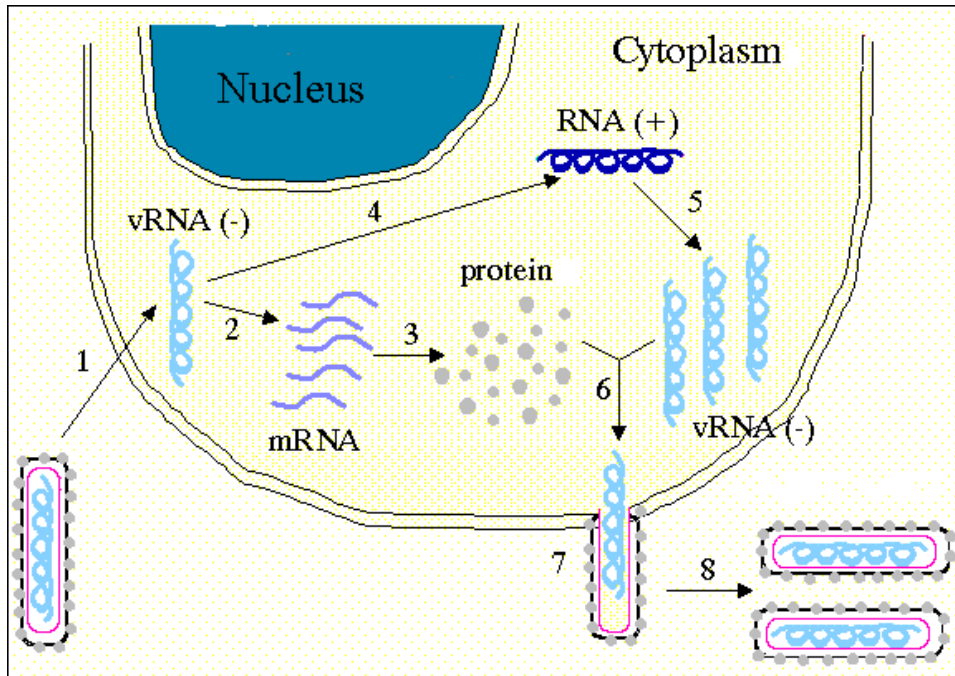
powstaje białko **GP1** oraz **GP2**, które tworzą strukturę zakotwiconą w lipidowej otoczce wirionu odpowiedzialną za fuzję wirusa z błoną komórkową hepatocytów i komórek śródbłonna

analogia do wirusa HIV - gp160 wirusa HIV-1 (gp120 + gp40); hemaglutyniny wirusa grypy HA2



# Wirus Ebola

## Cykl replikacji wirusa Ebola



©1999 Tara Waterman

<http://www.stanford.edu/group/virus/filo/class.html>

## Objawy:

- pojawiają się nagle
- okres inkubacji 5-16 dni, krwawienie zwykle w 5-7 dniu od momentu zakażenia
- gorączka, ból głowy, bóle mięśni i stawów, drapanie/ ból gardła, słabość, później pojawia się biegunka (pierwsze ofiary Eboli zostały początkowo mylnie zdiagnozowane jako zatrucie bakteryjne), wymioty, bóle brzucha. U niektórych pacjentów obserwuje się uczulenie na skórze, zapalenie spojówek, czkawkę oraz krwawienie wewnętrzne i zewnętrzne (złe rokowanie).
- śmierć następuje w wyniku szoku lub wykrwawienia



# Wirus Ebola

## Diagnostyka:

### NADZWYCZAJNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI !

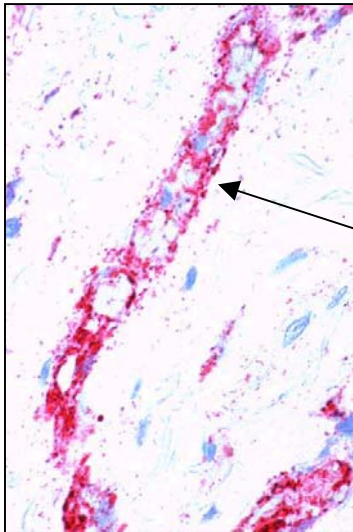
#### BSL-4 (HIV tylko BSL2+)

- IgM ELISA (szukamy Immunoglobulin klasy M swoistych wobec wirusa)
- Ag ELISA (antigen capture ELISA, szukamy antygeny wirusowego)

W przypadku zakażeń wirusem Ebola u chorych pojawia się wiremia

- izolacja wirusów od chorego
- RT-PCR (reverse transcription - PCR)
- post-mortem: immunohistochemia (szukamy antygenów wirusowych w tkankach: skóra, śledziona, płuca, serce, nerki)

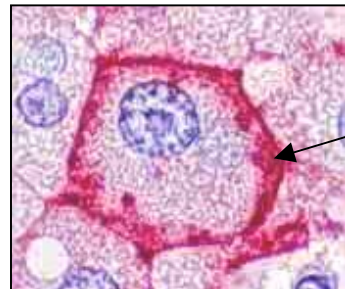
Biopsja skóry utrwalona formaliną (formalina inaktywuje wirusa)



Antygeny wirusa Ebola

Barwienie immunohistochemiczne komórek śródbłonka włosowatych naczyń krwionośnych w skórze szympansa zmarłego na gorączkę Ebola

Georges-Courbot *et al.*, *Emerg Infect Dis.* 1997 3:59-62



**Ebola virus in monkey hepatocyte.**  
formalin fixed. Jaax *et al.*, *Arch Pathol. Lab. Med.* 120:140-155, 1996

## Leczenie:

podtrzymujące

podawanie elektrolitów, utrzymanie odpowiedniego ciśnienia krwi

# Wirusy gorączek krwotocznych

## jako broń biologiczna?

- W hodowli można uzyskać bardzo wysokie miano wirusa

- Nie są bardzo stabilne w aerozolu;  
dodanie glicerolu przedłuża infekcyjność preparatu

[procent zakaźności wirusa obniżający się na minutę w próbce aerozolu w komorze laboratoryjnej]

Wirus	% / min
vaccinia	0,3
grypy	1,9
wenezuelskiego końskiego zapalenia mózgu	3,0
Marburg	11,5
Marburg (+ 10% glicerol)	1,5

- Można zarazić się od chorego poprzez kontakt z jego krwią, wydzielinami (droga płciowa) - konieczna **jest ścisła izolacja**, ale mało prawdopodobne jest przenoszenie drogą kropelkową tak jak to się dzieje w przypadku ospy lub dżumy