

*Aktuelne teme/
Actual topics*

VIRUS MALIH BOGINJA
MEASLES VIRUS

Correspondence to:
Dr **Danijela Đurić Petković**

Institut za mikrobiologiju,
Vojnomedicinska akademija
Mob. tel. 063440482
danijeladjuricpetkovic@gmail.com

**Danijela Đurić-Petković, Elizabeta Ristanović,
Nada Kuljić-Kapulica**

Vojnomedicinska akademija, Institut za mikrobiologiju, Beograd

Ključne reči

male boginje, komplikacije, terapija,
eradikacija, vakcinacija

Key words

measles, complications, therapy,
eradication, vaccination

Sažetak

Male boginje su vrlo zarazna bolest uzrokovana virusom malih boginja i jedna od tipičnih virusnih bolesti dece. Uprkos dostupnosti efikasne i sigurne vakcine ova bolest je i dalje jedan od vodećih uzroka smrti kod dece širom sveta. Virus malih boginja pripada rodu Morbillivirus, familiji Paramyxoviridae. Genom mu čini negativna, jednolančana, nesegmentirana RNK. Prirodni domaćin virusa je čovek. Simptomi su povišena temperatura, kašalj, curenje nosa, konjuktivitis i generalizovana makulopapularna ospa. Patognomoničan znak za male boginje su Koplikove mrlje. Infekcija može dovesti do teških, nekada i fatalnih komplikacija. Retka ali fatalna posledica je subakutni sklerozirajući panencefalitis. Nema specifične antivirusne terapije. Jedina efikasna mera protiv malih boginja je imunizacija. Iskorenjivanje bolesti u bliskoj budućnosti nije izvesno. Da bi se postigao ovaj cilj i da bi se zaustavio prenos virusa u endemskim područjima više od 95% populacije mora biti uspešno vakcinisano.

UVOD

Morbili virus – Measles virus (MeV) uzrokuje najkontagiozniju infektivnu bolest iz grupe virusnih ospicnih groznica-ospice, male boginje ili morbile. Morbili su među deset najznačajnijih infektivnih bolesti u ljudskoj populaciji. Bez obzira na postojanje efikasne vakcine ova bolest i dalje je uzrok smrtnosti dece naročito u nerazvijenim zemljama. Godišnje u svetu umre oko 100.000 ljudi od posledica ove bolesti. Početkom XX veka stopa smrtnosti bila je oko 30% a danas je u razvijenim zemljama manja od 0,5%. Javlja se endemski ili u manjim epidemijama, svake 2-3 godine širom sveta. Novija dešavanja u Evropi ukazuju da prilikom pada procenta vakcinisanih osoba ispod 95%, takođe može poprimiti šire razmere i dovesti do smrtnosti. Vakcinacija protiv ove bolesti se sprovodi od 1963. god. Zbog postojanja efikasne i jeftine vakcine, monotipske prirode virusa i odusustva životinjskog rezervoara morbili se smatraju kandidatom za eradikaciju. U skladu sa tim, SZO je kao „Milenijumski razvojni cilj“ postavila smanjenje broja smrtnih slučajeva dece od ove bolesti. Pored toga, postoji inicijativa za ospice (Measles Initiative) kao projekat WHO, UN i CDC koja ima za cilj da smanji smrtnost od morbila na globalnom nivou. WHO planira 2020. kao godinu za eliminaciju virusa. Prisustvo bolesti, kao i nekompletna vakcinacija sprečavaju eradikaciju. Zbog svega toka pokrivenost rutinskom imunizacijom smatra se markerom zdravstvene zaštite.

VIRUS

Morbili istorijski spadaju u nove bolesti. Prvi zapisi o ovoj bolesti potiču iz IX veka od persijskog naučnika, filozofa i lekara Abu Bakr Muhamed ibn Zakarija Razi 850/925, poznatog i kao Al Razi ⁽¹⁾. Prvi podaci o epidemiji boginja potiču iz XI i XII veka. Epidemija morbila u Evropi prvi put se spominje u 15. veku. James Lucas je 1790. god. prvi put opisao encefalomijelitis kod pacijenta sa morbilima. Koplik je 1896. god. otkrio karakteristične mrlje na bukalnoj sluznici. 1908.god. u bolnici u Beču von Pirquet je ispitivao reakcije na tuberkulin i utvrdio postojanje imunosupresije ⁽²⁾. Dawson je 1963. god. opisao subakutni sklerozirajući panencefalitis (SSPE). Virus su prvi put izolovali Pibls i Enders 1954. godine na kulturi humanih bubrežnih ćelija ⁽³⁾. Morbili virus pripada porodici Paramyxoviridae. Jako je sličan psećem Distemper virusu i Rinderpest virusu, koji uzrokuje oboljenje stoke. Smatra se da je humani virus evoluirao od ovog virusa zbog bliskog kontakta ljudi i životinja.

Virusne čestice su polimorfne građe, veličine od 150-300nm sa lipoproteinskom ovojnicom. Nukleokapsid je helične simetrije, veličine oko 21nm. Sa virusnom RNK povezana su tri proteina: N- sastavni deo nukleokapsida, L-RNK zavisna RNK-polimeraza i glikoproteini H i F, koji imaju osnovnu ulogu u ulasku virusa u ćeliju domaćina. Pokazano je da se virus prvenstveno vezuje na SLAM (Signaling lymphocyte activation molecule) ili CD150

receptore na površini limfocita, ali koristi i receptore CD46 na epitelijalnim ćelijama⁽⁴⁾. Ukoliko se radi o permisivnim ćelijama konformacione promene nakon vezivanja virusa uzrokuju formiranje sincicijuma. Virusni hemaglutinin aglutinira eritrocite majmuna ali ovaj virus nema aktivnost neuraminidaze kao drugi paramiksovirusi. Protein H služi za adsorpciju virusa na ćelije domaćina, a protein F pomaže prodiranje virusa u ćeliju, fuziju inficiranih ćelija i hemolizu eritrocita. M protein virusa ima centralnu ulogu u oslobađanju virusa. U odsustvu M proteina nema oslobađanja infektivnih partikula.

Genom mu je negativna, jednolančana, nesegmentirana RNK, veličine oko 15-16kb koja ima šest gena. Kodira 6 strukturnih i 2 pomoćna proteina. Pomoćni proteini V i C interferiraju sa imunim odgovorom domaćina. Pokazano je da V i C protein mnogih virusa ove familije poseduje IFN- antagonističku aktivnost. MeV inhibiše produkciju IFN⁽⁵⁾. MeV je relativno stabilan virus. Evolucionarna stopa virusa se procenjuje na oko 6-6,5 x 10⁻⁴ godišnje⁽⁶⁾. 450 nukleotida koji određuju karboksiterminalni region nukleoproteina je neophodan za utvrđivanje genotipa. U okviru ovih nukleotida postoji oko 12% varijacije između genotipova⁽⁷⁾. Od 1990.god. otkriveno je 23 genotipa virusa, a postoji samo jedan serotip.

NAČIN PRENOŠENJA

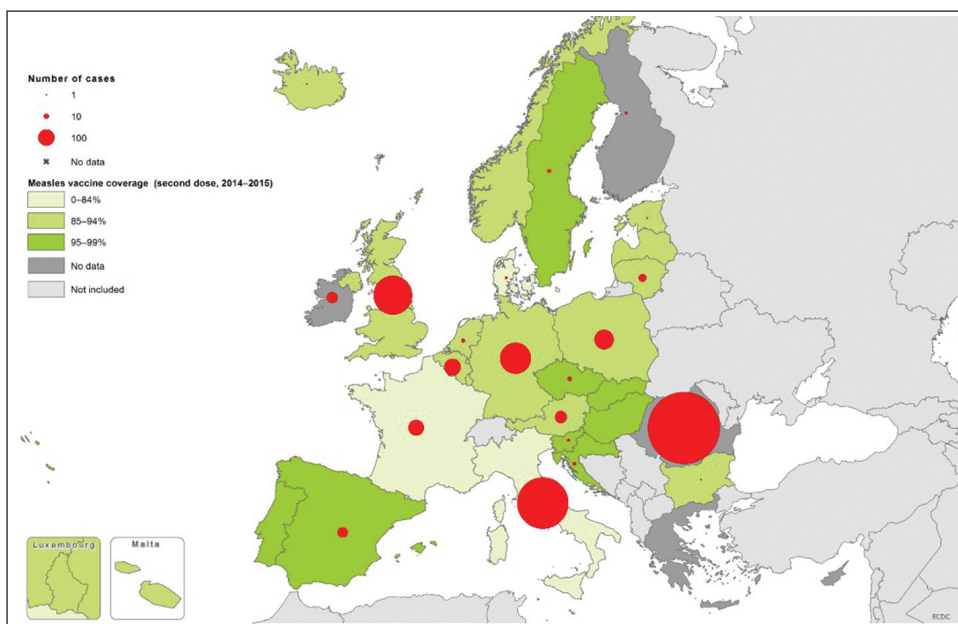
Smatra se da je u praistoriji glavni domaćin virusa bio pas i da je njegovom promenom nastao virus ospica⁽⁶⁾. Jedini domaćin virusa je čovek i bolest je prisutna svuda u svetu. Ulazno mesto je gornji respiratorni trakt a zatim prelazi u regionalne limfne čvorove gde se razmnožava. Inkubacija iznosi 10-14 dana. Bolesnik je infektivan 5 dana pre pojave pa sve do prestanka simptoma. Bolest se lako i brzo širi u nezaštićenoj populaciji. Devet od deset osoba koje su nezaštićene oboli ako je u kontaktu sa obolelom osobom. U endemskim područjima uglavnom oboljevaju deca. Nakon bolesti imunost je doživotna. Nepoznato je da li je to posledica sporog ili nekompletnog klirensa virusa iz limfnog tkiva ili je posledica dugoročne proizvodnje antitela na antigene virusa koji se zadržavaju u germinativnim centrima folikularnih dendritskih ćelija⁽⁸⁾. Pošto je virus visoko infektivan, da bi se kontrolisalo izbijanje bolesti neophodno je da postoji visok procenat vakcinisanih u populaciji.

Prema podacima European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) u 2012. god. u Evropi je registrovan 8.326 slučaj malih boginja, 2013. god. 10.271, 2014. god. 3.616, 2015. god. 3.969 a u toku 2016. god. 3.767 slučajeva. U periodu od januara do jula 2017. god.

prijavljeno je više od 11.000 slučajeva malih boginja. Najveći broj u Rumuniji - 6.378, zatim u Italiji 3346, Nemačkoj - 766, u Francuskoj - 295, Belgiji - 293, Mađarskoj - 54⁽⁹⁾ itd. U prvih pet meseci ove godine broj obolelih je porastao za 50% u odnosu na isti period prošle godine. Za preko 80% obolelih postoje sigurni podaci da nisu vakcinisani.

Prema izveštaju Instituta za javno zdravlje dr Milan Jovanović Batut u Srbiji je u toku 2011. godine prijavljeno

Slika 1. Broj obolelih od morbila u zemljama EU od 1.februara 2016. do 31.januara 2017. i pokrivenost populacije drugom dozom vakcine.



World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2017 [updated 18-November-2016; cited 2017]. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/global-summary

366 slučajeva malih boginja, u 2012. i 2013. godini nijedan a u 2015. god. 214 slučajeva (U Nišu 189, u Sremsu 12 slučajeva). 2016. god. 12 zdravstvenih radnika u Kruševcu je zaraženo virusom malih boginja. Na teritoriji republike Srbije u ovoj godini registrovani su samo sporadični slučajevi. U našoj laboratoriji potvrđena su tri slučaja malih boginja 2011. godine.

KLINIČKA SLIKA

Inkubacioni period je od 10-14 dana. Ulazno mesto virusa je respiratorni trakt. Replikacija se odvija u limfnom sistemu gde se pojavljuju dzinovske ćelije tzv. Warthin-Finkeldey ćelije⁽⁸⁾. Ove ćelije imaju nekada i više od 100µm u prečniku, sa oko 100 nukleusa koji se nalaze bliže centru. Inkluzije uglavnom nisu prisutne. MeV se širi u kožu, konjunktive, pluća, respiratornu i genitalnu mukozu, gastrointestinalni trakt i jetru. U nelimfoidnim tkivima virus se razmnožava u epitelnim, endotelnim ćelijama i makrofagima U retkim slučajevima zahvata i nervni sistem. Simptomi bolesti su prva 2-4 dana nespecifični: kijavica, kašalj, povišena temperatura, konjunktivitis i slabost. Patognomničan znak je nalaz beličasto plavkastih mrlja na bukalnoj sluznici- Koplik-ove mrlje. Posle nekoliko dana javlja se makulopapulozna ospa u trajanju od 7-11 dana. Osip prvo počinje na licu i iza ušiju a zatim se širi na trup i

ekstremitete. Osip nastaje kao posledica intereakcije T-limfocita i inficiranih endotelih ćelija u malim krvnim sudovima. Bolest je praćena imunosupresijom. Morbili su prva bolest kod koje je utvrđena povećana osetljivost na druge infektivne agense i nastavlja se neko vreme i posle povlačenja osipa (10). Najčešće komplikacije su otitis media, pneumonia, dijareja, ulceracije kornee i encefalitis. Komplikacije se češće javljaju kod dece mlađe od 5 godina, malnutricije, starijih od 20 godina, trudnica i imunokompromitovanih. Simptomatski encefalitis javlja se kod 1/1.000 obolelih. Nakon mesec dana može se javiti i inkluzioni encefalitis, najčešće kod imunokompromitovanih. Retka komplikacija, ali sa 100% smrtonosnim ishodom je subakutni sklerozirajući panencefalitis (SSPE). Obično se pojavljuje nakon 7-10 godina od bolesti sa incidencom 1/10.000 do 1/100.000 inficiranih. Patogeneza ovog oboljenja i dalje je nerazjašnjena. SSPE najčešće nastaje ukoliko do infekcije virusom dođe pre druge godine života kada je CNS nezreo a i u krvi su prisutna majčina antitela (11). Perzistentna infekcija najlakše se uspostavlja u neuronima, ali i epitelnim, limfoidnim i glijalnim ćelijama (12). Sinteza proteina u inficiranim ćelijama je nepromenjena ali se pretpostavlja da postoje promene u receptorima na površini ćelije, transdukcijom signala i ekspresiji faktora transkripcije naročito u neuronskim ćelijama. Kod SSPE nađene su mnoge mutacije genoma virusa koje nisu prisutne kod divljeg tipa virusa i to u genima koji kodiraju M, F i H protein (13). Takođe, pokazano je da antitela sintetisana na MeV imaju ulogu u nastanku perzistentnih infekcija bilo izmenom primarnog imunog odgovora u vreme infekcije (14) ili modulacijom imunog odgovora kada je virus u CNS (15). Postoji i mogućnost genetske predispozicije za nastanak perzistentne infekcije (8). Još uvek se ispituje uloga MeV i genetskih faktora u nastanku Peget-ove bolesti, otoskleroze, hroničnog aktivnog hepatitisa i multiple skleroze. SSPE češće se javlja u regionama sa većim brojem dece sa HIV infekcijom.

DIJAGNOZA

Dijagnoza malih boginja može se postaviti na osnovu kliničke slike. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze sva oboljenja sa ospom i povišenom temperaturom - šarlah, rubela, infekcija alfavirusima, HHV6, HHV7, Parvo virus B19, denga, meningokokcemija, toksični šok sindrom i Kawasaki bolest. Kod rubele promene su ružičaste, sitnije i svetlije od ospica i vrlo brzo blede istim redosledom kako su se i javljale. Kod šarlaha osip se prvo javlja na vratu, trupu i ekstremitetima a na licu nema ospe već se javlja crvenilo obraza sa bledom kožom oko usta. Za parvovirus B19 je karakterističan krupnomrljasti osip smešten pretežno na licu i ekstremitetima, javlja se na mahove. Promene se spajaju i šire a u centru blede što daje sliku geografske karte ili mreže. HHV-6 odlikuje se makulopapularnim ili eritematoznim osipom koji ne svrbi, blede na pritisak i kratko traje.

Uzorci za mikrobiološku analizu mogu biti krv, respiratorni sekret, brisevi nazofarinksa, konjunktive i urin. Metoda mikroskopiranja je brza metoda detekcije ali je nespecifična. Najpogodniji uzorak je nazofaringealni aspirat gde se mikroskopski mogu uočiti džinovske multijedarne ćelije sa eozinofilnim inkluzijama. Elektronska mikroskopija u dijag-

nosti se ne koristi jer se ovaj virus ne razlikuje od drugih paramiksovirusa. Nazofaringealni aspirat i periferna krv su pogodni uzorci za direktnu i indirektnu imunofluorescenciju. Ovim metodama virus se može detektovati i u urinu 2-5 dana nakon izbijanja osipa, ali nalaz virusa nema značaja u pogledu širenja bolesti.

Uzorci za izolaciju virusa mogu biti uzorci iz nazofarinksa, konjunktive, sputum, urin i limfociti. Za izolaciju se koriste primarne humane embrionalne bubrežne ćelije, primarne embrionalne bubrežne ćelije majmuna a od kontinuiranih ćelijskih linija Vero ćelije. Citopatogeni efekat nastaje nakon 2-15 dana u vidu sincicijuma ili zvezdastih ćelija sa vidljivim telašcima. Prisustvo virusa može se dokazati metodom hemadsorpcije. Izolacija je zahtevna metoda i danas se uglavnom koristi u naučnoistraživačke svrhe.

Serološke metode baziraju se na detekciji antitela različitim metodama kao što je inhibicija hemaglutinacije sa eritrocitima majmuna, reakcija vezivanja komplementa, test neutralizacije i ELISA testovi. U rutinskoj upotrebi najviše se koriste ELISA testovi za detekciju IgM i IgG antitela, kojima se dokazuje akutna infekcija ili preležana bolest.

U detekciji virusne RNK koristi se RT-PCR sa prajmerima za visokokonzervirane regione N, M ili F gena.

TERAPIJA

Nema specifičnog antivirusnog leka. Pokazano je da Ribavirin u in vitro uslovima inhibira replikaciju virusa, ali nema inhibicije u in vivo uslovima. U lečenju se koristi simptomatska terapija za prevenciju dehidracije i sekundarnih bakterijskih infekcija.

Ukoliko nema podataka o vakcinaciji nakon ekspozicije daje se MMR u roku od 72 h i imunoglobulin u okviru 6 dana od ekspozicije. Kod teskih formi morbila kod dece daje se vitamin A, koji sprečava oštećenja oka i slepilo. Za prevenciju bolesti najvažnija je imunizacija. Osim imunizacije dece sa dve doze vakcine trebalo bi vakcinisati i rizične grupe - zdravstveni radnici, putnici u međunarodnom saobraćaju i dr.

ZAKLJUČAK

Male boginje su i dalje u grupi najznačajnijih infektivnih bolesti koja je u više od 5% uzrok smrtnosti dece u nerazvijenim područjima sveta i odgovorna je za više smrtnih ishoda nego bilo koje drugo oboljenje. Bolest može izazvati i ozbiljne komplikacije kod odraslih, naročito imunokompromitovanih. Stopa vakcinacije je niža i u razvijenim zemljama zbog straha o povezanosti vakcine sa nastankom zapaljenskih oboljenja creva i autizma. Iako ne postoje dokazi o ovim tvrdnjama ovakvi navodi doprinose održavanju straha od vakcinacije u pojedinim delovima društva. Svakako da su rutinska imunizacija i nadzor bolesti glavni za efikasnu kontrolu. U Srbiji se takođe beleži trend opadanja procenta vakcinisanih - 2011. god. oko 96%, 2012. god. 90%, 2013. god. 93%, 2014. god. 86% a 2015. samo 84%. S obzirom na sve ove podatke može se i u našoj zemlji očekivati porast broja obolelih.

Proces eradikacije morbila je dostižan ali teško ostvariv cilj. Najvažnije mere za sprečavanje i kontrolu bolesti su pravovremena dijagnoza i vakcinacija.

Abstract

Measles is a highly contagious disease caused by measles virus (MeV) and one of the typical viral diseases of childhood. The disease remains one of the leading causes of death among young children globally, despite the availability of a safe and effective vaccine. MeV belongs to the genus Morbillivirus, family Paramyxoviridae. Genom is a single-stranded, negative-sense, non-segmented RNA. The natural hosts of the virus is man. Symptoms include fever, cough, runny nose, conjunctivitis and a generalized, maculopapular rash. Koplik's spots are pathognomonic sign of measles. Infection can lead to serious and even fatal complications. A rare, but fatal long-term consequence is subacute sclerosing panencephalitis. There is no specific antiviral treatment. Immunisation is the only effective preventive measure against measles. Disease eradication doesn't seem likely in the near future. To reach this aim and to stop endemic MeV transmission more than 95 % of a population must be successfully vaccinated.

LITERATURA

- Otri AM, Singh AD, Dua HS. "Abu Bakr Razi". The British Journal of Ophthalmology. 2008; 92 (10): 1324.
- Silverstein, Arthur M. "Clemens Freiherr von Pirquet: Explaining immune complex disease in 1906." Nature Immunology. 2000; 1(6) : 453-55.
- Enders JF, Peebles TC." Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles". Proc Soc Exp Biol Med. 1954; 2:277-86. PMID 13177653.
- Andreas.O, Obojes.K, Kim KS, tel Meulen V, Sneider-Schaulies J. "CD46 and CD150- independent endothelial cell infection with wild-type measles viruses". J Gen Virol. 2003; 84: 1189-97.
- Yanagi Y.,Takeda M. and Ohno S."Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis". J Gen Virol. 2006; 87 : 2767-79.
- Faruse Y., Suzuki A., Oshitani H."Origin of measles virus: divergence from rinderpest virus between the 11th and 12th centuries". Virology Journal.2010; 7:52 ,DOI: 10.1186/1743-422X-7-52.
- <https://www.cdc.gov/measles/lab-tools/genetic-analysis.html>
- D.M.Knipe ,P.M. Howley. Fields Virology 6th ed. Philadelphia: Lippincot Wiliams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. 2007; 1042-66.
- <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-measles-monitoring-european-outbreaks-7-july-2017>.
- Beckford AP, Kaschula ROC, Stephen C. "Factors associated with fatal cases of measles: a retrospective autopsy study". S Afr Med J.1985; 68: 858-63.
- Jabbour JT, Duenas DA, Sever JL, et al. "Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis: a report of the SSPE registry". JAMA. 1972; 220:959-62.
- Rima BK, Duprex WP. "Molecular mechanisms of measles virus persistence" .Virus Res. 2005; 111: 132-47.
- Hotta H., Nihei K., Abe Y., Kato S., Jiang DP, Nagano-Fujii M., Sada K. "Full-length sequence analysis of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus, a mutant of measles virus, isolated from brain tissues of a patient shortly after onset of SSPE". Microbiol Immunol. 2006; 50(7) :525-34.
- Rammohan KW., McFarland HF., McFarlin DE. "Subacute sclerosing panencephalitis after passive immunization and natural measles infection: role of antibody in persistence of measles virus". Neurology. 1982 ;32 :390-394.
- Fujinami RS., Oldstone MBA. "Antiviral antibody reacting on the plasma membrane alters measles virus expression inside the cell". Nature. 1979; 279: 529-530.
- Rusell S.J. and Peng K.W. " Measles virus for cancer therapy". Curr Top Microbiol Immunol.2009; 330: 213-41.