



**MH EGÉSZSÉGÜGYI KÖZPONT**

MH EK Honvéd Kórház a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar oktató Kórháza



# **Coxiella burnetii, a Q-láz kórokozója**



# *Coxiella burnetii*

- Kingdom: Bacteria
- Phylum: Proteobacteria
- Class: Gammaproteobacteria
- Order: Legionellales
- Family: Coxiellaceae
- Genus: Coxiella
- Species: ***Coxiella burnetii***

A coxiellákat sokáig a *Rickettsiales* rendbe sorolták, de a legújabb genetikai vizsgálatok alapján ma a legionellák rokonának tartják.



A coxiellák Gram-negatív sejtfallal rendelkező, 0,4-1,2  $\mu\text{m}$  hosszú, és 0,2-0,4  $\mu\text{m}$  széles (kis méretű) pleomorf, obligát intracellulárisan szaporodó coccobacilusok. Genomjuk körülbelül 2000 kilóbázis méretű.

A *C. burnetii* LPS-e fázisvariációra képes. A baktériumnak két formája van, A „kis sejtes variáns” (Small Cell Variant = **SCV**) és a „nagy sejtes variáns” (Large cell Variant = **LCV**).

- **SCV**: rendkívül ellenálló, a környezetben hosszú ideig életképes fertőző forma. LPS-e a gyenge antigenitású, ún. I. fázisú antigént fejezi ki, és megakadályozza az immunrendszer reakcióját a sejt felszíni fehérjéivel szemben. A szervezetbe bekerülve a monocyta-macrophag rendszer sejtjeit fertőzik. Fagocitózis után, ellentétben a legionellákkal, nem akadályozzák meg a fagoszóma-lizoszóma összeolvadást, hanem pont a savas pH mellett, a fagolizoszóma alakulnak át a szaporodóképes **LCV**-formává. Ekkor az I. fázisú antigén változáson megy át, és megjelenik a II. fázisú antigén.
- **LCV**: A sejten belüli szaporodás végén ismét **SCV**-formává alakul, és ezen forma (immár II-es típusú antigénnel) szabadul ki a gazdasejtből, annak lízise során.



**Coxiella infection of a macrophage by phagocytosis**



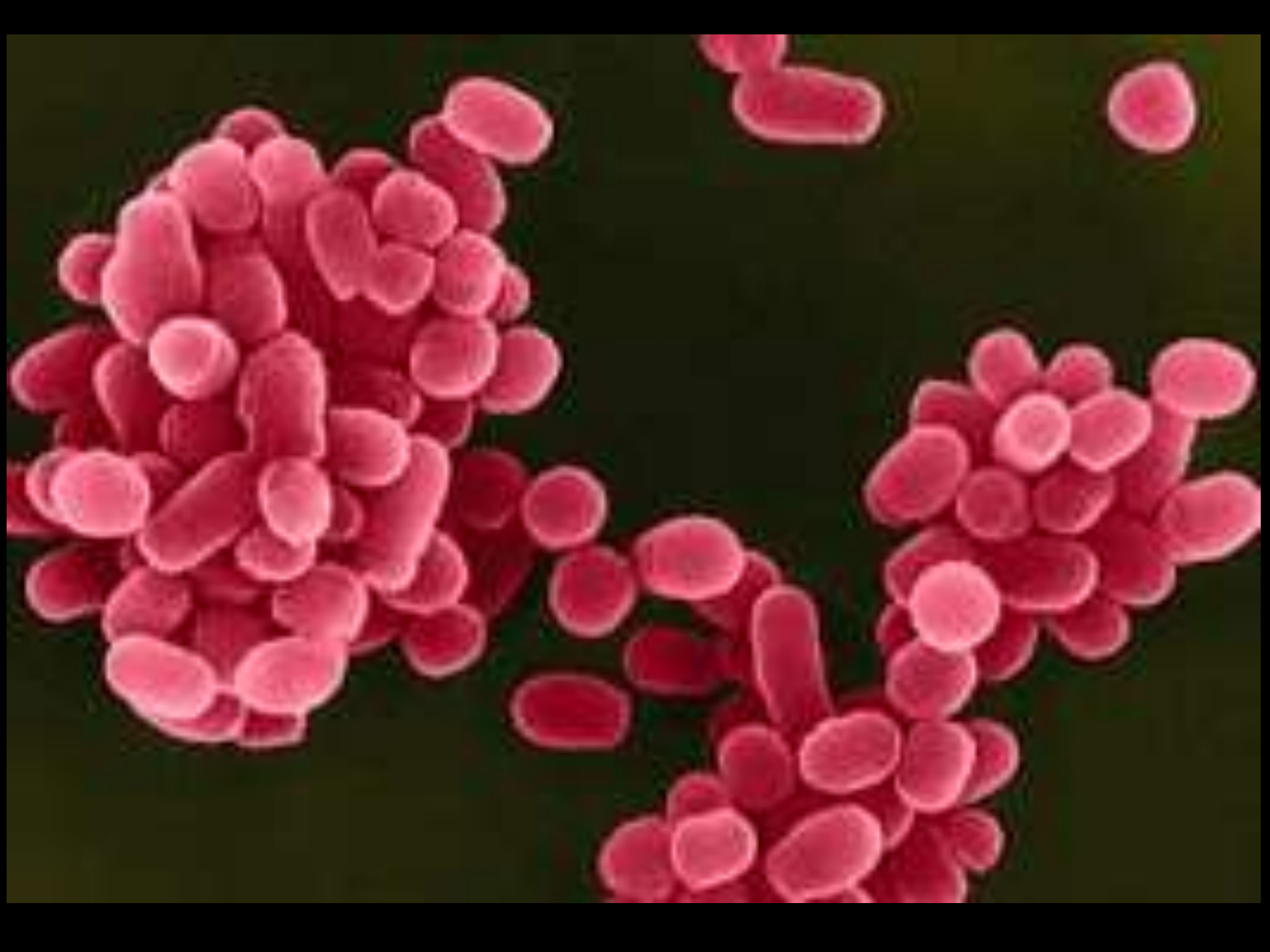
**Formation of phagocytic vesicle**



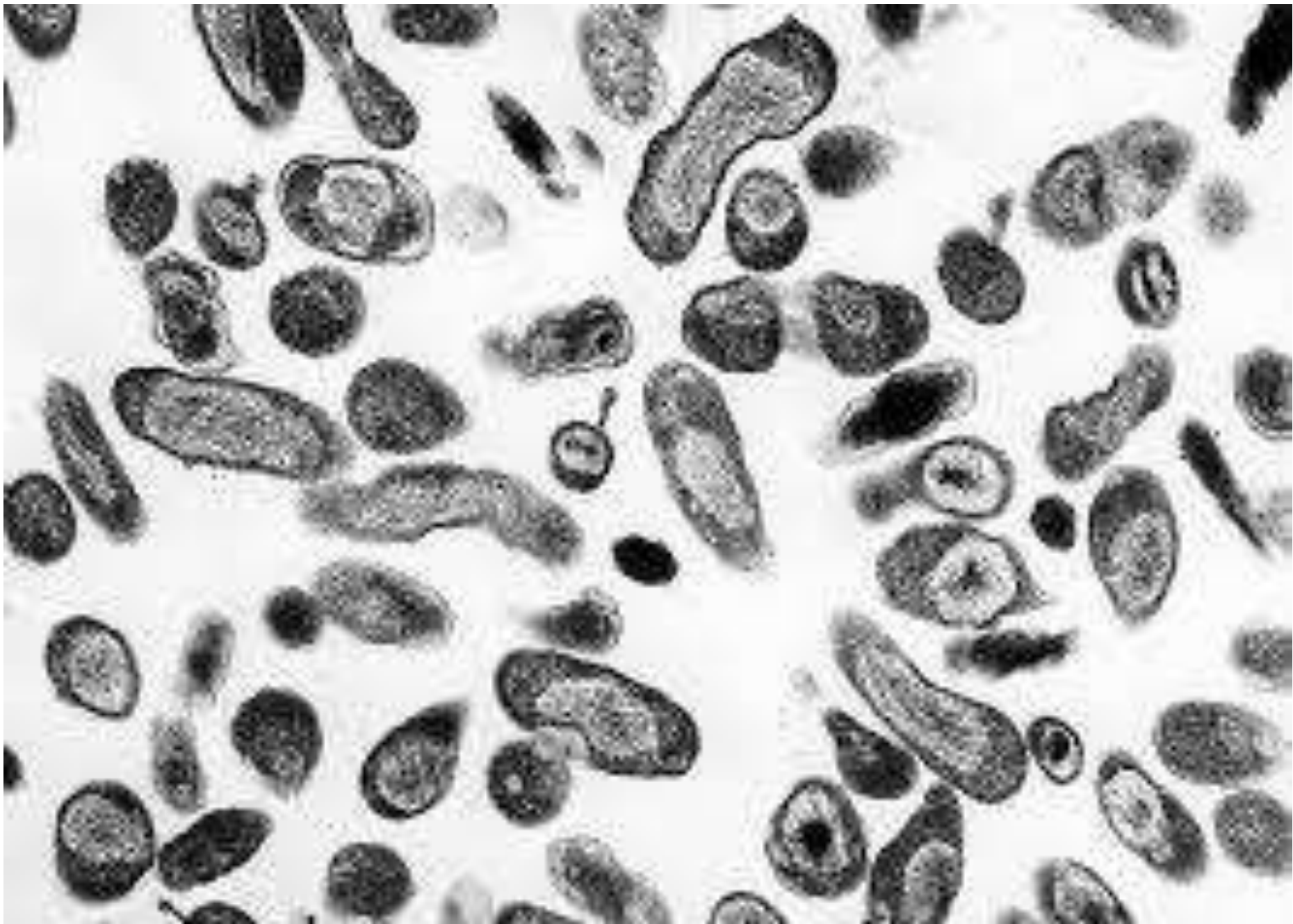
**Phagosome-lysosome fusion  
Bacterium survives and multiplies**



**Cell and phagolysosome lyzes**









# Ellenállóképesség

- **A *C. burnetii* a spórát nem képző kórokozó baktériumok közül az egyik legellenállóbb.**
- **Beszáradt állapotban több mint egy hónapig, kullancs bélsarában akár 586 napig is túlél.**
- **Gyapjában 7-10 hónapos túlélést is leírtak.**
- **A 60°C-on való hőkezelést egy óráig kibírja. Ellenáll a pH-változásoknak, és a fertőtlenítőszer csak a szokásosnál nagyobb töménységben (formaldehid 3 – 5%-os oldatban) inaktiválják. (Mind alacsony, mind magas pH-n elviseli a 0,5%-os Na-hipokloritot is.)**
- **Tejben (szobahőmérsékleten) akár 40 napig is túlél.**





# *A *C. burnetii* által okozott betegség: a Q-láz*

Ausztrália Queensland tartományában vágóhídi munkások és farmerek között *Derrick* 1937-ben ismeretlen eredetű, lázzal, fejfájással, köhögéssel járó megbetegedést észlelt. A betegséget „**quary** (kérdőjel = ?) **fever**”-nek nevezte. A kórokozót Ausztráliában *Burnet* és *Freeman* 1937-ben, az USA-ban *Cox* és *Davis* 1938-ban tenyésztette ki tengerimalacba, ill. csirkeembrióba oltva. A betegség Európában a II. világháború idején került az érdeklődés előterébe, miután a megszálló német csapatok között főként a balkán-félszigeten („Balkangrippe”), Olaszországban, Ukrajnában és a Krím-félszigeten okozott tömeges atipusos pneumónia megbetegedést. A szövetséges katonák között Szicíliában, Görögországban és Észak-Afrikában („desert fever”) fordultak elő megbetegedések.



# Járványtan

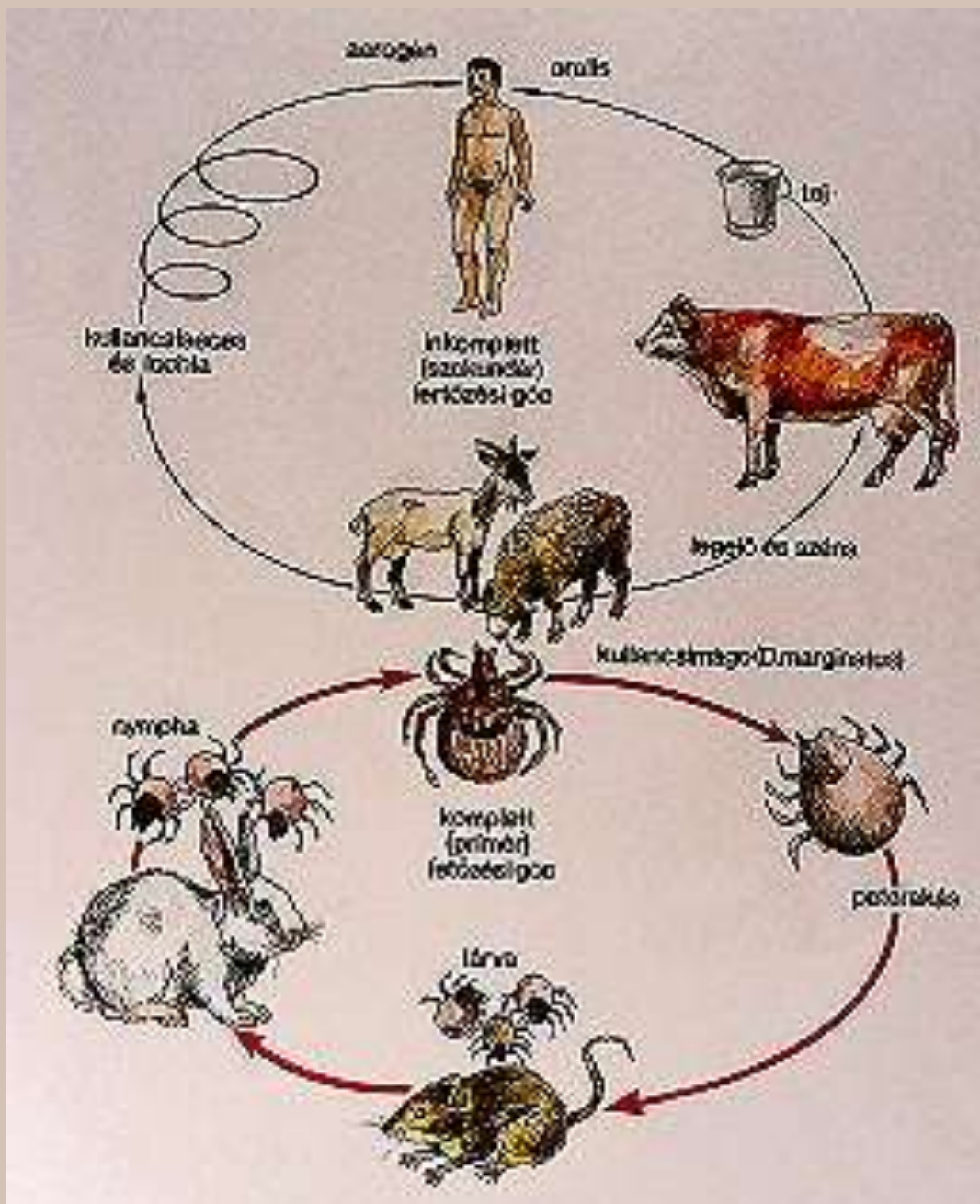
A *C. burnetii* gazdaspektruma igen széles. Fogékony iránta az ember és az összes emlősállat, valamint a madarak. Vektora a kullancsok, hazánkban főleg az *Ixodes ricinus*

A kórokozó valódi gazdái a kullancsok. Bennük a baktérium szaporodik, és átjut az utódokba is, így a fertőzés egy-egy területen tartósan fennmaradhat.

A kórokozót a kullancsok és a vadon élő állatok, elsősorban az apró rágcsálók, valamint a háziállatok, főleg a kérődzők, a szarvasmarha, a kecske és a juh tartják fenn.



# Coxiella burnetii cirkulációja







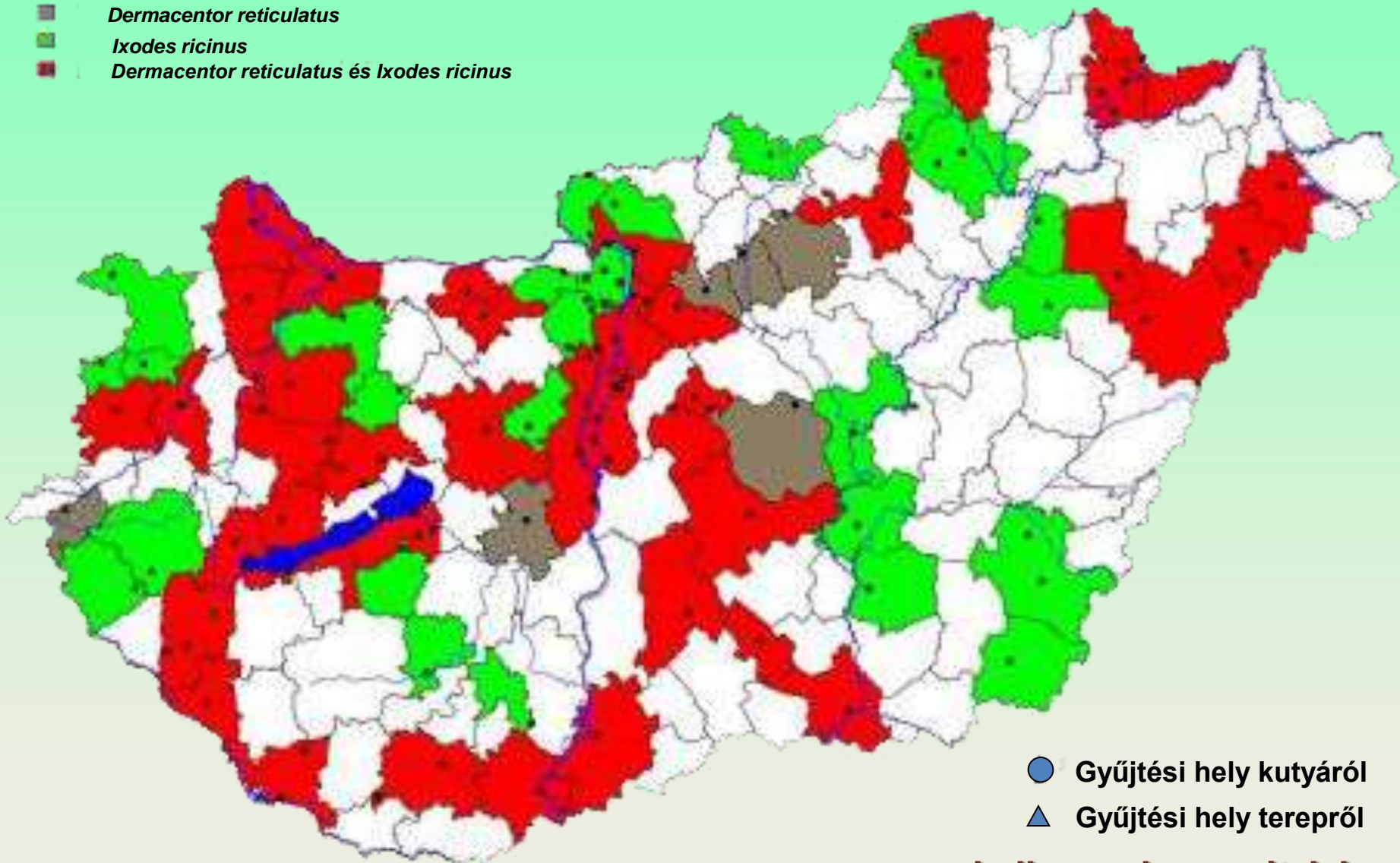




*Ixodes ricinus*



# Magyarország kullancstérképe

-  Nincs adat
-  *Dermacentor reticulatus*
-  *Ixodes ricinus*
-  *Dermacentor reticulatus* és *Ixodes ricinus*



-  Gyűjtési hely kutyáról
-  Gyűjtési hely terepről



# A *C. burnetii* terjedése

A kullancsok a kórokozót bélsarukkal is ürítik, a kullancsokban passzálódott kórokozó virulenciája az emlősökre nézve fokozódik. A *C. burnetii* mind a kullancsok, mind pedig a fertőzött állatok váladékai útján terjed. Ember legtöbbször *C. burnetii*-t tartalmazó nyers tejtől, vagy pedig a kórokozót tartalmazó aeroszol (por, beszáradt bélsár) útján fertőződik.

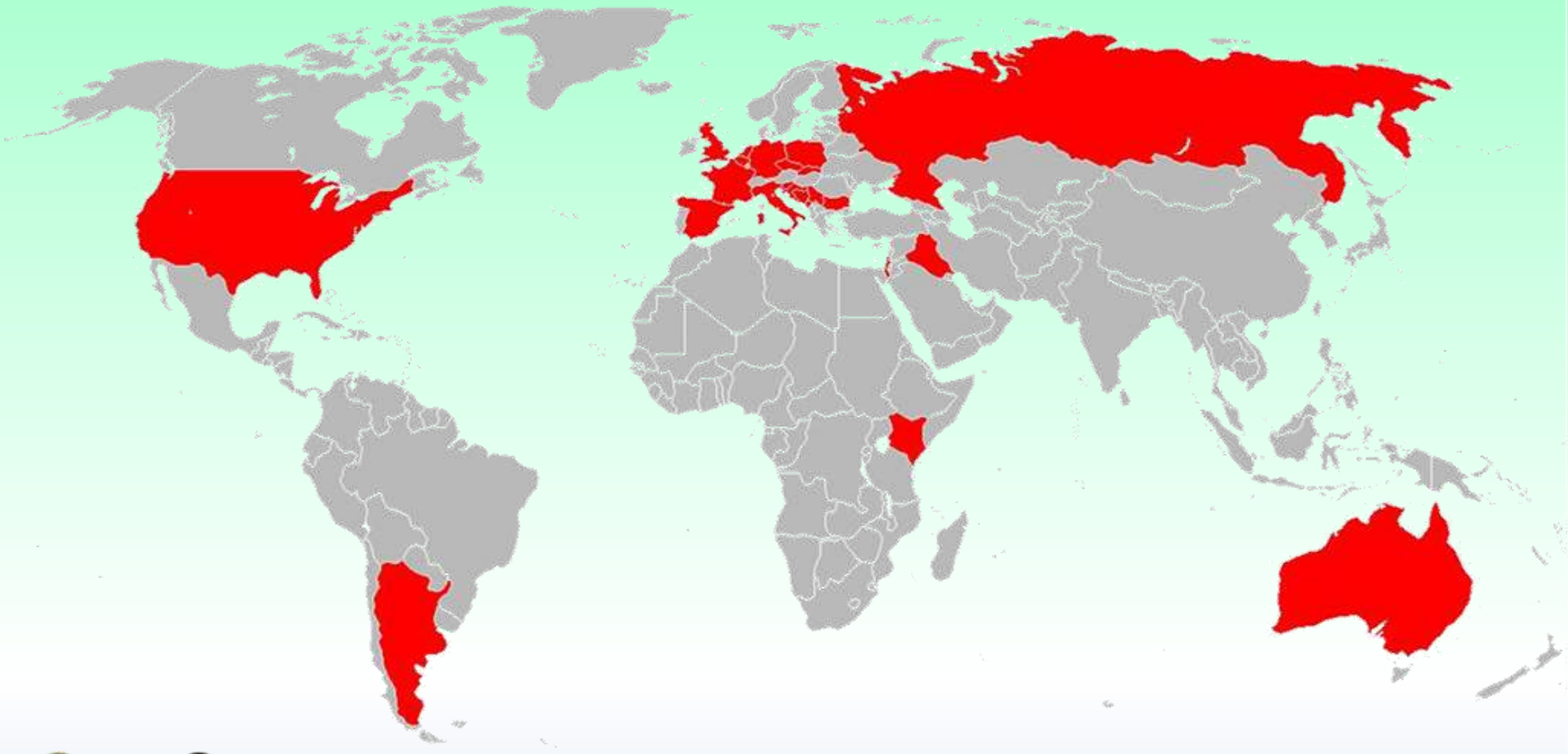


← Széklet

← Vizelet

← Tej

# Q-láz járványok területi megoszlása 2000 – 2008 között





# ***A Q-láz előfordulása***

**A Q-láz világszerte előfordul. Hazánkban egy vizsgálat során a szarvasmarha állomány 20 – 45%- bizonyult komplementkötési próbával (KK) pozitívnak (*Romváry és mtsai, 1979*)**

**Washington és Montana államokban 2011-ben, 17 állomány 667 állatából 161 esetben sikerült a kórokozót PCR-rel kimutatni. Ezen egyedek tejükkel, hüvelyváladékukkal, bélsarukkal ürítették a baktériumot. Az eset kapcsán 108 személyt minősítettek a járvánnyal összefüggő esetnek, akik közül 20 fő volt szerológiailag pozitív. Bennük a II fázisú IgG-ellenanyagot mutattak ki, mely friss, ill. a közelmúltban lezajlott fertőzésre utalt. Halálozás nem történt, öt egyén tünetmentes volt.**

**Magyarországon 2008-ban 11 esetet jelentettek, 2012-ben 40 bejelentett esetet, míg 2013-ban 191 esetet regisztráltak (OEK Epinfo adatok).**

**Vokány környékén, 2013-ban egy komolyabb járvány zajlott.**





# Laboratóriumi diagnosztika

## Hazai diagnosztikai lehetőségek:

- **Direkt kimutatás PCR-módszerrel:**

**OEK Bakt. II. / MBLK**

- **Ellenanyag kimutatás (I. és II. fázisú IgM és IgG kimutatás IF-módszerrel):**

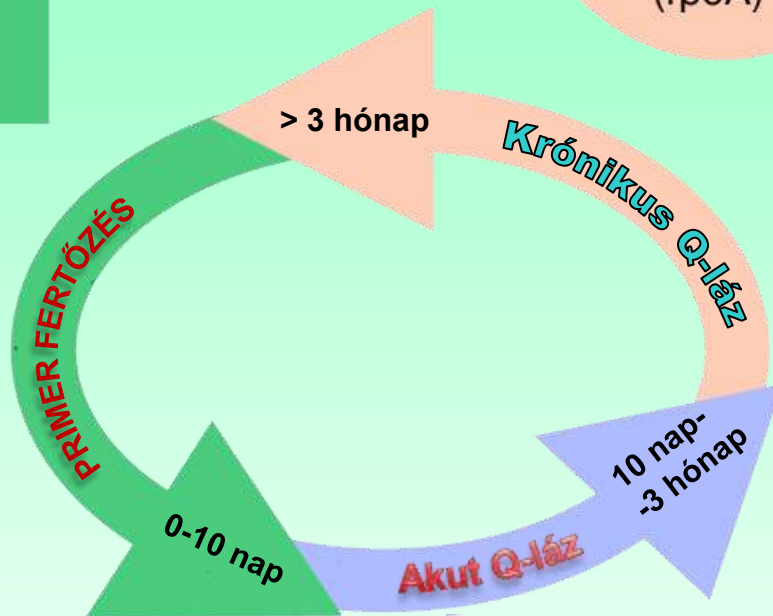
**OEK Bakt. II**

- **Tenyésztés szövettenyészetben, ill. csirkeembrióban: BSL-3-as laboratórium igény!**

**(OEK, PTE Szentágothai János Kutatóközpont)**



Nem lehet ellenanyagot kimutatni a 7. napig.  
ELISA(7. naptól) IPCR



CBU\_612,  
CBU\_0937,  
CBU\_1916,  
CBU\_0263,  
(rpoA)

Szerológiai pozitivitás  
IgG I  $\geq$  1600  
PCR negatív

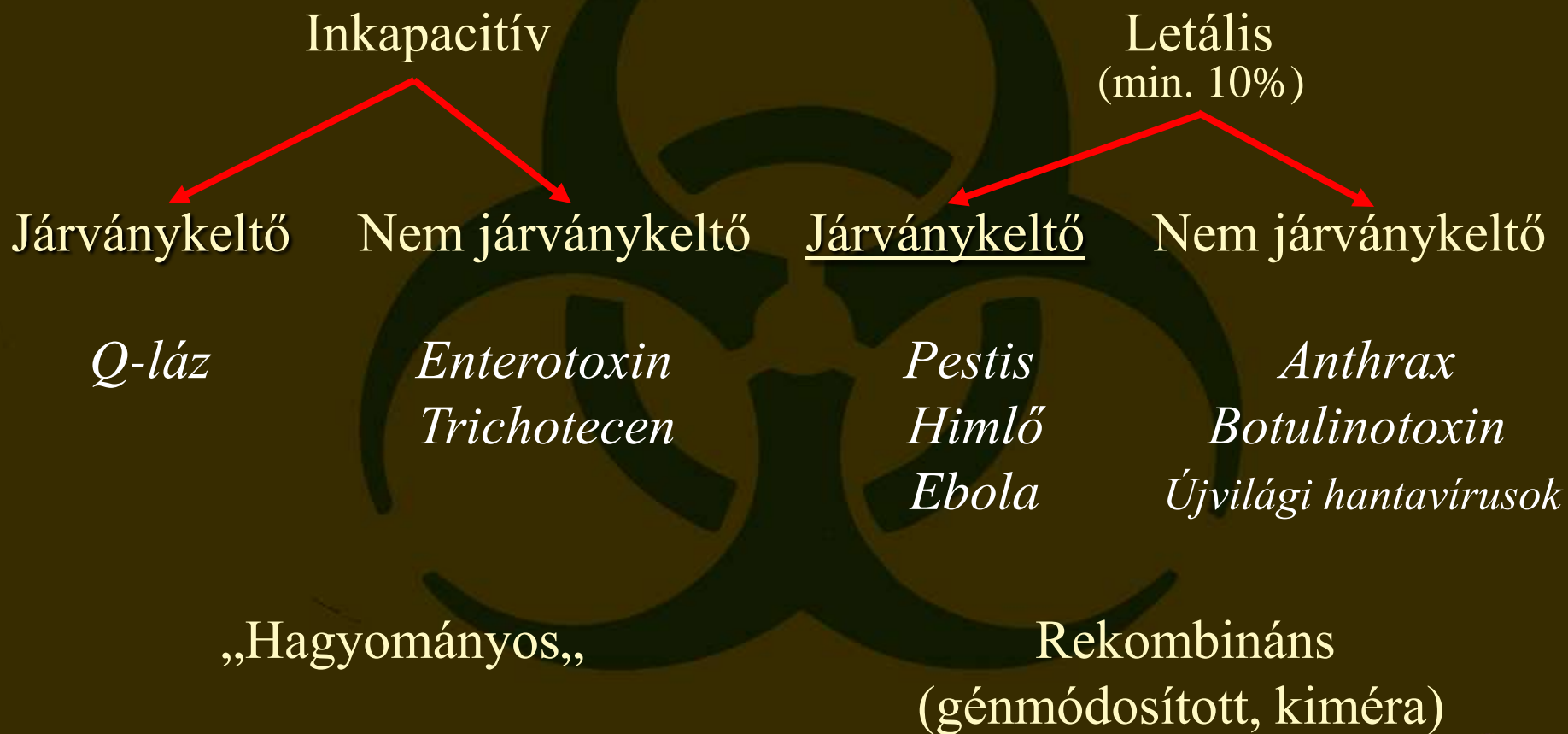
Szerológia negatív  
PCR pozitív

Szeropozitív:  
IgM I és II  $\geq$  50  
IgG II  $\geq$  200  
PCR pozitív

CBU\_0952  
(adaA),  
CBU\_0236,  
CBU\_0092,  
CBU\_0311 (P1),  
CBU\_0229  
(RplJ)

General Q fever  
CBU\_0891,  
CBU\_1143,  
CBU\_0612,  
CBU\_0545,  
CBU\_1398

# A biológiai harcanyagok felosztása



# A biológiai hadviselés rövid története

## Biológiai fegyverek és történetük

### II. Világháború

#### Amerikai Egyesült Államok

A biológiai fegyver kutatások 1941 végén kezdődtek Fort Detrick-ben (Maryland), majd több bázison folytak, Horn Island-en (Minnesota), Dugway And Granite Peak (Utah), valamint a Terre Haute-i (Indiana) bázison, és főként humán patogén kórokozókval és toxinjaikkal, majd később állat- és növénypatogén mikroorganizmusokkal is. Az **anthrax** kórokozója mellett a **tularémia**, a **Q-láz**, valamint a **sárgaláz** kórokozója is a fegyvergyártási kísérletek alanyává vált. A sárgaláz kiválasztásában az is szerepet játszott, hogy Eurázsia északi féltekéjén a betegség és kórokozója orvosi földrajzi értelemben ismeretlen, és így az ott élő civil lakosság gyakorlatilag teljesen fogékony ezen betegséggel szemben. A sárgaláz terjesztését mesterségesen, nagy mennyiségben szaporított fertőző szúnyogok (termelésük 1959-ben elérte a napi 500 000 élő szúnyogot) speciális repülő bombákkal, ill. rakéta-robbanófejekkel való célba juttatásával tervezték.



## II. Világháború, és a hidegháborús évek

### Amerikai Egyesült Államok

A Manhattan-tervhez (az „atombomba” előállításához) hasonlóan szigorúan titkos fejlesztési programokban optimalizálták az előállított biológiai fegyverek harci alkalmazásának körülményeit. Vizsgálták a az aeroszol felhőként alkalmazott biológiai fegyverek hatását befolyásoló tényezőket, az aeroszol részecskék optimális cseppátmérőjétől a a hatékony kijuttatás meteorológiai feltételéig. Kutatásaik során kiterjedten alkalmaztak imitáló eljárásokat a patogén baktériumok (*Bacillus subtilis* var. *niger*, *Serratia marcescens*) felhasználásával. A hidegháborús évek alatt összesen 239 alkalommal végeztek vizsgálatokat tengeri partszakaszokon, kisebb és nagyobb városokban, nagyvárosok metró-rendszerében (pl.: New York), az alkalmazási feltételek optimalizálása, illetve a hatékony védekezés kidolgozása céljából. Próbátámadásokat végeztek Winnipeg, Saint Louis és Minneapolis ellen, szovjet városok (Leningrád, Moszkva, stb.) elleni támadást modellezve. 1 bomba 536 bombácskát tartalmazott, melyek egyenként 30g anthrax spórát bocsátott volna ki. (Saint Jo Project – 173 kísérleti kiszórás).

Egy katonai szolgálatot megtagadó vallási szekta (Hetednapos Adventisták) 2200 tagján, mint „önkénteseken” is végeztek fertőzési kísérleteket **Q-lázzal** laboratóriumi körülmények között, valamint a Nevadai-sivatagban.

(1940-es évek elején OSS (Stratégiai Szolgálatok Hivatala) ügynökök *S. aureus* enterotoxin B-vel mérgezték meg Hjalmar Schacht-ot, a III. Birodalom pénzügyi „agyát”).





Egy katonai szolgálatot megtagadó vallási szekta (Hetednapos Adventisták) 2200 tagján, mint „önkénteseken” is végeztek fertőzési kísérleteket Q-lázzal laboratóriumi körülmények között, valamint a Nevadai-sivatagban.

Először laboratóriumi körülmények között inhaláltattak *C. burnetii*-t a kísérleti alanyokkal, majd több napig figyelték a tünetek jelentkezését, a betegség kialakulásának, lefolyásának menetét. A vizsgálat kiértékelése után úgy döntöttek, hogy terepi körülmények között is megismétlik a kísérletes fertőzést. A Nevadai-sivatagban, egy pódiumra ültették fel, ill. helyezték el (majmokat ketrecestől) a kísérleti alanyokat. Egy dudahangra fel kellett állniuk, és perceken keresztül mély levegőt venni. Ezután több napig megfigyelték a betegség kialakulását. Néhány kísérleti alany későbbi visszaemlékezésében kezdeti erős fejfájásról, majd iszonyú szemfájdalomról számolt be. Elmondásuk szerint úgy érezték, mintha a szemük megnőtt volna, és ki akarna esni a gödrükből. Később jelentkeztek a légúti tünetek. Tudomásunk szerint szövődmény, pneumónia senkinél nem alakult ki, mindenki maradéktalanul meggyógyult.



# A biológiai hadviselés rövid története

## Biológiai fegyverek és történetük

### II. Világháború után

#### Szovjetúnió

A biológiai fegyverkezési program hivatalos leállításáig a Biopreparat mintegy 6 500 magasan képzett tudományos dolgozót, köztük legalább 1000 PhD-fokozattal rendelkező tudóst, 150 felső vezetőt, valamint 25 000 egyéb dolgozót foglalkoztatott. Évi költségvetése közel 100 millió régi rubel volt.

Működése alatt fegyvert állított elő:

*Bacillus anthracis*-ből

*Francisella tularensis*-ből

*Yersinia pestis*-ből

**Q-lázból**

Venezuella-i lóencephalitis vírusából

A 80-as évektől előtérbe kerültek a rekombináns DNS-technikák.

Előállítottak az emberi myelin génjét hordozó *Legionella pneumophila*-t

A Szovjetúnió 1992 előtt több, mint 30 tonna *B. anthracis* spórát és több, mint 20 tonna **himlő vírust** tárolt.

K. Alibekov könyvében azt írja, hogy 1988-ban parancsot kapott SS-18-as interkontinentális rakéták **anthrax**-al való „feltöltésére”. Egy ilyen rakéta tíz, egyenként 500 kilotonnás robbanófejet vihet magával. Ilyen rakétákat szándékoztak New Yorkra, Los Angelesre, Seattlere és Chicagora irányítani.



# A kubai válság és a vietnámi háború





# A biológiai hadviselés rövid története

## Biológiai fegyverek és történetük

### A kubai válság és a vietnámi háború

#### KUBA

A „**Marshall-terv**” keretében, a Kubában partraszálló katonák „védelmében” cselekvésképtelenné tevő mikrobákat, ill. toxint terveztek „koktél” formájában bevetni.

#### ***S. aureus enterotoxin-B,***

(3-12 óra múltán hidegrázás, fej- és izomfájdalom, magas láz, köhögés. A láz 2 napig, a köhögés hetekig tart)

**Venezuella** **lóencephalitis (VEE) vírus,** (5-10 nap után émelygés, hányás, láz, kb. 3 napig, majd hetekig gyengeség).

**Q-láz** (10-20 nap után láz, szem és arcfájdalom, hallucinációk, cselekvésképtelenség legalább 2 hétig).

#### VIETNAM, LAOSZ

- Az USA a Ho Si Minh-ösvényen történő fegyver szállítás megakadályozására himlő bevetését latolgatták
- A Szovjetunió állítólagos biológiai támadása Laoszban („Sárga eső”). Bizonyítani a támadást eddig nem sikerült.

WHO-felmérés szerint (1970) egy 500 000 lakosú város ellen repülőgépről vagy helikopterről alkalmazott 50 kg harcanyag hatása 2 km széles sávban kiszórva.

<b>Ágens</b>	<b>Halottak száma</b>	<b>Betegek száma</b>
<b>Rift völgyi láz</b>	<b>400</b>	<b>35 000</b>
<b>Typhus</b>	<b>19 000</b>	<b>85 000</b>
<b>Brucellosis</b>	<b>500</b>	<b>100 000</b>
<b>Q láz</b>	<b>150</b>	<b>125 000</b>
<b>Tularémia</b>	<b>30 000</b>	<b>125 000</b>
<b>Anthrax</b>	<b>95 000</b>	<b>125 000</b>





# Ágens

Egyesült Államok  
Tonna/év

Szovjetunió  
Tonna/év

IRAQ \*  
Liter

*Staphylococcus aureus*  
Enterotoxin-B

1,9

0

*Francisella tularensis*

1,6

1 500

*Coxiella burnetti* (Q-láz)

1,1

0

*Bacillus anthracis*

0,9

4 500

8500

Venezuelai Lóagyvelő-  
gyulladás

0,8

150

*Clostridium botulinum* toxin

0,2

0

19000

*Yersinia pestis*

0

1 500

Himlő

0

100

*Burkholderia mallei*

0

2 000

Marburg virus

0

250

Aflatoxin

2200