

# MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA

Hungarian Veterinary Journal  
Vol. 142. No. 5. – Budapest, May 2020.  
Established by Prof. B. Nádaskay, 1878

*A SARS-CoV-2 virionjainak transzmissziós  
elektronmikroszkópos képe (National Institute of Health)*

## VIROLÓGIA

A coronavírusok biológiája, különös tekintettel a SARS-CoV-2-re és a COVID-19-re

## KISÁLLAT

A pododermatitisek differenciáldiagnózisa kutyában

## VADON ÉLŐ ÁLLAT

Az elefántok endotheliotropikus herpeszvírusa

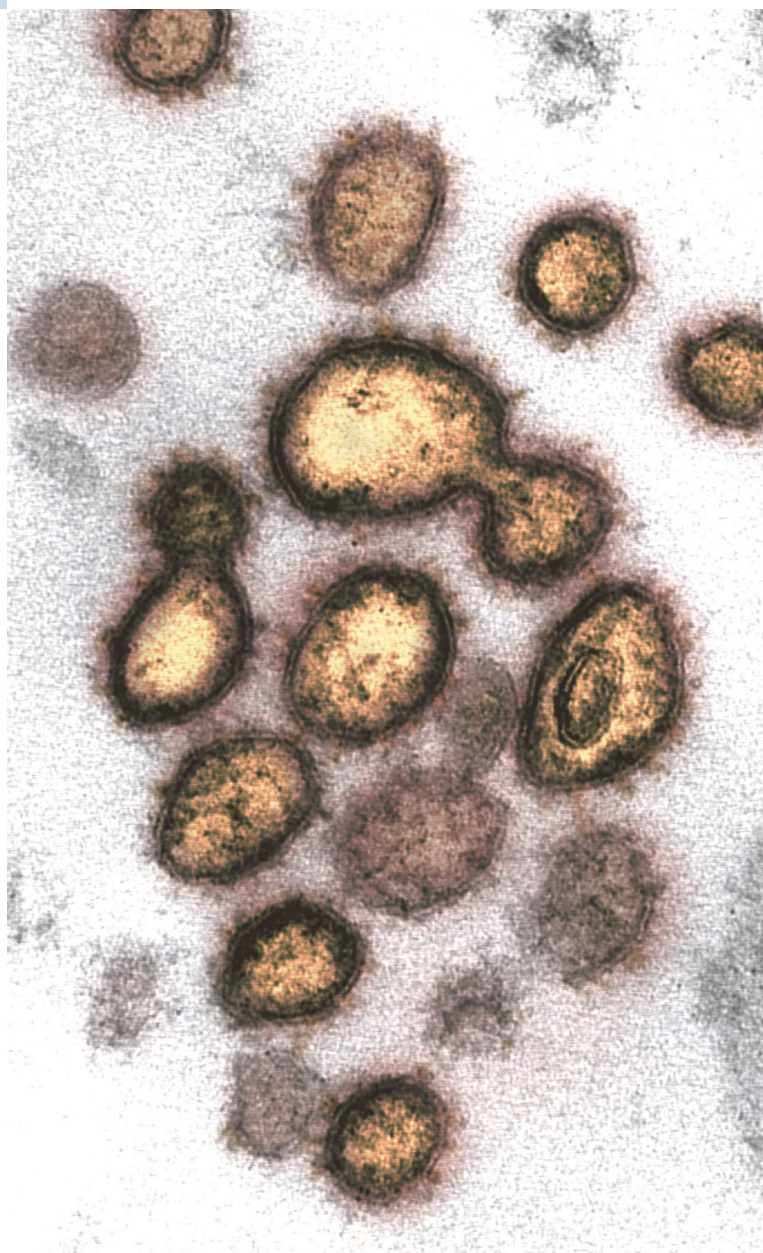
## ÉLELMISZER-HIGIÉNYIA

Az aszkorbinsav hatása a rákkeltő heterociklikus aminok keletkezésére grillezett csirkemellben

## SAJTÓKÖZLEMÉNY

Az európai macskaegészségügyi tanácsadó testület irányelvei a SARS-CoV-2 és a macskák kapcsolatáról

## HIRDETÉS



# Hallottad?

A kutyák fülgyulladására van egy egyszerű megoldás.



**Csak  
egyszeri  
kezelés.**



**ÚJDONSÁG!**

**Kényelmes és praktikus  
állatorvos által végzett egyszeri kezelés.**



**Anti-  
bakteriális**  
(florfenicol)



**Gyulladás-  
csökkentő**  
(mometazon-furoát)



**Gomba-  
ölő**  
(terbinafin-hidroklorid)

**NEPTRA®**

Neptra oldatos fülcsepp kutyák részére, 1,5 ml

**Hatóanyagok:** florfenicol 16,7 mg/ml, terbinafin-hidroklorid 16,7 mg/ml, ami megfelel 14,9 mg terbinafin bázisnak/ml, mometazon-furoát 2,2 mg/ml.

**Javallatok:** Kutyák kevert, florfenicolra érzékeny baktériumok (Staphylococcus pseudintermedius) és terbinafinra érzékeny gombák (Malessezia pachydermatis) okozta akut külső hallójárat gyulladásának vagy visszatérő fülgyulladás fellebbbanásának kezelésére. **Ellenjavallatok:** Nem alkalmazható dobhártya perforáció, kutyákon generalizált demodikózis esetén. Nem alkalmazható vemhes vagy tenyészállatokon. **Adagolás:** Fülészeti alkalmazásra. Egyszeri kezelés. Az ajánlott adag egy egydagos flakon (1 ml oldat) fertőzött fülenként. A maximális klinikai válasz nem észlelhető a kezelést követő 28 napig. **Alkalmazás előtt, illetve további információért olvassa el a használati utasítást, vagy kérdezze a Bayer Animal Health GmbH, 51368 Leverkusen, Németország helyi képviselőjét. Bayer Hungária Kft.**

**Tk.sz.:** Neptra oldatos fülcsepp kutyák részére: EU/2/19/246/001-003;

## VIROLÓGIA / VIROLOGY

- 259.** Balka Gy., Bálint Á., Cságola A., Farsang A., Kiss I., Zádori Z.: A koronavírusok biológiája, különös tekintettel a SARS-CoV-2-re és a COVID-19-re  
Irodalmi összefoglaló  
Gy. Balka, Á. Bálint, A. Cságola, A. Farsang, I. Kiss, Z. Zádori:  
*The biology of coronaviruses, with special regards to SARS-CoV-2-and COVID-19*  
Literature review

## KISÁLLAT / SMALL ANIMALS

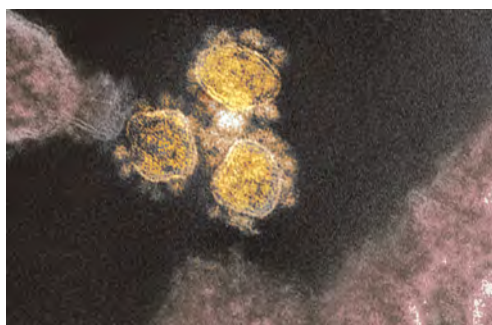
- 279.** Kovács M., Tarpatiki N.: A pododermatitisek differenciáldiagnózisa kutyában  
Irodalmi összefoglaló  
M. Kovács, N. Tarpatiki: *The differential diagnosis of canine pododermatitis*  
Literature review

## VADON ÉLŐ ÁLLAT / WILD ANIMALS

- 303.** Horváth D. G., Sós E., Dénes L., Dán Á., Biksi I., Balka Gy.: Az elefántok endotheliotropikus herpeszvírusa  
Irodalmi összefoglaló  
D. G. Horváth, E. Sós, L. Dénes, Á. Dán, I. Biksi, Gy. Balka:  
*The endotheliotropic herpesvirus of the elephants*  
Literature review

## ÉLELMISZER-HIGIÉNYIA / FOOD HYGIENE

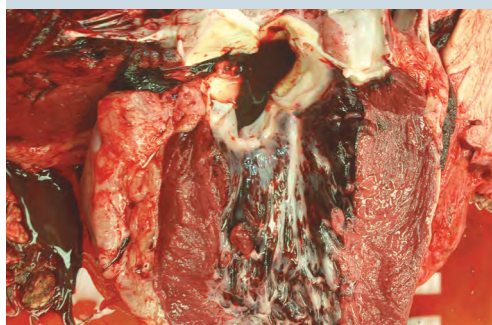
- 313.** Pleva D., Debreczeni D., Lányi K., Monori K. D., Laczay P.: Az aszkorbinsav hatása a rákkeltő heterociklikus aminok keletkezésére grillezett csirkemellben  
D. Pleva, D. Debreczeni, K. Lányi, K. D. Monori, P. Laczay:  
*The effect of ascorbic acid on the formation of carcinogenic heterocyclic amines in the case of grilled chicken breast*
- 278.** SAJTÓKÖZLEMÉNY  
Az európai macskaegészségügyi tanácsadó testület irányelvei a SARS-CoV-2 és a macskák kapcsolatáról
- 312.** HIRDETÉS



263. A SARS-CoV-2 virionjai



295. Pododermatitis kutyában



307. EEHV okozta vérzések elefántban



315. Aszkorbinsavas marinálás hatása

A folyóiratot indexeli és referálja/The journal is indexed and abstracted by: CAB Abstracts (CABI), Science Citation Index Expanded, Zoological Record, BIOSIS previews (Thomson Reuters), Scopus (Elsevier).  
Tartalom/Contents: Current Contents – Agriculture, Biology & Environmental Sciences (Thomson Reuters)

Ingyenes mutatószám kérhető a főszerkesztőtől/Free sample copies are available from the editor-in-chief: H-1078 Budapest, István utca 2. Hungary  
Megrendelhető a fenti címen a szerkesztőségtől/  
Subscription orders to the Editorial Office (address above)

\*\*\* Internet address  
(English contents pages, subscription price, etc.)  
<http://www.univet.hu/mal>



### A montfaucon-i ló

Textától Kassáig számos állatorvosképző intézmény jelképe a ló, ez a szépséget, erőt, méltóságot sugárzó lény dicső küzdelmek részese, és az első baromorvosi figyelmet érdemlő jószág. De lehet-e egy éppen a vágóhidra botladozó sánta ló egy állatorvosi iskola jelképe? EMMANUEL FRÉMIET (1824–1910) közel 170 éves alkotása nem kevés vitát váltott ki. A szobrot ACHILLE FOULD államminiszter rendelte meg, hogy az alfort-i állatorvosi iskola bejáratát díszítse. FRÉMIET nem szokványos állatábrázolásokkal lett híres, hanem gazellát, sebzett medvét, sérült kutyát formázó műveivel, 1887-ben pedig egy nőt elragadó gorilla szobrával nyerte el a párizsi Szalon elismerését.

FRÉMIET, számos művészhez hasonlóan, különösen vonzódott a lovakhoz. Modelljeit az omnibuszokat vontató tízezernél több párizsi ló közül választotta ki, amelyeket egy-egy hónapig a műterménél tartott.

A vágásra vezetett fiatal percheron mén tökéletes, izmos teste megfeszül, ahogy hevenyészett sínbe fogott, törött hátsó lábát emelve egyensúlyozni próbál az előtte haladók patanyomaival szabdalat emelkedőn. Szemére durva rongyot vetettek, így látását elveszítve tág orrlukakkal, hátrahőkölve próbál menekülni a végtől. Előtte a földön vértől izsamós bárd és egy levágott pata hever, amely mögül a pokoli helyet és a véget jelképező patkány les ki. A montfaucon-i ló – más néven a montfaucon-i elítélt – szobra egy drámai pillanatba sűríti az embereket hűségesen szolgáló állat sorsát, egy finom és érzékeny lény halálát, amit fokoz a környék sötét története. Montfaucon ugyanis – egy már VILLON által is megénekelte – borzasztó hely volt. Nemcsak az igavonó állatok vágóhídja, szeméttelap, hanem 1760-ig vesztőhely, tömeges akasztások színhelye. Ez is benne van a történetben.

A szobor nem nyerte el az alfort-iak tetszését, mert úgy vélték, hogy egy reménytelenséget, a szakma tehetetlenségét sugárzó alkotás nem hat kedvezően a hallgatókra, és nem lehet méltó szimbóluma az állatorvosképzésnek. A raktárba került szobrot bő harminc év után, 1888-ban ajánlották fel a toulouse-i állatorvosi tanintézetnek, amely vonakodva ugyan, de elfogadta azt. Eleinte a botanikus kertnél, a látogatók szeme elől viszonylag rejtve helyezték el, majd készítésének 150. évfordulóján elnyerte a neki szánt méltó helyet az iskola főbejáratánál, jelképezve a sérült, beteg állatok segélykiáltását, amit meghallani, kínjaikat enyhíteni, bajaikat orvosolni az állatorvos legfőbb hivatása.

**Orbán Éva**

### FŐSZERKESZTŐ / EDITOR-IN-CHIEF

Dr. BALKA Gyula

### SZERKESZTŐBIZOTTSÁG / EDITORIAL BOARD

Dr. Abonyi Tamás

Dr. Balka Gyula (elnök), Dr. Bándy Pál

Dr. Bíró Ferenc, Dr. Bodó Gábor

Dr. Búza László, Dr. Dunay Miklós Pál

Dr. Farkas Róbert, Dr. Fekete Sándor György

Dr. Fodor László, Dr. Gál János

Dr. Gálfi Péter, Dr. Gönczi Gábor

Dr. Jakab Csaba, Dr. Jerzsele Ákos

Dr. Korzenszky Emőd, Dr. Laczay Péter

Dr. Magyar Tibor, Dr. Manczur Ferenc

Dr. Molnár Viktor, Dr. Nagy Béla

Dr. Nemes Imre, Dr. Németh Tibor

Dr. Ózsvári László, †Dr. Sályi Gábor

Dr. Seregi János, Dr. Solti László

Dr. Sótonyi Péter, Dr. Szieberth István

Dr. Tóth Balázs, †Dr. Tuboly Tamás

Dr. Varga János, Dr. Vetési Ferenc

Dr. Visnyei László, Dr. Vörös Károly

### OLVASÓSZERKESZTŐ

†Sík Júlia

### SZERKESZTŐSÉGI TITKÁR

Tóth Zsuzsanna

### SZERKESZTŐSÉG / EDITORIAL OFFICE

H-1078 Budapest, István u. 2. Hungary

Levélcím: 1400 Budapest 7. Pf. 2.

Telefon/fax: (36-1) 341-3023

Internet: <http://www.univet.hu/mal>

E-mail: [mal@univet.hu](mailto:mal@univet.hu)

### KIADÓ / PUBLISHER

Herman Ottó Intézet Nonprofit Kft.

H-1223 Budapest, Park u. 2.

Telefon: (36-1) 362-8100

Telefax: (36-1) 362-8104

Internet: [www.agrarlapok.hu](http://www.agrarlapok.hu)

E-mail: [info@agrarlapok.hu](mailto:info@agrarlapok.hu)

Felelős kiadó: Dr. Béres András ügyvezető

### HIRDETÉSEK FELVÉTELE

Telefon: (36-70) 232-4231, (36-1) 362-8100

Telefax: (36-1) 470-0410

E-mail: [info@agrarlapok.hu](mailto:info@agrarlapok.hu)

Minden jog fenntartva. A lapból értesítéseket átvenni csak a Magyar Állatorvosok Lapjára való hivatkozással lehet. A hirdetések és egyéb reklámkiadványok tartalmáért a kiadó felelősséget nem vállal.

### LAPTERV

made by zwoelf – [www.zwoelf.hu](http://www.zwoelf.hu)

### TERVEZŐSZERKESZTŐ

Markovics Réka és Pintéerné Tóth Viktória

### NYOMÁS

Gyomai Kner Nyomda Zrt.

Felelős vezető: Csöndes Zoltán vezérigazgató

INDEX: 25531

HU ISSN 0025-004X

LAPTULAJDONOS

KIADÓ



The biology of  
coronaviruses,  
with special regards to  
SARS-CoV-2-and COVID-19

Literature review

Gy. Balka<sup>1</sup>  
Á. Bálint<sup>2</sup>  
A. Cságola<sup>3</sup>  
A. Farsang<sup>3</sup>  
I. Kiss<sup>3</sup>  
Z. Zádori<sup>4</sup>

# A koronavírusok biológiája, különös tekintettel a SARS-CoV-2-re és a COVID-19-re Irodalmi összefoglaló

**Balka Gyula<sup>1</sup>, Bálint Ádám<sup>2</sup>, Cságola Attila<sup>3</sup>, Farsang Attila<sup>3</sup>, Kiss István<sup>3</sup>, Zádori Zoltán<sup>4</sup>**

1. Állatorvostudományi Egyetem,  
Patológiai Tanszék, H-1078 Budapest  
István u. 2.

\*e-mail: balka.gyula@univet.hu

2. Nemzeti Élelmiszerlánc-  
biztonsági Hivatal, Állategészségügyi  
Diagnosztikai Igazgatóság, Budapest

3. Ceva Phylaxia, Budapest

4. Agrártudományi Kutatóközpont,  
Állatorvostudományi Kutatóintézet,  
Budapest

## ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők irodalmi adatok alapján bemutatják a jelenleg már a világ 210 országában kimutatott, pándémiás fertőzést okozó severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) legfontosabb tulajdonságait. Ismertetik a rendszertanát az állatokban fertőzést okozó koronavírussal együtt, bemutatják a vírusgenom és a virion szerkezeti felépítését különös tekintettel a megbetegítő képességben szerepet játszó fehérjékre. Bemutatják a vírus célsejtekhez való kapcsolódásához szükséges receptorokat, azok szerepét, majd a fertőzés és az esetenként rendkívül súlyos, vagy halálos megbetegedés kórfejlődését, a legfontosabb tüneteket. Leírják továbbá, hogy melyek a fertőzöttség megállapításának főbb szempontjai a megfelelő mintavétel, ill. az azokon elvégzett vizsgálatok tekintetében.

## SUMMARY

The authors review the recent literature about the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), that has been already confirmed to be present in 210 countries and territories in the world, causing a serious pandemic. They describe the taxonomic relations of the coronaviruses with special regard to the human coronaviruses and the ones infecting domestic animals. They present the genomic structure of the virus, the morphology of the virion as well as the main characteristics and function of the non-structural and the structural proteins.

They summarize the literature on the most recent studies regarding the receptor usage of the virus, which receptors are essential for its attachment to the target cells. The authors describe in details the pathogenesis of the coronavirus disease, how the virus is able to suppress the innate immune system initially, and how will the infection turn into a severe disease upon the hyperfunction of the immune system and the overt release of proinflammatory cytokines. In the final sections they describe the characteristic clinical signs and pathological finding and also the most important aspects of the diagnostics.

VIROLOGIA

A koronavírusokat (CoV-ok) először az 1960-as években elektronmikroszkópos vizsgálatok során azonosították. Nevüket a virion felületén a Spike-nak (tüske) nevezett glükoprotein-nyúlványok által alkotott koszorúhoz (latinul corona), mások szerint a teljes napfogyatkozásakor látható napkoronához hasonló megjelenésről kapták. Noha a napi híradásokba már koronavírusként került be, a magyar köznyelvben használt korona szóhoz valójában nincs közük, ezért az eredeti „corona-vírus” elnevezést fogjuk használni. Felfedezésüket követően gyorsan nyilvánvalóvá vált, hogy a CoV-fertőzések meglehetősen gyakoriak, sok szezonális, helyi légző- és emésztőszervi megbetegedésért felelőssé tehető állatokban és emberben is, de a májat érintő, valamint idegrendszeri megbetegedéseket is okozhatnak.

**A koronavírusokat először az 1960-as években, elektronmikroszkópos vizsgálatokkal azonosították**

**Genomjuk legfőbb tulajdonságait Lomniczi Béla állatorvos írta le a 70-es években**

A bevezetésben utalnunk kell LOMNICZI BÉLA (MTA Állatorvostudományi Kutatóintézet) munkájára, aki az 1970-es évek közepén elsőként jellemezte a koronavírusok prototípusának, a tyúkok fertőző bronchitis vírusának genomját, és az akkor még csak elektronmikroszkópos megjelenése alapján összetartott csoportot elhelyezte az új szemléletű, Baltimore-féle genetikai szempontú osztályozásában (1971) (53, 54).

A gerincesek koronavírussai rendszertanilag a Riboviria birodalom Nidovirales rend Coronavirinae alrendjébe tartozó *Coronaviridae* családon belül az *Orthrocoronavirinae* alcsaládba tartoznak, és *Alpha-*, *Beta-*, *Delta-* és *Gammacoronavirus* nemzetségekbe sorolhatóak.

#### ÁLLATI CORONAVÍRUSOK

A háziállatokban fertőzést okozó és gazdasági jelentőségű koronavírusok közül az *Alphacoronavirus* nemzetség *Tegacovirus* alnemzetségébe tartozik az *Alphacoronavirus 1* faj, amely magába foglalja a sertések transzmisszibilis gastroenteritis vírusát (transmissible gastroenteritis virus, TGEV), a sertések légzőszervi koronavírussát (porcine respiratory coronavirus, PRCV), kutya (Canine coronavirus) és macska (Feline coronavirus) koronavírussokat. Az első *Alphacoronavirus 1* által okozott TGE-fertőzést 1946-ban az Egyesült Államokban írták le (18). A vírus iránt minden életkorban fogékonyak a sertések, a kutyák és a macskák, de súlyos emésztőszervi tünetek fiatal, maternális immunitással nem rendelkező állatokban alakulnak ki. A PRCV a TGEV deléciós mutánsa, általában tünetmentesen fertőz, de más kórokozókkal együtt légzőszervi megbetegedést okozhat. Az *Alphacoronavirus 1* fiatal kutyákban és macskákban hasmenést, valamint macskákban fertőző hashártyagyulladás (feline infectious peritonitis, FIP) okoz. Ez utóbbi kórkép kialakulása a hasmenést okozó coronavirus mutációjához kötött. Ennek során a tartósan fertőzött állatban a vírus olyan változásokon megy keresztül, amelynek nyomán képes lesz monocytákat/macrophagokat megfertőzni, a szervezetben szétterjedni és egy idült lefolyású, szisztémás, immunpatológiai jellegű, szinte mindig halálos kórképet kialakítani (66).

Az *Alphacoronavirus* nemzetség *Pedacovirus* alnemzetségébe tartozó sertések járványos hasmenését okozó vírus (porcine epidemic diarrhea virus, PEDV) az 1970-es évek óta ismert, és az utóbbi évtizedben jelentős károkat okozott világszerte. A *Pedacovirus* alnemzetségébe tartozó denevér-coronavírussal való hasonlósága denevérvírussal közös eredetet sugall. A sertés enterális coronavirusa (swine enteric coronavirus, SeCoV) a TGEV és PEDV vírusok rekombinációjaként jöhetett létre (9). A sertés akut hasmenés szindróma coronavirusa (swine acute diarrhea syndrome coronavirus, SADS-CoV) 2017 szeptemberében Kína Guangdong tartományában került leírásra (29, 64), és szintén denevérekből kerülhetett át sertésbe, gazdafajváltás során. A PEDV, a SeCoV és a SADS-CoV a TGEV-hez hasonló tüneteket és járványt mutatnak.

**Az Alphacoronavirus 1 fajba tartozik a TGEV, a PRCV, a kutya- és a macska-coronavirus**

**A macska-coronavirus mutálódott változata okozza a FIP-et**

**A Betacoronavirus nemzetségbe tartozik a szarvasmarha-, a sertés- és a légzőszervi kutya-coronavírus**

A *Betacoronavirus* nemzetség *Embecovirus* alnemzetségébe tartozó *Betacoronavirus 1* magába foglalja a szarvasmarha-coronavírust (Bovine coronavirus), a kutyák légzőszervi coronavírúsat (Canine respiratory coronavirus, CRCoV), a ló coronavírúsat (Equine coronavirus) és a malacok agy- és gerincvelő gyulladást okozó hemagglutináló vírust (Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus, PHEV). A PHEV sertésben Ontario disease-ként, ill. vomiting-wasting disease-ként is leírásra került. A *Betacoronavirus 1* szarvasmarhában, borjakban 3 hetes korig hasmenést (Calf Diarrhoea), borjakban és növendék hízókban légzőszervi tüneteket, felnőtt szarvasmarhában a téli hasmenés (winter dysentery) kórképeket okozza. Kuttyában a CRCoV légzőszervi tünetek megjelenéséhez vezethet.

**A Gammacoronavirus nemzetség tagjai főleg madarakat fertőznek**

A *Gammacoronavirus* nemzetség ismert tagjai főleg madarakat fertőznek. Az *Igacovirus* alnemzetségbe tartozó fertőző bronchitis vírus (Infectious bronchitis virus, IBV), a kacsá (Duck coronavirus), a liba (Goose coronavirus), a fácán (Pheasant coronavirus), a galamb (Pigeon coronavirus) valamint pulyka (Turkey coronavirus) coronavírúsi rendszertanilag ma egy fajt alkotnak: *Avian coronavirus*. A *Gammacoronavirus* nemzetségből az IBV-nek van a legnagyobb gazdasági jelentősége. Az IBV csirkékben kortól és patogenitástól függően légzőszervi tüneteket, vesekárosodást és tojásképződési zavarokat okoz. Emellett a pulyka-coronavírus okoz még számottevő gazdasági kárt. A vírus okozta enterális megbetegedéseket különböző nevekkel illették, úgy, mint „blue comb disease,” „mud fever,” „transmissible enteritis,” vagy „coronaviral enteritis”.

**A Deltacoronavirus nemzetségbe tartozik a sertés-deltacoronavirus**

A *Deltacoronavirus* nemzetség tagjai közé főleg vadmadarak vírusai tartoznak, gazdasági jelentősége azonban a *Buldecovirus* alnemzetségébe tartozó sertés-deltacoronavírúsnak van (porcine deltacoronavirus, PDCoV redszertani nevén *Coronavirus HKU15*). A PDCoV fertőzés a TGEV-hoz hasonló tünetekkel jár. A vírus az elmúlt évtizedben, Ázsiában és Észak-Amerikában a PEDV-járvánnyal egy időben terjedve jelentős veszteségeket okozott a sertésállományokban (45, 56, 73, 78, 85).

**Az Alphacoronavirus nemzetségbe tartozó emberi coronavírúsi enyhe légzőszervi tüneteket okoznak**

#### EMBERI CORONAVÍRUSOK

Az *Alphacoronavirus* nemzetségbe tartozó *Human coronavirus 229E* (HCoV-229E, *Duvinacovirus* alnemzetség) és HCoV-NL63 (*Setracovirus* alnemzetség), valamint a *Betacoronavirus* nemzetségbe tartozó, korábban HCoV-OC43-ként ismert, ma *Betacoronavirus 1* és a HCoV-HKU1 (mindkettő *Embecovirus* alnemzetség) enyhe légzőszervi tüneteket okoz, és kb. a humán megfázásos megbetegedések egyharmadáért tehető felelőssé (26). Ezek a vírusok főként gyengébb immunitással rendelkezőkben, újszülöttekben, idősekben, valamint krónikus betegségekben szenvedő emberekben okoznak tünetekkel járó megbetegedést.

**A SARS-CoV, a SARS-CoV-2 és a MERS-CoV a Betacoronavirus nemzetség Sarbecovirus alnemzetségébe tartoznak**

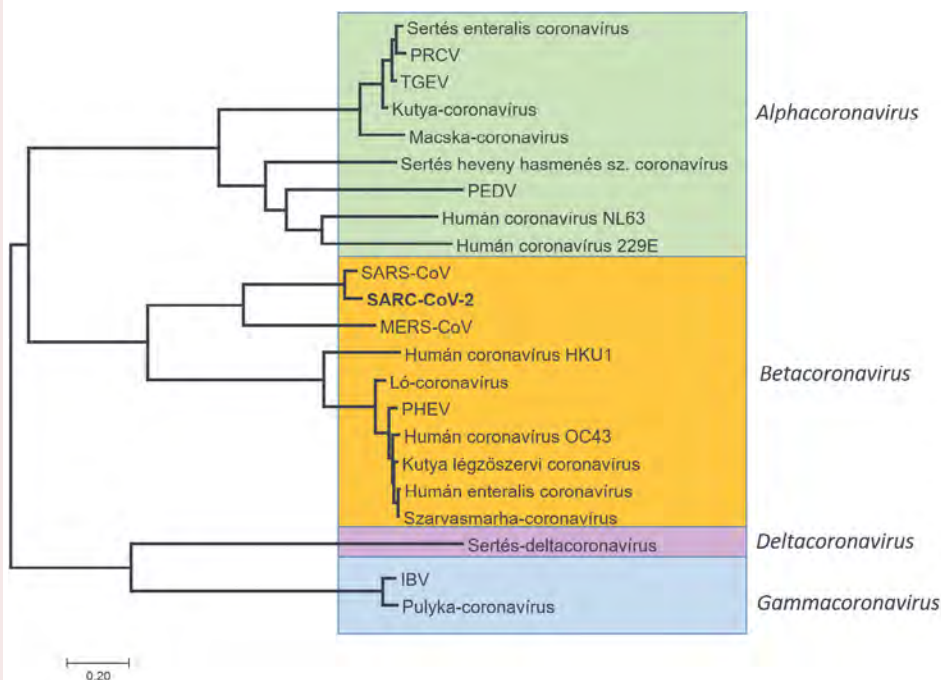
Az emberekben súlyos, heveny légzőszervi tünetegyüttest okozó severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (SARS-CoV) a *Betacoronavirus* nemzetség *Sarbecovirus* alnemzetségébe tartozik. A SARS-CoV denevérekből kimutatott coronavírúsiokra hasonlít legnagyobb mértékben, és Kínában élő denevérekből, a cibetmacskaféle álcás pálmásodró (*Paguma larvata*) köztes gazdán keresztül, gazdaváltással kerülhetett emberbe (85). Az első SARS-járványkitörés Kína Guangdong tartományában történt 2002–2003-ban, és sokkal súlyosabb tüneteket okozott az addig ismert humán coronavírúsioknál (43, 44, 49). A vírust összesen 37 országban mutatták ki (47). A járvány alatt 8098 ember betegedett meg és 774 halt meg SARS-CoV-fertőzés következtében, ami 9,5%-os mortalitási aránynak felel meg ([https://www.who.int/csr/sars/country/table2004\\_04\\_21/en/](https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/)). A halálozási arány a 60 év feletti korosztályban elérte az 50% körüli értéket. A SARS-járványt szigorú közegészségügyi és járványügyi intézkedésekkel a 2003 júniusára felszámolták (67).

### A MERS halálzási aránya 34,3 volt

A SARS-CoV-járvány után 10 évvel, 2012-ben a Közel-Keleten, Szaúd-Arábiában újabb coronavirus-járvány tört ki (*Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*, MERS-CoV). A MERS-CoV a *Betacoronavirus* nemzetség *Merbecovirus* alnemzetségébe tartozik, és valószínű, hogy szintén denevérekből – tevé (*Camelus dromedarius*) köztes gazdán keresztül – kerülhetett emberbe, mivel nagymértékű hasonlóságot mutat a HKU4 és HKU5 denevér-coronavírusokkal (82). Az érintett emberekben a MERS-CoV súlyos légzőszervi megbetegedéseket okozott (5, 95). A MERS-CoV-t 27 országban mutatták ki, a járvány során globálisan 2519 megbetegedés és 866 haláleset történt, ami összességében jelentős, 34,3%-os halálzási arányt jelent (<http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>). A MERS-CoV-fertőzést tevékben is kimutatták (57, 59) (1. ábra).

**1. ÁBRA.** A gerincesek coronavirusainak filogenetikai rendszere a nukleokapszid-fehérszínű aminosavsorrendje alapján Maximum Likelihood algoritmusmal számolva

**FIGURE 1.** Phylogenetic relations of the coronaviruses of vertebrata calculated by the amino acid sequence of the nucleocapsid protein by the use of Maximum Likelihood algorithm



2019 decemberében, Kína Hubei tartományában található Wuhan városban számoltak be a legújabb coronavirus-járványkitörésről (103). A vírust először 2019-novel coronavirus-nak (2019-nCoV) hívták, majd a Nemzetközi Vírustaxonomiai Bizottság (International Committee on Taxonomy of Viruses) hivatalosan átnevezte SARS-CoV-2-re (15), az általa okozott megbetegedést pedig coronavirus disease 2019, azaz COVID-19-re (71). A SARS-CoV-2 nukleinsavszintén 96%-os hasonlóságot mutat a *Betacoronavirus* nemzetség *Sarbecovirus* alnemzetségébe tartozó Bat-SARSr-CoV RaTG13 nevű denevér-coronavírussal (102), így valószínűleg a SARS-CoV-hoz és MERS-CoV-hoz hasonlóan szintén denevérből került át gazdafajváltás során emberbe, de még nem tisztázott, hogy ez közvetlenül, vagy más fajok, pl. a tobzoska (*Manis javanica*) közvetítésével történt-e (50, 98). Lényegi különbség, hogy a SARS-CoV-2 a SARS-CoV-hoz, de főként a MERS-CoV-hoz képest jóval nagyobb ragályozó képességű kórokozó (lásd később), aminek köszönhetően rendkívül gyorsan elterjedt, és terjed ma is a Föld számos pontján.

2020. április 29-én 13.00-kor a Földön 3 127 519 SARS-CoV-2-fertőzés volt jelentve, amelyből 217 569 ember halt meg a Johns Hopkins Egyetem adatai szerint (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>).

### A SARS-CoV-2 valószínűleg denevérből került át emberbe, a tobzoska közvetítésével



## A CORONAVÍRUSOK GENOMJÁNAK ÉS FEHÉRJÉINEK JELLEGZETESSÉGEI

**A coronavirusok jelenleg a legnagyobb ismert, burkos RNS-vírusok, genomjuk szimplaszálú, pozitív irányultságú**

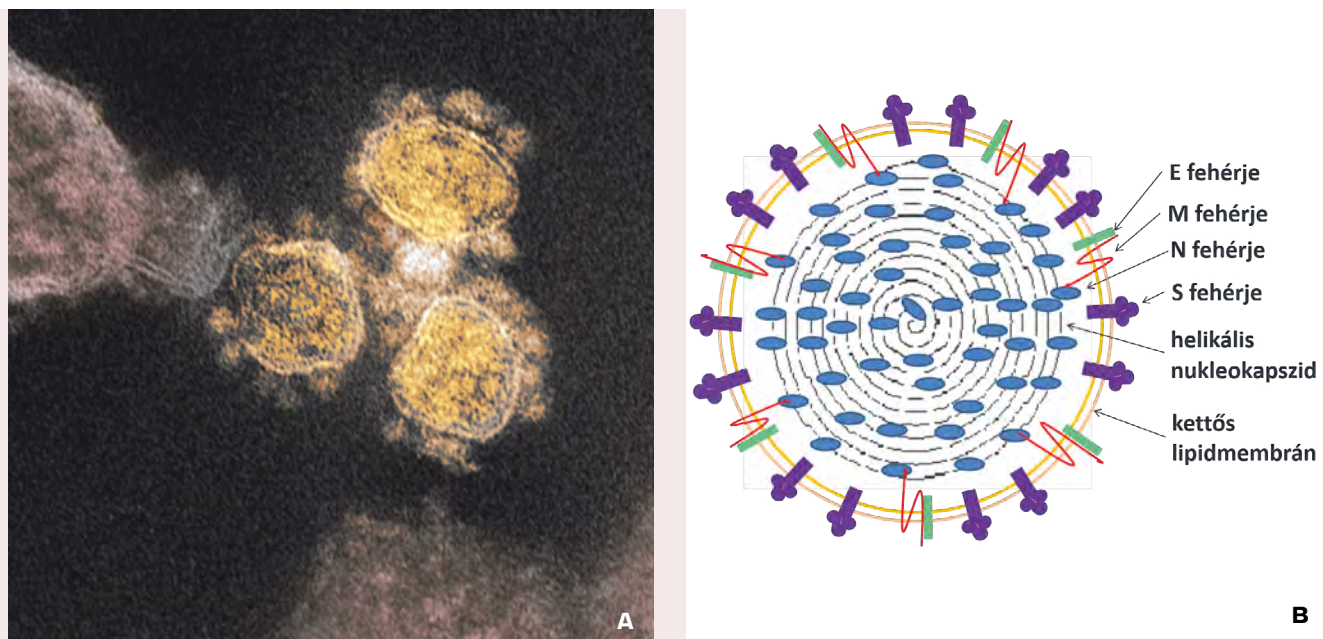
A coronavirusok jelenleg a legnagyobb ismert, burkos RNS-vírusok: a virion 120–160 nm átmérőjű, pleomorf, de általában gömb vagy vese alakú (2. ábra).

Genomjuk szimplaszálú, pozitív irányultságú RNS (Baltimore IV. osztály), mérete 26,4–31,7 kb körüli (89). A genom 5' végénél található a nem szerkezeti fehérjéket (non structural proteins, nsp) kódoló és a teljes genom kb. kétharmadát kitevő ORF1ab (Open Reading Frame), amelyről a vírus replikációjához szükséges fehérjék képződnek. Ezek két hosszú poliproteinként íródnak le, és a vírus saját proteázai által 16 különböző fragmentre hasadnak, amelyek közül számos a virális RNS-ek éréséhez és replikációjához szükséges enzimaktivitással rendelkezik (77) (Táblázat).

A Nidovirales rendbe tartozó vírusokra jellemzően a szerkezeti fehérjéket kódoló ORF-ekről nem folytonos átíródással, eltérő méretű negatív szálú RNS-ek halmaza képződik, amelyeket szubgenomiális RNS-szettnek nevezünk. A szerkezeti fehérjéket kódoló gének, sorrendben a túske (spike, S), membrán (M), burok (envelope, E) és nukleokapszid (N) fehérjéket kódoló gének. Egyes betacoronavirusok esetében az ORF1ab és S fehérjéket kódoló gének között egy hemagglutinin-észteráz (HE) szerkezeti fehérjét kódoló gén is található (3. ábra).

Az S protein egy membrán-glükoprotein, a vírus felszínén trimerként jelenik meg (17). A coronavirusok az S fehérje segítségével kapcsolódnak a sejtek receptoraihoz és jutnak be a sejtekbe (14). Az S protein az influenzavírusok hemagglutininjához hasonlóan az egyes osztályú fúziós fehérjék közé tartozik. Ahhoz, hogy az S protein a vírus és a sejt membránjait képes legyen fuzionáltatni, először a gazdasejt egyik proteázának az S fehérjét el kell hasítania (2. ábra). A SARS COVID-19 esetében az influenzavírusok hemagglutinin fehérjéjének hasításában és bejutásában is főszerepet játszó TMPRSS2 (Transmembrane Serine Protease 2) tűnik a kulcs proteáznak (79).

**A coronavirusok az S fehérje segítségével kapcsolódnak a sejtek receptoraihoz és jutnak be a azokba**



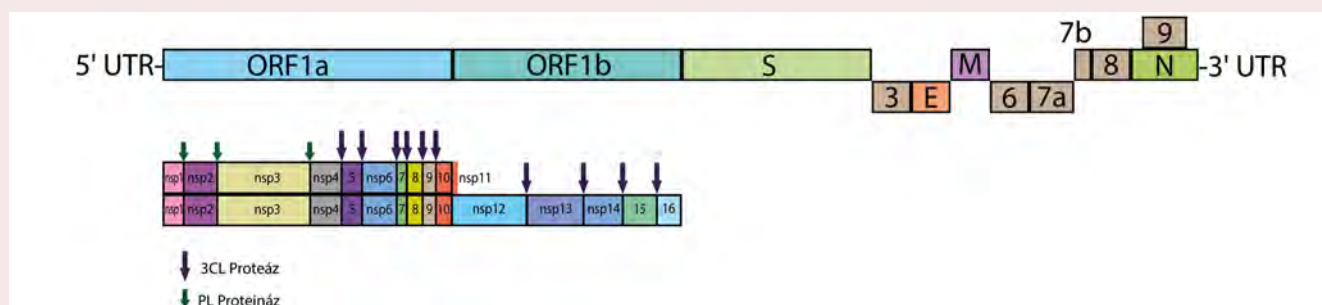
**2. ÁBRA.** A SARS-CoV-2 virionjai elektronmikroszkópos felvételen (A) (National Institute of Health) és a vírus szerkezete (B)

**FIGURE 2.** Virions of SARS-CoV-2 (National Institute of Health) by electron microscopy (A) and the structure of the virus (B)

**TÁBLÁZAT.** A coronavírusok nem szerkezeti fehérjéi (zölddel jelölve az enzimatiskus aktivitású fehérjék)

**TABLE.** Non-structural proteins of the coronaviruses (green lines indicate proteins with enzymatic activity)

Fehérje	Funkció
NSP1	gazda és vírus génextpresszió szabályozása, I. típusú IFN-válasz antagonistá
NSP2	ismeretlen
NSP3	papainszerű proteázdomén, ADP-ribóz-1-foszfataáz domén, IFN antagonistá
NSP4	komplexet képez NSP3-mal és NSP6-tal, dupla membránú vezikulum képzése
NSP5	3C-szerű proteínáz domén
NSP6	komplex NSP3-mal és NSP4-gyel, dupla membránú vezikulum képzés
NSP7	komplexet képez NSP8-cal és az NSP12-vel, primázaktivitás, I. típusú IFN-válasz antagonistá
NSP8	komplexet képez NSP7-tel és az NSP12-vel, primázaktivitás
NSP9	RNS/DNS-kötő aktivitás
NSP10	komplexet képez NSP14-gyel, replikációs hűség
NSP11	rövid peptid az orf1a végén
NSP12	RNS-függő RNS-polimeráz
NSP13	helikáz
NSP14	3'-5' exonukleáz, replikációs hűség
NSP15	poly(U)-specifikus endoribonukleáz,
NSP16	2'-O-ribóz metiltransferáz, mRNS cap, I. típusú IFN-válasz antagonistá



### 3. ÁBRA. A SARS-CoV-2 genomszerveződése

A függőleges nyilak a proteínáz enzimek hasítási helyeit jelölik az ORF1a-ról (pp1a) és az ORF1b-ről (pp1ab) leíró poliproteineken  
PLpro: papainszerű proteáz, 3CL: 3CL-szerű proteáz

### FIGURE 3. Genomic structure of SARS-CoV-2

Vertical arrows indicate proteinase cleavage sites on the polyproteins transcribed from ORF1a (pp1a) and ORF1b (pp1b)  
PLpro: papain-like protease, 3CL: 3CL-like protease

**Az S fehérje a vakcinafejlesztések fő célpontja, de egyben a coronavírusok legváltozékonyabb fehérjéje**

A vírus egy polibázikus furin-hasítóhelyet is hordoz az S fehérjében, amelyről ismert, hogy jelenléte mind madárinfluenza-vírusban mind IBV-ben növeli patogénitást (16). Az S fehérje a vakcinafejlesztések fő célpontja, erős IL-6-, IL-8-, és TNF $\alpha$ -aktivátor. Mivel a megfelelő szerkezetű és mennyiségű trimerizált S fehérje előállítása jelenleg nem könnyű és meglehetősen drága, az S fehérje alapú aleggységvakcinák fejlesztése komoly kihívást jelent. A hatékony vakcina előállítását az is megnehezíti, hogy az S protein a coronavírusok legváltozékonyabb fehérjéje (20). Immunogenitása és specifitása miatt számos új szerológiai próba az S fehérje, vagy annak valamelyik aleggysége ellen termelődött ellenanyag kimutatásán alapszik önállóan, vagy az N fehérjével (lásd később) kombinációban (63).

Az M protein a burokan dimereket képez és viszonylag nagy mennyiségben van jelen, emellett IFN- $\beta$  gátló szerepe is van. Ez a fehérje stabilizálja a vírus alakját (77) és rögzíti az N fehérjéket a virion belsejében.

### A vírus számos fehérjéje gátolja az I-es típusú interferonválaszt

Az E protein szintén a burokban található transzmembrán fehérje, de mennyisége jóval kisebb, mint az M és S fehérjéké. Kis mennyisége ellenére jelentős szerepe van a virion összeépülésében és a sejtből való kijutásban. Kalciumion-csatornaként működik, és inflammaszóma-aktivátorként jelentősen befolyásolja egyes coronavírusok kórokozó képességét (28, 62).

Az N fehérjének erős RNS-affinitása van, szerepe a vírusgenom megkötése, és az M protein segítségével az RNS-genom rögzítése a virionban (12, 34). A vírus szerkezetének felépítésében betöltött szerepe mellett I-es típusú IFN-antagonistaként is funkcionál. Az N protein erősen immunogén, valamint mind nukleinsav-, mind fehérjeszinten meglehetősen konzervatív, emiatt a különböző diagnosztikai módszerek egy része az N fehérje ellen termelt ellenanyagok (pl. ELISA), vagy az N fehérjét kódoló gén kimutatásán alapulnak (2. ábra).

A SARS-CoV-2-ben található többi ORF-ről leíródo járulékos fehérjék funkciójáról kevés ismerettel rendelkezünk: az ORF3 és ORF8 teljesen különbözik SARS-CoV ORF3a és ORF8b-től amelyekről tudjuk, hogy inflammaszóma-aktiváló, gyulladáskeltő tulajdonságúak. Az ORF3 különbözik az interferon-antagonista SARS-CoV ORF3b-től is (94). Ezen génszakaszok által kódolt fehérjéknek a betegség kórfejlődésében és a lefolyásának súlyosságában betöltött szerepéről még kevés adat áll rendelkezésre.

## A CORONAVÍRUSOK FAJSPECIFITÁSA, JÁRVÁNYTANA

Amíg az *Alpha-* és *Betacoronavirus* nemzetség tagjai emlősöket fertőznek, beleértve a denevéreket, addig a *Gammacoronavirus* nemzetség tagjai a madarakban, a *Deltacoronavirus*-ok pedig madarakban és emlősökben is megtalálhatóak (30).

Az állatorvostudomány az említett vírusok nagy részét (baromfi és emlős) haszonállatok gazdasági károkozójaként, ill. húsevők bélgyulladását okozó vírusaiként tartja számon. Ezalól kivétel a kutyák légzőszervi, valamint az ún. pantropikus coronavírusai, továbbá az idült lefolyású, szisztémás jellegű, immunpatológiai kórképet okozó FIP-vírus (lásd korábban).

Ritkán ugyan, de az állati coronavírusok is képesek az embert megfertőzni, és a továbbiakban emberről emberre terjedni. Az eddig ismert, már említett ártalmatlan emberi légzőszervi coronavírusok is ebbe a csoportba tartoznak: az OC43 nagy valószínűséggel szarvasmarhából terjedt át emberre, míg a HKU1 egéreredetű (2). A SARS-CoV-2 esetében a többi, erősen patogén humán coronavirushoz hasonlóan ugyancsak a denevérederedet merült fel, ugyanakkor a köztes gazda, ha volt is ilyen, egyelőre kérdéses, de a vírus genomiális szerkezete alapján valószínűleg tobzoska lehetett. Abban azonban teljesen egyetért a tudományos közösség, hogy a SARS-CoV-2 egy ún. zoonotikus patogén, amely a fajhatárokat áttörve újonnan jelent meg az emberben (4). A friss gazdaváltáson átesett vírusok pedig gyakran fokozott patogenzással rendelkeznek (37).

Jelenleg csak nagyon korlátozott mennyiségű információ érhető el arról, hogy a SARS-CoV-2 vajon képes-e az ún. reverz zoonózis jelenségére, azaz, képes-e emberről a háziállatokra terjedve fertőzni azokat. Tekintve a szoros kontaktust, ami a gazda-társállat viszonyt jellemzi, a SARS-CoV-2-fertőzés a társállatokban elsősorban annak járványügyi vonatkozásai miatt fontos: azaz szerepet játszhatnak-e a kedvencállatok (kutya, macska) a SARS-CoV-2 terjesztésében?

Macskák esetében a Liège-i egyetem végzett előzetes vizsgálatokat, amelyek szerint klinikailag tünetmentes macskákból RT-PCR-rel kimutatható volt a vírus RNS-e, azonban mindenképpen további vizsgálatok szükségesek a kérdés eldöntéséhez (2). Hongkongi vizsgálatokban kutyák esetében is figyeltek meg PCR-pozitivitást, sőt egy állatban neutralizáló ellenanyagokat is találtak. A SARS-CoV-2 a járványkitörést követő időszakban vizsgált wuhani macskák

*Kísérletesen fertőzve vadászgörények és macskák fogékonynak mutakoztak SARS-CoV-2-fertőzésre*

*Valós járványtani adatokat majd a szisztematikusan elvégzett, átfogó mintavételezések fognak adni*

14,7%-ában okozott szerológiai áthangolódást, míg az azelőtti időszakból származó mintákban nem találtak ellenanyagokat (97). Egy másik vizsgálatban háziállatokat SARS-CoV-2-vel fertőzve azt találták, hogy a vírus nem szaporodott sertésekben, libákban, csirkékben, igen kismértékben volt képes szaporodni kutyákban, míg vadászgörények és macskák jelentős fogékonyságot mutattak. A macskák ráadásul képesek voltak megfertőzni társaikat (76). A napokban két, enyhe légzőszervi tüneteket mutató macskában igazolták a fertőzést New York államban. Az egyik állat esetében nem volt igazolt fertőzött a tulajdonosok között, míg a másik macska egyik tulajdonosa ismert fertőzött volt (<https://www.cdc.gov/media/releases/2020/s0422-covid-19-cats-NYC.html>).

Mivel terveink közt szerepel a járványtani adatok, matematikai és epidemiológiai modelleken keresztül való részletesebb bemutatása egy következő közleményben, ezt a részt csak érintőlegesen ismertetjük a rendelkezésre álló adatok alapján.

A jelenleg fertőzött és a fertőzésen már átesett emberek számát meglehetősen nehéz megbecsülni a megbízható szerológiai próbák, és a szisztematikusan elvégzett, átfogó mintavételezések kis száma miatt. Tudomásunk szerint az eddigi legnagyobb mintán (3200 ember, Santa Clara County, California, USA), tudományos alapokon végzett szerológiai felmérés a különböző modellek szerint 2,49–4,16%-os fertőzöttséget igazolt. Ez alapján 50–85-szor több vírusfertőzött lehet a populációban, mint akiket a célzott, PCR-alapú vizsgálatok azonosítottak (7).

Egy önkéntes mintaküldésen alapuló, 1101 belga állatorvoson végzett szerológiai felmérés a szerzők által a vártnál jóval kisebb, 5%-os szeropozitivitást mutatott ki (PROF. HANS NAUWYNCK, Genti Egyetem, személyes közlés). Tudományos lapokban még nem közölt, de a sajtóban már közzétett holland felmérés is 4% köré teszi a fertőzésen átesett emberek számát Hollandiában. Ha ezeket az adatokat elfogadjuk (amivel jobb óvatosan bánni), az általuk mutatott teljes mortalitás 1% alatt marad (kb. 0,3–0,5% körüli), ami így is többszöröse a szezonális influenza esetén megfigyelt halálozási aránynak (kb 0,1%) ezekben az országokban (<https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html>). Sajnos azonban még az is nagyban különbözik országonként, hogy mit tekintenek COVID-19 okozta halálozásnak.

Április 23-án az Igazságügyi és Technológiai Minisztérium által rendezett „A járvány matematikai és egyéb kutatások szerepe a koronavírussal szembeni védekezésben” című online konferencián elhangzott, hogy egy szűrőprogram indul hazánkban, amelynek keretében 30 000 vizsgálat elvégzését tervezik, hogy pontosabb képet kapjunk a járvány menetéről. (A konferencia teljes videóanyaga a Digitális Jólét Program Youtube-csatornán végignézhető.)

## KVÁZISPECIES JELLEG, VÁLTOZÉKONYSÁG

Az RNS-vírusok kvázispecies létezési formájáról már jelent meg a Magyar Állatorvosok Lapja hasábjain irodalmi összefoglaló (40), ezért itt röviden elevenítjük fel a témával kapcsolatos ismereteket. Az elsősorban RNS-vírusok genomjának sokszorozását szolgáló polimeráz enzimek kevésbé pontos működése, sorozatos „tévesztése”, tulajdonképpen egy evolúciós előnyt biztosít a vírusoknak, mivel egymástól nukleinsavsorrendjüket tekintve (genetikailag), és kisebb-nagyobb mértékben akár aminosavszinten (fenotípusukban) is különböző vírusváltozatok kialakulását eredményezi. Ezek közül aztán a gazdaszervezetben található „környezeti” feltételekhez legjobban alkalmazkodó változatok fennmaradási előnyhöz juthatnak a többivel szemben. Ezeknek az egymástól eltérő variánsoknak halmazát kvázispeciesnek nevezik, az adott feltételek között legnagyobb mennyiségben előforduló variánst „master szekvenciának”, míg az ettől eltérőket „mutáns spektrumnak” nevezik.

**A mutációk által fenntartott kvázispecies jelleg segíti a coronavírusok alkalmazkodó képességét**

Általánosságban elmondható, hogy a legnagyobb változatosság a vírus szerkezeti, antigenitás szempontjából a gazda immunrendszerének jobban „kitett”, neutralizáló ellenanyagokat indukáló, a vírus célsejtekhez tapadásában szerepet játszó fehérjéi esetében tapasztalható (lásd S fehérje, korábban), míg a funkcionális fehérjék (pl. RNS-polimeráz) kevésbé érintettek ebből a szempontból (41). Vagyis: a mutációk által fenntartott kvázispecies jelleg megfelelő rugalmasságot biztosít a vírusoknak a változó környezeti feltételekhez való alkalmazkodáshoz, a hatékony szaporodás fenntartása mellett (74, 75). Egérhepatitisz-vírus esetében ugyanakkor bizonyítást nyert, hogy coronavírusok nsp14 fehérjéje kölcsönöz bizonyos mértékű javító funkciót a vírusoknak, ahogy azt a szerzők a SARS-CoV esetében is feltételezték (19).

A SARS-CoV-2 esetében a következőket érdemes megfontolni a kvázispecies létezési formával kapcsolatban: ugyanabban a fertőzött egyénben többféle víruspopuláció szaporodhat, az adott szervre/sejttípusra jellemző master szekvenciával (90). Ezek a variánsok befolyásolják az adott vírustörzs fenotípusos tulajdonságait, a betegség kórlefolyását, az antivirális céllal alkalmazott kémiai anyagok hatékonyságát, és nem utolsósorban a vírusok kimutatására alkalmazott diagnosztikai tesztek érzékenységet is (38). Amennyiben ez antigénszerkezeti variabilitást is jelent, az értelemszerűen kihívások elé állítja a vakcinafejlesztési törekvéseket is. Ez a jelenség is hozzájárulhat ahhoz, hogy a mai napig nincsen széleskörű alkalmazásra engedélyezett vakcina sem a SARS-CoV, sem a MERS vírusok okozta fertőzések ellen.

A fertőzött egyedekből származó egyedi szekvenciák alapján egyelőre SARS-CoV-2 genomja viszonylag stabilnak mondható. A megfigyelt mutációk nagyrésze az aminosavak 3. kodonját érinti, amik nem járnak aminosavváltozással (szinoním/csendes mutációk). Több mint 360 teljes genom összehasonlítása csak az nsp6-ban és az ORF 10 fehérjében mutatott ki aminosav-változásokat, amelyek hatása a vírus életciklusára egyelőre nem tisztázott, habár az nsp6-ban történő változás elvileg autophagiával kapcsolatos funkciókat érinthet (8). Egy másik, 669 teljes genomon alapuló hazai vizsgálat, a nukleinsav-mutációk elemzése alapján az E, ORF1a, ORF7a, ORF7b, és az ORF10a géneket találta legstabilabbnak a genomban (80).

**A rekombináció is hozzájárul a coronavírusok változékonyságához**

A mutációk által fenntartott kvázispecies jelleg mellett a coronavírusok egy fontos evolúciós „alakító” tényezője a rekombináció lehetősége a különböző, egymással közeli rokonságban lévő, és az adott gazdasejtet egyidőben fertőző vírusok között, amit a coronavírusok replikációjának sajátosságai (szubgenomiális mRNS-képzés) nagyban elősegítenek. A coronavírusok genomjának akár 25%-a is kicserélődhet rekombinációs események következtében (6).

## A VÍRUS RECEPTORHASZNÁLATA ÉS CÉLSEJTJEI

**A vírus az S fehérjével a célsejtek felületén lévő ACE2 enzimhez kapcsolódik**

A szervezetbe kerülő SARS-CoV-2 S felszíni fehérjéje az angiotenzin-konvertáló enzim 2-n (ACE2) keresztül kötődik az azt kifejező célsejtekhez (51). Ezen kívül nemrégiben azonosítottak egy transzmembrán szerinproteáz enzimet (TMPRSS2) is, amely az S fehérje hasítása révén lehetővé teszi a vírus fúzióját a gazdasejtbe (lásd korábban), így szintén kulcsfontosságú a fertőzéshez (32).

Az ACE2 egy transzmembrán fehérje, amely a renin-angiotenzin-rendszerben az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) hatását hivatott ellensúlyozni. Az ACE az Angiotenzin I-ből, erősszehúzó, vérnyomásnövelő angiotenzin II-t képez, amelyet az ACE2 értágító, vérnyomáscsökkentő hatású Angiotenzin (1-7)-t é alakít (35). A SARS-CoV is ugyanezt a fehérjét célozza meg a sejtekhez való kapcsolódáshoz (42, 48), de a SARS-CoV-2-nek tízszeres az affinitása hozzá, ami a nagyobb ragályozóképesség egyik magyarázata lehet (91).

Mivel részletes állatmodell-kísérletes adatok az új vírussal kapcsolatban még nem állnak rendelkezésre, a részben virológiai, de méginkább az előidézett

**Az ACE2 fehérjének jelentős védő hatása van heveny tüdőkárosodással szemben**

tüdőelváltozások jellegzetességeiben hasonló SARS-CoV-vel kapcsolatos kutatások eredményeire kell támaszkodnunk. Kimutatták, hogy a vírus sejtbe jutását követően az ACE2 mRNS transzlációja, a fehérje kifejeződése és enzimatis aktivitása is lecsökken a sejteken, ami súlyosbítja az elváltozásokat, mivel ez az enzim bizonyítottan védő hatása a tüdőszövet sérülése ellen (35, 36).

Az ACE2-nek jelentős védő hatása is van egérmodellben mind légcsőbe fecskendezett savas oldattal, mind lipopoliszachariddal, mind pedig vakbél-perforáció révén kiváltott, szeptikus jellegű heveny tüdőkárosodással szemben (35). Feltehetőleg a fokozott ACE2-expresszió jótékony hatását támasztja alá az a meta-analízis, amelyben az ACE-gátló vérnyomáscsökkentő gyógyszereket szedő csoportokban a tüdőgyulladásos megbetegedések, ill. kisebb mértékben az azzal kapcsolatos elhalálozás mértéke is csökkent a gyógyszert nem szedőkhöz képest (10). A magas vérnyomás esetén rutinszerűen alkalmazott ACE-gátlók és ACE-receptorblokkolók ugyanis bizonyítottan fokozzák a SARS-CoV-2 receptorként szolgáló ACE2-kifejeződését a cardiopulmonalis rendszerben (23). Ráadásul több tanulmány, és hazai adatok is arra utalnak, hogy egyéb társbetegségek mellett a magas vérnyomás is fokozza COVID-19 súlyos/halálos formájának a kialakulási kockázatát (65, 101). Felmerült emiatt, hogy ezek a gyógyszerek vajon nem hajlamosítanak-e a megbetegedés súlyosabb formájának kialakulására, lévén hogy leginkább az ACE2-kifejeződés mértéke határozza meg a SARS-CoV-2 sejt- és szervtropizmusát? Ezen okfejtés miatt – leginkább a jelenlegi világjárvány kezdetén – olyan állásfoglalások is megjelentek, amelyek az ACE-gátló, ill. -receptorblokkoló gyógyszerek szedésének felfüggesztését javasolták (65). A legújabb, immár hivatalos ajánlások azonban – mind európai, mind amerikai szakmai szervezetek részéről – már nem javasolják ezen gyógyszerek alkalmazásának leállítását az érintett betegekben (3, 21). Az enzim kettős szerepének pontos feltárása, ill. a TMPRSS2-koexpresszió pontos szerepe a fertőzés lefolyásában még tisztázásra vár.

**A humán, rekombináns, oldható ACE2 ígéretes gyógyszer lehet a vírus receptorainak lekötése révén**

Humán, rekombináns, oldható (tehát nem membránhoz kötött) ACE2-vel (hrsACE2) végzett friss kutatások során azt találták, hogy Vero sejtekez adva a hrsACE2 dóziszfüggően, 1000–5000×-es mértékben gátolta az alkalmazott SARS-CoV-2-inokulum fertőző képességét, azaz megakadályozta a sejtekhez való kapcsolódást. Ezt a hatást pluripotens humán őssejtekből mesterségesen előállított, SARS-CoV-2-fertőzésre érzékeny, természetes módon ACE2-t expresszáló, 3 dimenziós vérér- és veseszervecskéken (organoid) is megvizsgálták. A hrsACE2 sikeresen csökkentette a szervecskéék fertőződésének mértékét, ráadásul egyik esetben sem mutatkoztak toxikus hatások (60).

Az egyik ígéretes hazai gyógyszerfejlesztés a hrsACE2 és az ellenanyagok Fc-régiójának fúziójából készített fehérje előállítását tűzte ki célul. A fúziós molekula ACE2-része a szervezetbe kerülő vírus S fehérjéjének csaliként való lekötését célozza (lásd 60), míg az Fc-rész révén a vérben vagy a sejtek közötti extracelluláris térben keringő fúziós fehérjék hosszú ideig lesznek képesek megtalálni a semlegesítendő vírusokat. A gyógyszerfejlesztést Prof. Kacs Kovics Imre állatorvos, Egyetemünk korábbi oktatója vezeti.

Célsejtnek tekinthető tehát minden olyan sejt, amely ACE2 (és TMPRSS2) fehérjét fejez ki a felszínén. Az ACE2-receptor megoszlása és mennyisége határozza meg leginkább, hogy mely szervek károsodnak a fertőzés nyomán, ill. mik lesznek a klinikai tünetek. A tüdőben döntően a leginkább surfactant-termelésűről ismert 2-es típusú alveolaris hámsejtek expresszálják a fehérjét, így ebben a szervben ezek a sejtek a SARS-CoV-2 legfőbb célpontjai. Ugyanezen sejtek felszínén megtalálható továbbá a vírusfertőzés másik fontos „kelléke”, a TMPRSS2 is (96). A légzőszervi tünetek mellett heveny szívizom- és vesekárosodást is leírtak COVID-19-ben szenvedő betegekben, ami párhuzamba állítható ezen szervek jelentős ACE2-expressziójával (51). A fehérje kifejeződését és az általa szabályo-

**A tüdőben a 2-es típusú alveolaris hámsejtek a vírus legfőbb célpontjai**

zott folyamatot befolyásoló tényezők szinte teljesen megegyeznek a COVID-19 súlyos formájának kockázatát fokozó faktorokkal, úgymint az életkor, a férfiak gyakoribb súlyos megbetegedése, meglévő tüdő- és vesebetegségek, továbbá a cukorbetegség (51). Egy, a napokban megjelent tanulmány jelentős mennyiségben találta meg mindkét, bejutáshoz szükséges fehérje mRNS-ét a korábbiakban azonosított célsejteken túl az ornyálkahártya csillós és kehelysejtjeiben, a szaruhártyában és a bélrendszer sejtjeiben egyaránt (79).

Mindkét, bejutásban fontos fehérje fokozott kifejeződését igazolták a nyelőcső felszíni és mirigyhámsejtjeiben, továbbá az ileum és a vastagbél hámsejtjeiben is (96). Ezzel összhangban egy több, mint 2000 beteg adatait össze-sítő tanulmány pedig a gyomor-bélrendszeri tünetek gyakoriságára hívja fel a figyelmet: a Wuhanban kezelt betegek 79%-ának volt valamilyen emésztőszervi tünete, leginkább hasmenés, étvágytalanság, hányinger, hányás, hasi fájdalom. A széklet SARS-CoV-2 PCR-vizsgálata gyakran 2–5 nappal tovább mutatott pozitív eredményt, mint a légzőszervi minták, és a betegek 23–82%-a negatív légzőszervi minták után is pozitív székletvizsgálati PCR-eredményeket adott (81), a vírus ráadásul ki is tenyésztethető székletből, azaz nem csak a genomja, hanem fertőzőképes virionjai is ürülnek (99). Ezek az eredmények a légzőszervi terjedési úthoz képest a széklet kissé talán alulértékelt fertőzés-közvetítő szerepére hívják fel a figyelmet.

Meg kell említeni a sejtbe való bejutást segítő, más vírusok esetében már bizonyított folyamatot, amit antibody dependent enhancement-nek (ADE), azaz *ellenanyagfüggő fertőződésközpontozásnak* hívnak. Ennek során a virionok felületére nem neutralizáló jellegű IgG-ellenanyagok kötődnek, amelyek az immunrendszer sejtjeinek felszínén lévő Fc-receptorokhoz kötődve megkönnyítik és fokozzák a vírus sejtbejutását fagocitózis révén. A legjobban tanulmányozott vírus ebből a szempontból egy flavivírus, az ember Dengue-vírusa által okozott Dengue-láz, amelyben különböző szerotípusokkal való korábbi fertőződés, majd újrafertőződés az ADE következtében gyakran sokkal súlyosabb, akár halálos kimenetelű Dengue sokk szindróma kialakulásához vezet (39). Ezt a jelenséget ráadásul vakcinázásokat követően is megfigyelték, főként 9 év alatti gyerekekben. Számos más vírus (HIV, influenzavírusok, egyéb flavivírusok) mellett coronavirusok kapcsán is megfigyelték ezt a jelenséget: macskák fertőző hashártyagyulladására ellen a korai vakcinafejlesztési kísérletek gyakran a betegség súlyosabb lefolyásához vezettek (83). A SARS-CoV-2-höz nagyon hasonló SARS-CoV és a MERS-CoV esetében is leírtak ADE-jelenséget (84), aminek kapcsán meglehetősen bátornak tűnnek azok a vakcinafejlesztési próbálkozások, amelyek a vírus felbukkanását követő 3–4 hónappal a klinikai kipróbálás szakaszába értek.

## A FERTŐZÉSRE ADOTT IMMUNVÁLASZ

A legtöbb, kritikus állapotba kerülő, ill. később elhunyt beteg kezdetben csak enyhe lázra, köhögésre, izomfájdalmakra panaszkodott. Ez aztán később hirtelen, esetenként már a gyógyulási szakaszban csapott át a betegség nagyon súlyos, tüdőgyulladással, heveny légúti distressz szindrómával (acute respiratory distress, ARDS), sokszervi elégtelenséggel járó, gyakran gyors elhalálózás-hoz vezető állapotba (93). A súlyos tünetek kialakulásának hátterében gyakran az immunsejtek, leginkább macrophagok által termelt, vérben megjelenő, nagy mennyiségű, gyulladásos mediátorok és citokinek által okozott ún. citokinvihar (cytokine release syndrome, CRS) tehető felelőssé.

Ennek megértéséhez a vírus által kiváltott immunválasz főbb elemeit kell áttekinteni. Abban az esetben, ha a szervezet elsőként találkozik egy kórokozóval (ami különösen igaz egy újonnan felbukkanó vírussal), a veleszületett (innate) immunválasz kell, hogy reagáljon. Ez egy kevésbé specifikus védekező

**Nagy mennyiségű receptor található meg az emésztőrendszerben is**

**Az ellenanyagfüggő fertőződésközpontozás a vakcinafejlesztések egyik nagy kihívása lehet**

**A COVID-19 súlyos eseteiben gyakran ún. citokinvihar áll a háttérben**

**A SARS-CoV-2 a fertőzés kezdetén nagy valószínűséggel gátolni képes a veleszületett immunitást**

**Ezután a jelentős vírusreplikáció következtében túlzott citokin- és kemokinfelszabadulás történik**

**A legsúlyosabb elváltozások inkább az immunrendszer káros aktiválódásának következtében lépnek fel**

**Az elhunytakban megfigyelt elváltozások leginkább a légzőrendszert érintik**

rendszer, amelybe a gyulladás folyamata és a komplement-rendszer is beletartozik. Feladata a gyors/azonnali válasz, az immunsejtek „toborzása” a fertőzés helyére és az adaptív, specifikus immunrendszer aktiválása a későbbi, hatékonyabb immunválasz és memória kialakítása céljából. Ez a rendszer – az adaptív immunrendszerrel ellentétben – nem antigéneket, hanem kórokozócsoportokra jellemző molekuláris mintázatokat ismer fel mintázatfelismerő receptorok segítségével. Ilyen pl. az RNS-vírusok genomja, ill. a replikációjuk során keletkező duplaszálú RNS-molekula. Ezeket felismerve a sejtek bonyolult jelátviteli rendszerek útján vírusellenes hatású interferonokat fognak felszabadítani az ún. I. típusú interferonválasz részeként (70). Számos vírus esetében leírták már ennek az elsődleges interferonválasznak a gátlódását, amelynek következtében a vírusok lépéselőnybe kerülhetnek, és lehetővé válik gyors, nagy tömegben való replikálódásuk. A SARS- és a MERS-coronavírusok esetében ezt már bebizonyították (13), és jó okunk van feltételezni, hogy az ebben érintett szerkezeti és nem szerkezeti fehérjék jelentős hasonlósága miatt az új vírus esetében sincs ez máshogy (lásd korábban *Táblázat* és a fehérjék jellegzetességei).

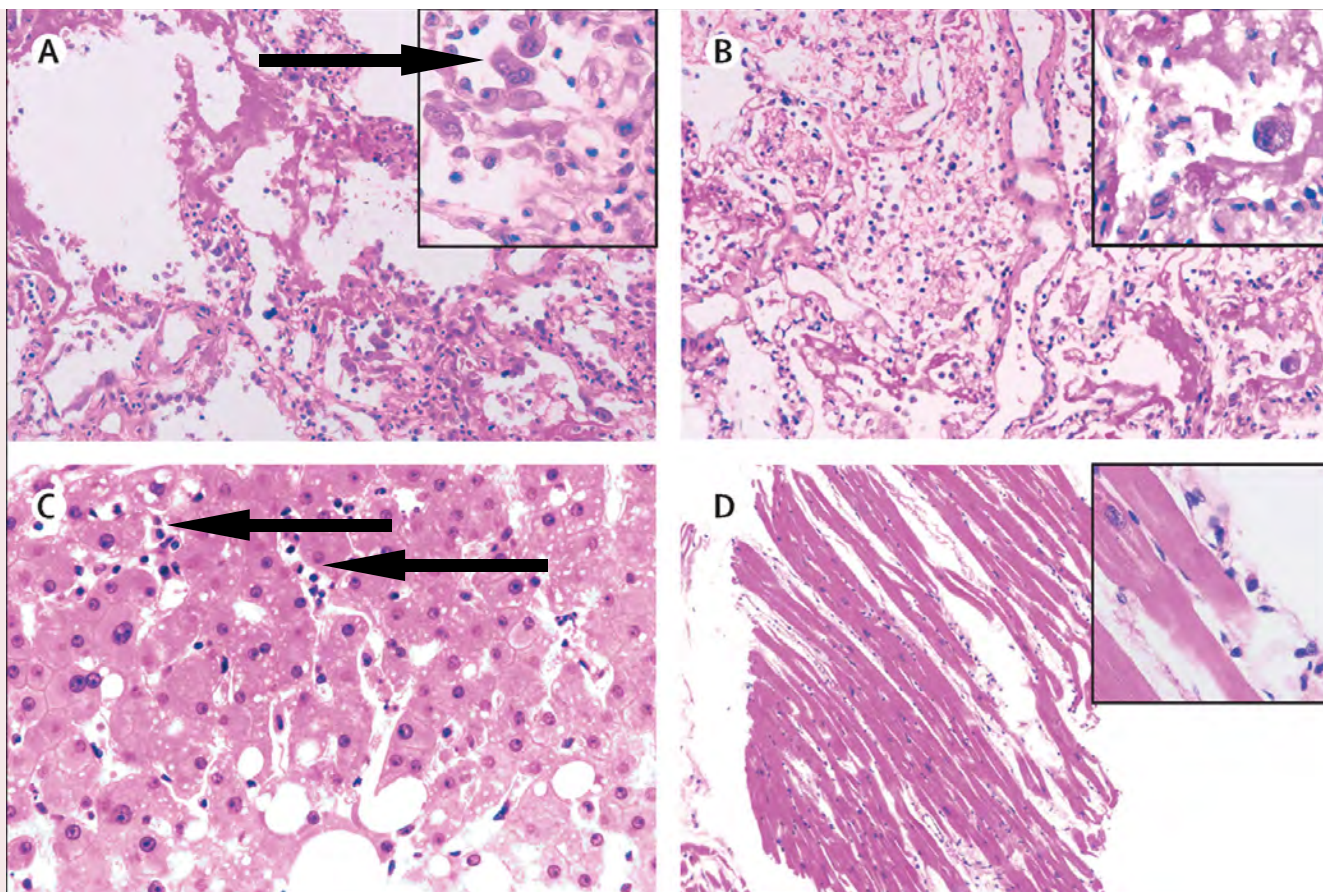
A SARS- és a MERS-betegségekkel kapcsolatos tapasztalatok alapján tehát az elsődleges vírusellenes védelmi vonal hatékony működése – nagy valószínűséggel – a SARS-CoV-2 hatására zavart szenved, amit következményesen, jellemzően a súlyos esetekben, a jelentős vírusreplikáció következtében bekövetkező gyors és fokozott citokin- és kemokinfelszabadulás követ. Ez lesz felelős egyrészt a néha drámai klinikai tünetekért, másrészt a tüdőbe áramló nagy mennyiségű neutrophil granulocytá és macrophag révén a tüdőben megfigyelhető gyulladásos folyamatokért. Több vizsgálat is megerősítette, hogy a vérben mérhető gyulladásos citokinek szintje (IL-1B, IFN- $\gamma$ , IP-10, monocytá kemoattraktáns protein 1) megemelkedik COVID-19 során, sőt a legtöbb ilyen citokin mennyisége nagyobb az intenzív ellátásra szoruló betegek vérében, mint az enyhe lefolyású esetekben (33). Ez a citokinvihar/CRS tehető a felelőssé a súlyos betegekben megfigyelt jelentős lymphopeniáért, a tüdőben látható ARDS-ért és a sokszervi elégtelenségért egyaránt. SARS esetén azt is megfigyelték, hogy ez az állapot nemritkán már a vírustiterek csökkenésének szakaszában lép fel, ami bizonyítja, hogy a legsúlyosabb elváltozások inkább az immunrendszer káros aktiválódásának következtében, mintsem a direkt vírus hatás nyomán lépnek fel (68).

Külön említést érdemel az IL-6 szerepe a betegség lefolyása során, amelyről SARS kapcsán bebizonyították, hogy vérszintje korrelált a megbetegedés súlyosságával (100). Számos közlemény hasonlóan számol be COVID-19 kapcsán is, és egyesek prediktív markerként azonosították a betegség lefolyása szempontjából (25, 52). Az IL-6 számos egyéb biológiai hatása mellett kulcsszerepet játszik a CRS során megfigyelt szervkárosodási folyamatokban érpermeabilitás-fokozó és szívizom-összehúzóhatást csökkentő hatása révén (52). Biztató klinikai kísérletek folynak egy tocilizumab nevű, rekombináns humanizált anti-IL-6 ellenanyaggal, amelyet egyes, specifikus T-sejtes terápiák során mellékhatásként jelentkező súlyos CRS kezelésére engedélyezett az FDA (61). A gyógyszert súlyos COVID-19-megbetegedésekben is tesztelik, de egyértelmű következtetéseket a korlátozott betegszám miatt még nem lehet megfogalmazni (25, 55).

Az elhunytakban megfigyelt elváltozások leginkább a légzőrendszert érintik, és megfelelnek a korábban leírtak nyomán bekövetkező súlyos ARDS nyomán kialakuló alveolaris károsodásnak, és nagyban hasonlítanak a SARS és a MERS során megfigyeltékhez (92). A károsodott alveolusokban gyakran fehérjedús folyadék, esetenként fibrin, valamint a vírus hatására károsodott és levált hámsejtek láthatók. Jelentős lehet a hyalinmembrán-képződés. Az intralobularis sötétyekben és a bronchiolusok körül CD4+ és CD8+ lymphocytás beszűrdést, elszórta többmagvú óriássejteket, a kapillárisokban pedig fibrinthrombusokat lehet megfigyelni. A májban enyhe microvesicularis steatosist,



valamint lobularis és portális aktivitás jeleit, a szívizomzatban multifocalis izomsejtelhalást, és ettől függetlenül elszórtan lymphocytás beszűrődést is találtak (24). Ezek a tanulmányok azonban csak nagyon kisszámú esetet dolgoznak fel, érthető okokból ugyanis a COVID-19 nyomán elhunytak kórboncolásának lehetősége az ismert járványügyi helyzetben rendkívül korlátozott (4. ábra).



#### 4. ÁBRA. COVID-19 nyomán elhunyt betegben megfigyelt elváltozások

A, B. Tüdő: az alveolusokban levált hámsejtek, fibrindús tartalom felhalmozódása, hyalinmembrán-képződés, ill. többmagvú óriássejtek láthatók (nyíl); C. Máj: a májsejtek megnagyobbodtak, és cytoplasmájukban microvesicularis steatosis, a másjestsorok között pedig gyulladásosejtek láthatók (nyilak); D. Szívizomzat: multifocalis mononuclearis sejtes beszűrődés (inset).

(92, az Elsevier™ engedélyével)

#### FIGURE 4. Pathologic lesions observed in a patient died of COVID-19

A, B. Lungs: detached epithelial cells, fibrin rich exudation, hyaline membrane formation and multinucleated giant cells are visible in the alveoli; C. Liver: the liver cells are enlarged, microvesicular steatosis is visible in their cytoplasm and mild lobular and portal activity can be seen; D. Heart: multifocal mononuclear inflammatory infiltration (insert).

(92, with the permission of Elsevier™)

## A COVID-19-BETEGSÉG

### A fertőzés lappangási ideje átlagosan 5,2 nap

A betegség pontos kórfejlődéséről illetően egyelőre korlátozott a tudásunk. Az eddigi kutatások szerint a fertőzés lappangási ideje átlagosan 5,2 nap (31, 47), és a tünetek megjelenésétől adott esetben a fertőzött személy haláláig 6 és 41 nap közötti idő telik el (átlagosan 14 nap) (87). A tünetek a teljes tünetmentességtől

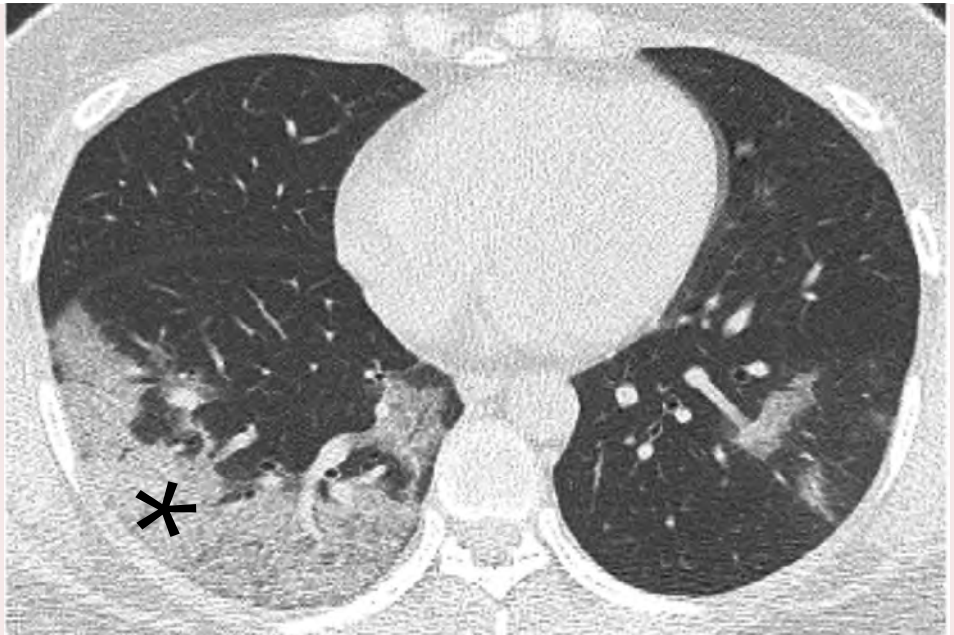
**A CT-vizsgálattal látható ún. tejüveg-homályosság kifejezetten specifikus lelet**

az enyhe tüneteken át a súlyos, fatális kétoldali tüdőgyulladásig terjednek. A halálos esetekben a már említett tüdőgyulladás mellett, a halál oka jellemzően ún. több szervre kiterjedő súlyos működési zavar volt. A lappangási idő és a tünetek súlyossága nagyban függ a fertőzött személy korától és immunstátuszától, jellemzően a 70 év alattiaknál enyhébb tünetek és rövidebb lappangási idő, míg a 70 év felettiéknél súlyosabb tünetek és hosszabb lappangási idő várható. A fertőzés jellemző tünetei a láz, köhögés és a fáradékonyság, amelyek torokváladék-képződéssel, fejfájással, véres köpettel és kórosan lecsökkent lymphocyta-szinttel párosulhatnak (11, 33, 72, 87). A szaglász és az ízérzékelés elvesztése önállóan is, vagy más tünetekkel együtt értékelve meglehetősen pontosan jelezte a vírus-fertőzöttséget (58).

Műszeres diagnosztika alapján a tüdőgyulladás mellett anaemia, heveny légúti distressz, mindkét tüdőre kiterjedően, jellemzően subpleurális ún. tejüveg-homályosság (5. ábra) (46, 88) látható CT-vizsgálattal, ill. heveny szívizom-elváltozásokat is tapasztaltak. Ez utóbbinál egyelőre nem világos, hogy a SARS-CoV-2-nek közvetlen szívkárosító hatása van, vagy a vírus azon másodlagos hatásával állunk szemben, hogy a gyulladásos folyamatok okozta megnövekedett metabolizmus és szívfrekvencia, ill. a tüdő károsodása miatt alakul ki oxigénhiány a szívizom-szövetben, ami esetleg hirtelen szívhalálhoz vezet.

**5. ÁBRA.** Jellemzőes, CT-vizsgálattal látható tejüvegszerű foltok a mellhártya alatti területen (csillag) COVID-19 nyomán kialakul tüdőgyulladásban (88, Radiological Society of North America engedélyével)

**FIGURE 5.** Characteristic subleural ground glass opacity (asterisk) in the CT scan in a case of a COVID-19 pneumonia (88, with the permission of the Radiological Society of North America)



Számos esetben emésztőszervi tünetek megjelenéséről, leginkább hasmenésről, étvágytalanságról, hányingerről, hányásról, hasi fájdalomról számoltak be (lásd korábban). Ezek a tünetek gyermekekben nagyobb arányban fordulnak elő (81).

Azokban a betegekben, akik kifejezett légzőszervi tüneteket mutattak, a vizsgálatok szerint a vérben megemelkedett ún. gyulladásos citokinszintet mértek (IL1- $\beta$ , IL1RA, IL-2, IL7, IL-8, IL-9, IL-10, basic FGF2, GCSF, GMCSF, IFN $\gamma$ , IP10, MCP1, MIP1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$ , PDGFB, TNF $\alpha$ , és VEGFA). Néhány súlyos, intenzív osztályon ápolott betegnél a megemelkedett IL-2, IL-7, IL-10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1 $\alpha$ , és TNF $\alpha$  szintek, valamint a betegség lefolyásának súlyossága és progressziója között összefüggést találtak. Emellett a heveny gyulladást jelző C-reaktív protein szintje kismértékben megemelkedett (16,16 mg/L, míg a normális érték 0–10 mg/L között van), a vörösvérsejt-süllyedés és a D-dimer értéke szintén magas volt (33).

**A vírusürítés a tünetek megjelenése előtt kb. 2–3 nappal indul**

A vírus RNS-e megtalálható a torokváladékban, a bronchoalveoláris folyadékban, ill. a székletben. A vírusürítés a tünetek megjelenése előtt kb. 2–3 nappal indul, majd a tünetek megjelenésével jellemzően csökken. A vírusürítés teljes időtartamát kínai kutatók átlagosan a tünetek megjelenésétől számítva 37 napnak találták, a medián érték 20, ugyanakkor a fertőzőképesség tekintetében a tünetek megjelentétől számított 8. naptól csökkenést tapasztaltak (31).

## KÓRJELZÉS

A SARS-CoV-2 okozta fertőzés diagnosztizálásához számos eszközt engedélyeztek sürgősségi eljárásban. Mindezt azzal a feltétellel, hogy a tesztek használhatóságát az egy év múlva esedékes felülvizsgálat – amelyhez az adatokat számos forrásból gyűjtik össze – megfelelőnek találja (1).

**A molekuláris technikák jelentik a leghatékonyabb eszközt a heveny fertőzés kimutatására**

Mint számos egyéb fertőző betegség esetében, a COVID-19 esetében is a molekuláris technikák jelentik a leghatékonyabb eszközt a heveny fertőzésre gyanús helyzetek tisztázására. Annak ellenére, hogy a valós idejű RT-PCR-t (reverz transzkripció polimeráz láncreakció) tekintjük a SARS-CoV-2-kimutatás „gold standard”-jának, a kereskedelmi forgalomban kapható PCR-kit-ek nagy száma, és bennük megtalálható primerek és próbák nagy változatossága miatt a nukleinsav-alapú víruskimutatás érzékenységében jelentős különbségek lehetnek. A CT-vizsgálat során már említett és részben bemutatott elváltozások egy vizsgálatban nagyobb érzékenységgel ismerték fel a COVID-19-et, mint a valós idejű PCR (22).

**Leggyakrabban valós idejű RT-PCR-t alkalmaznak víruskimutatásra**

A vírus egy reprezentatív törzsének teljes hosszúságú nukleotidsorrendje 2020. január 10-én került be a Génbankba, MN908947 azonosító számmal. Az jelen kézirat elkészítéséig (2020. április 29.) több mint 270, nukleinsav-kimutatáson alapuló diagnosztikai protokoll látott napvilágot. Ezek többsége valós idejű RT-PCR-t, mások ún. újgenerációs szekvenciameghatározást (Next Generation Sequencing, NGS) alkalmaznak a vírusgenom kimutatására. Néhány ilyen protokollt meg is osztott a WHO a nyilvánosság számára hozzáférhető adatbázisában ([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whoin-houseassays.pdf?sfvrsn=de3a76aa\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whoin-houseassays.pdf?sfvrsn=de3a76aa_2)).

Az immunológiai próbák száma is közelíti a 300-at, amelyek közül van, amelyek a vírusantigént mutatja ki (pl. nukleokapszid, vagy spike fehérjét), vannak, amelyek SARS-CoV-2-re specifikus vagy egyszerre több kórokozót (jellemzően influenzavírusokat) is kimutató ún. multiplex rendszerek, más eszközök pedig a vírusfertőzésre adott immunválasz természetéről, így közvetve a fertőzöttség szakaszáról adnak információt (IgM- és IgG-kimutató próbák, gyors tesztek). Több gyors antigénteszt került kifejlesztésre és piacra az elmúlt hetekben, a vírusantigén korai, egyszerű, gyors, olcsó, és megbízható kimutatásának ígéretével, de ezek érzékenysége és fajlagossága a tapasztalatok alapján megkérdőjelezhető. Értelemszerűen a mintavétel jól/szerencsésen megválasztott időpontja is nagyban befolyásolja a vírusantigén kimutathatóságának sikerét.

**A szerológiai próbák az ellenanyagok kimutatásán alapulnak**

Mivel mind az IgM-, mind az IgG-osztályokba tartozó ellenanyagok korai megjelenését tapasztalták a SARS-CoV-2-re jellemző tünetek megjelenése után, javasolt a szerológia igénybevétele, mint kiegészítő eszköz a diagnózis felállításához. A szerológiai tesztek elsősorban a nagy mennyiségben termelődő Nukleokapszid és/vagy a specifikus Spike fehérje egészével, vagy annak egy részével szemben termelődött ellenanyagok kimutatásán alapulnak (69)

A kereskedelmi forgalomban kapható PCR-rendszerek specifitását a vírusgenom több pontját, úgymint a Spike, Nukleokapszid, és a víruspolimerázt célzó ún. multiplex megközelítéssel igyekeznek biztosítani (lásd a releváns kitek technikai leírását). A mintagyűjtés szabályaira a WHO ajánlásai a mérvadóak, de általánosságban is igaz, hogy a diagnózis helyes felállításához a megfelelő időpontban gyűjtött megfelelő minta nélkülözhetetlen. A SARS-CoV-2

*Az orr- és  
szájgarattampon-  
minták mellett a nyál-  
és a székletminták is  
alkalmasak a fertőzés  
kimutatására*

RNS-ének kimutatása hatékonyabb az orr-garat tamponokból, mint a szájgarat tamponból, de ha mindkettőt gyűjtik, célszerű azokat egy közös csőben a vizsgáló laboratóriumba juttatni. Az egyéb minták lehetnek még a köpet, hörgőváladék, a megfelelő transzport folyadékban (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>). Ugyanezek a minták természetesen megfelelnek az endémiás humán coronavírusok kimutatására is. A SARS-CoV, MERS és SARS-CoV-2 legérzékenyebb kimutatását a felső- és alsó légúti minták egyidejű vizsgálata biztosítja. Ezek egy része, pl. a bronchoalveoláris lavage (BAL) gyűjtése bronchoscop által nagy kontaminációs veszélyt jelent az egészségügyi dolgozók számára, ami fokozott elővigyázatosságot és a megfelelő védőeszközök alkalmazását igényli a mintavétel során. Ugyan kevésbé megbízható kimutatást tesznek lehetővé, de széklet, vizelet, vérminta is alkalmas a SARS-CoV és MERS kimutatására. Figyelemreméltó ugyanakkor, hogy a SARS-CoV-2 tovább kimutatható a székletből, mint légzőszervi mintákból (lásd korábban). Jellemzően az alsó légúti minták hosszabb ideig (akár 2–3 hétig is) maradnak pozitívak a vírus-RNS-re, mint a felső légútiak (kb. 1 hétig) a tünetek jelentkezése után. Hasonlóan a sertéségségügyben már bevált gyakorlathoz, a nyálminták is hasznosnak bizonyultak a SARS-CoV-2 esetében is a vírus kimutatására: 12, egyéb mintából pozitívnak bizonyult beteg közül 11 nyálmintája volt víruspozitív. Ugyanakkor a kórházi ellátásra szoruló betegek szérummintái csak 15%-ban bizonyultak PCR-pozitívnak. Rektális tamponok pozitivitását is gyakran megfigyelték a SARS-CoV-2-vel kapcsolatban.

Szemben a SARS-CoV-ra és MERS-CoV-ra gyanús mintákkal, amelyeket csak BSL-3 biztonsági fokozatú körülmények között lehet vizsgálni, a SARS-CoV-2 gyanús minták diagnosztikai vizsgálata BSL-2-szintnek megfelelő laboratóriumi körülmények között is elvégezhető. A leginkább majomeredetű sejteken (Vero, LLC-MK2) sikeres vírusizolálás nem rutin eljárás a SARS-CoV-2 esetében, elsősorban biológiai biztonsági megfontolásokból, másrészt az izolálás körülményessége, szakértelemigénye miatt. A vírusizolálással kapcsolatos műveletekhez viszont már ezen vírus esetében is BSL-3 biztonsági szint szükséges.

Az egyelőre leginkább csak a sajtóban megjelenő, széles körű szerológiai mintavételek eredményeinek bemutatása, ill. az abból levonható következtetések, a vírusfertőzés terjedési dinamikája, annak matematikai modellezése, a hálózat kutatás alkalmazása cikksorozatunk egyik következő részének tárgyát fogja képezni. Részletesen bemutatjuk még a gyógyszer- és vakcinafejlesztési törekvések aktuális helyzetét is.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők szeretnék megköszönni Boros Ákosnak (Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar, Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet) és KAJÁN Győzőnek (Agrártudományi Kutatóközpont, Állatorvostudományi Kutatóintézet) a kézirat soron kívüli, gyors és alapos lektorálását, hasznos javaslataikat. Köszönjük SCHICHNIK KRISZTIÁNNAK ([coincolors.hu](http://coincolors.hu)) a nyelvi lektorálásban, HORVÁTH DÁVID GÉZÁNAK a szövegszerkesztésben, SZALA RICHÁRDNAK és TAMÁS VIVIENNEK az ábrák megrajzolásában, továbbá PIROS ANNÁNAK a soron kívüli tördelésben nyújtott segítséget. BALKA GYULA munkáját a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatta.

## IRODALOM

1. AHN, D. G. – SHIN, H. J. et al.: Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J. Microbiol. Biotechnol.*, 2020. 30. 313–324.
2. ALENDROS A.: Can Companion Animals Become Infected With Covid-19? *Vet., Rec.*, 2020. 186. 388–389.
3. American Heart Association. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. 2020. Márc. 20.
4. ANDERSEN, K. G. – RAMBAUT, A. et al.: The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.*, 2020. Április
5. ASSIRI, A. – AL-TAWFIQ, J. A. et al.: Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.*, 2013. 13. 752–761.
6. BARIC, R. S. – FU, K. et al.: Establishing a genetic recombination map for murine coronavirus strain A59 complementation groups. *Virology*, 177. 2. 646–656.
7. BENDAVID, E. – MULANEY, B. et al.: COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California. *medRxiv*, 2020 preprint
8. BENVENUTO, D. – ANGELETTI, S. et al.: Evolutionary analysis of SARS-CoV-2: how mutation of Non-Structural Protein 6 (NSP6) could affect viral autophagy. *J. Infect.*, 2020. Április
9. BONIOTTI, M. B. – PAPETTI, A. et al.: Porcine Epidemic Diarrhea Virus and Discovery of a Recombinant Swine Enteric Coronavirus, Italy. *Emerg. Infect. Dis.*, 2016. 22. 83–87.
10. CALDIERA, D. – ALARCAO, J. et al.: Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.*, 2012. 345. e4260.
11. CARLOS, W. G. – DELA CRUZ, C. S. et al.: Novel wuhan (2019-nCoV) coronavirus, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020. 201. 7–8.
12. CHANG, C. K. – SUE, S. C. et al.: Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *J. Biomed. Sci.*, 2006. 13. 59–72.
13. CHANNAPPANAVAR, R. – PERLMAN, S.: Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.*, 2017. 39. 529–539.
14. COLLINS, A. R. – KNOBLER, R. L. et al.: Monoclonal antibodies to murine hepatitis virus-4 (strain JHM) define the viral glycoprotein responsible for attachment and cell-cell fusion. *Virology*, 1982. 119. 358–371.
15. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.*, 2020. 5. 536–544.
16. COUTARD, B. – VALLE, C. et al.: Thespike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral. Res.*, 2020. 176. 104742
17. DELMAS, B. – LAUDE, H.: Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression. *J. Virol.*, 1990. 64. 5367–5375.
18. DOYLE, L. P. – HUTCHINGS, L. M.: A transmissible gastroenteritis in pigs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1946. 108. 257–259.
19. ECKERLE, L. D. – LU, X. et al.: High fidelity of murine hepatitis virus replication is decreased in nsp14 exoribonuclease mutants. *J. Virol.*, 2007. 81. 12135–12144.
20. ENJUANES, L. – ZUÑIGA, S. et al.: Molecular Basis of Coronavirus Virulence and Vaccine Development. *Adv. Virus Res.*, 2016. 96. 245–286.
21. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. 2020. Márc. 13.
22. FANG, L. – ZHANG, et al.: Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*, 2020. Február
23. FERRARIO, C. M. – JESSUP, J. et al.: Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation*, 2005. 111. 2605–2610.
24. Fox, S. – AKMATBEKOV, A. et al.: Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *medRxiv*, 2020 preprint
25. GAO, Y. – LI, T. et al.: Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2020. Március
26. GAUNT, E. R. – HARDIE, A. et al.: Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J. Clin. Microbiol.*, 2010. 48. 2940–2947.
27. GE, X. Y. – LI, J. L. et al.: Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*, 2013. 503. 535–538.
28. GODET, M. – L'HARIDON, R. et al.: TGEV corona virus ORF4 encodes a membrane protein that is incorporated into virions. *Virology*, 1992. 188. 666–675.
29. GONG, L. – LI, J. et al.: A New Bat-HKU2-like Coronavirus in Swine, China, 2017. *Emerg. Infect. Dis.*, 2017. 23.
30. GONZALEZ, J. M. – GOMEZ-PUERTAS, P.: A comparative sequence analysis to revise the current taxonomy of the family Coronaviridae. *Arch. Virol.*, 2003. 148. 2207–2235.
31. HE, X. – LAU, E. H. Y. et al.: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.*, preprint 2020
32. HOFFMANN, M. – KLEINE-WEBER, H. et al.: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020. 181. 271–280.
33. HUANG, C. – WANG, Y. et al.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020. 395. 497–506.
34. HURST, K. R. – KOETZNER, C. A. – MASTERS, P. S.: Identification of in vivo-interacting domains of the murine coronavirus nucleocapsid protein. *J. Virol.*, 2009. 83. 7221–7234.
35. IMAI, Y. – KUBA, K. et al.: Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 2005. 436. 112–116.
36. JIA, H.: Pulmonary Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) and Inflammatory Lung Disease. *Shock*, 2016. 46. 239–248.
37. KAJÁN, G. L. – DOSZPOLY, A. – TARJÁN, Z. L. – VIDOVSKY, M. Z. – PAPP, T.: Virus-host coevolution with a focus on animal and human DNA viruses. *J. Mol. Evol.*, 2020. 88. 41–56.
38. KARAMITROS, T. – PAPADOPOULOU, G. et al.: SARS-CoV-2 exhibits intra-host genomic plasticity and low-frequency polymorphic quasispecies. *bioRxiv*, 2020. Március

39. KATZELNICK, L. C. – GRESH, L. et al.: Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science*, 2017. 358. 929–932.
40. KISS I. – BÁLINT Á. – BELÁK S.: Az RNS-vírusok kvázispecies jellege és önszabályozó mechanizmusa; példák ezek gyakorlati jelentőségére. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2010. 132. 425–438.
41. KISS, I. – ROS, C. – KECSKEMÉTI, S. – TANYI, J. – KLINGEBORN, S. B. – BELÁK, S.: Observations on the quasispecies composition of three animal pathogenic RNA viruses. *Acta Vet Hung.*, 1999. 47. 471–480.
42. KUBA, K. – IMAI, Y. et al.: A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.*, 2005. 11. 875–879.
43. LAU, S. K. – WOO, P. C. et al.: Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 2005. 102. 14040–14045.
44. LEE, N. – HUI, D. et al.: A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N. Engl. J. Med.*, 2003. 348. 1986–1994.
45. LEE, S. – LEE, C.: Complete Genome Characterization of Korean Porcine Deltacoronavirus Strain KOR/KNU14-04/2014. *Genome Announc.*, 2014. 2. e01191–14.
46. LEI, J. – LI, J. et al.: CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020. 295. 18.
47. LI, Q. – GUAN, X. et al.: Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 2020. 382. 1199–1207.
48. LI, W. – MOORE, M. J. et al.: Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 2003. 426. 450–454.
49. LI, W. – SHI, Z. et al.: Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*, 2005. 310. 676–679.
50. LI, X. – ZAI, J. et al.: Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J. Med. Virol.*, 2020. Február
51. LI, Y. – ZHOU, W. et al.: Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol. Res.*, 2020. Április
52. LIU, B. – LI, M. et al.: Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19) -induced cytokine release syndrome (CRS)? *J. Autoimmunol.*, 2020. Április
53. LOMNICZI, B. – KENNEDY, I.: Genome of infectious bronchitis virus. *J. Virol.*, 1977. 24. 99–107.
54. LOMNICZI, B.: Biological properties of avian coronavirus RNA. *J. Gen. Virol.*, 1977. 36. 531–533.
55. LUO, P. – LIU, YI. et al.: Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J. Med. Virol.*, 2020. Április
56. MARTHALER, D. – RAYMOND, L. et al.: Rapid detection, complete genome sequencing, and phylogenetic analysis of porcine deltacoronavirus. *Emerg. Infect. Dis.*, 2014. 20. 1347–1350.
57. MEMISH, Z. A. – COTTEN, M. et al.: Human infection with MERS coronavirus after exposure to infected camels, Saudi Arabia, 2013. *Emerg. Infect. Dis.*, 2014. 20. 1012–1015.
58. MENNI, C. – VALDES, A. et al.: Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection. *medRxiv*. 2020 preprint
59. MEYER, B. – MÜLLER, M. A. et al.: Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, United Arab Emirates, 2003 and 2013. *Emerg. Infect. Dis.*, 2014. 20. 552–559.
60. MONTEIL, V. – KWON, H. et al.: Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 2020. Április
61. NEELAPU, S. S. – TUMMALA, S. et al.: Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2018. 15. 47–62.
62. NIETO-TORRES, J. L. – DEDIAGO, M. L. et al.: Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS. Pathog.*, 2014. 10. e1004077.
63. OKBA, M. A. N. – MÜLLER, M. A. et al.: SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. *medRxiv*, 2020 preprint
64. PAN, Y. – TIAN, X. et al.: Discovery of a novel swine enteric alphacoronavirus (SeACoV) in southern China. *Vet. Microbiol.*, 2017. 211. 15–21.
65. PATEL, A. B. – VERMA, A.: COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *J. Am. Med. Assoc.*, 2020. Március
66. PEDERSEN N. C.: An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis. *Vet. J.* 2014. 201. 123–32.
67. PEIRIS, J. S. – YUEN, K. Y. et al.: The severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2003. 349. 2431–2441.
68. PEIRIS, J. S. – CHU, C. M. et al.: Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*, 2003. 361. 1767–1672.
69. PETHERICK, A.: Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *Lancet*, 2020. 395. 1101–1102.
70. PROMPETCHARA, E. – KETLOY, C. – PALAGA, T.: Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 2020. 38. 1–9.
71. RABAAN, A. A. – AL-AHMED, S. H. et al.: SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez. Med.*, 2020. 28. 174–184.
72. REN, L. L. – WANG, Y. M. et al.: Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese Med. J.*, 2020 preprint
73. SAENG-CHUTO, K. – STOTT, C. J. et al.: Retrospective investigation and evolutionary analysis of a novel porcine deltacoronavirus strain detected in Thailand from 2008 to 2015. *Arch. Virol.*, 2017. 162. 2103–2108.
74. SALLIE, R.: Replicative homeostasis: a fundamental mechanism mediating selective viral replication and escape mutation. *Virol. J.*, 2005. 2. 10.
75. SALLIE, R.: Replicative homeostasis: a mechanism of viral persistence. *Med. Hypotheses*, 2004. 63. 515–23.
76. SHI, J. – WEN, Z. et al.: Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2, *Science*, 2020. Április
77. SNIJDER, E. J. – DECROLY, E. – ZIEBUHR, J.: The Nonstructural Proteins Directing Coronavirus RNA Synthesis and Processing. *Adv. Virus. Res.*, 2016. 96. 59–126.

78. SONG, D. – ZHOU, X. et al.: Newly Emerged Porcine Deltacoronavirus Associated With Diarrhoea in Swine in China: Identification, Prevalence and Full-Length Genome Sequence Analysis. *Transbound Emerg. Dis.*, 2015. 62. 575–580.
79. SUNGNAK, W. – HUANG, N. et al.: SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.*, 2020. Április
80. SZÁSZ, A. M. – NAGY, Á. – GYÖRFFY, B.: Conserved regions in the genome of the SARS-CoV-2: stable targets for treatment and vaccination. 2020 Közlésre beadva
81. TIAN, Y. – RONG, L. et al.: Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2020. 51. 843–851.
82. VAN BOHEEMEN, S. – DE GRAAF, M. et al.: Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *mBio.*, 2012. 3. e00473-12.
83. VENNEMA, H. – DE GROOT, R. J. et al.: Early death after feline infectious peritonitis virus challenge due to recombinant vaccinia virus immunization. *J. Virol.*, 1990. 64. 1407-1409.
84. WAN, Y. – SHANG, J. et al.: Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J. Virol.*, 2020. 94. e02015-19.
85. WANG, L. – BYRUM, B. – ZHANG, Y.: Detection and genetic characterization of deltacoronavirus in pigs, Ohio, USA, 2014. *Emerg. Infect. Dis.*, 2014. 20. 1227–1230.
86. WANG, L. F. – EATON, B. T.: Bats, civets and the emergence of SARS. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2007. 315. 325–344.
87. WANG, W. – TANG, J. – WEI, F.: Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J. Med. Virol.*, 2020. 92. 441–447.
88. WANG, Y. – DONG, C. et al.: Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*, 2020. Március
89. WOO, P. C. – HUANG, Y. et al.: Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses*, 2010. 2. 1804–1820.
90. WÖLFEL, R. – CORMAN, V. M. et al.: Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 2020. Április
91. WRAPP, D. – WANG, N. et al.: Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367. 1260–1263.
92. XU, Z. – SHI, L. et al.: Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.*, 2020. 8. 420–422.
93. YE, G. – PAN, Z. et al.: Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *J. Infect.*, 2020. 80. e14–e17.
94. YUEN, K. S. – YE, Z. W.: SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci.*, 2020. Március
95. ZAKI, A. M. – VAN BOHEEMEN, S. et al.: Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New Engl. J. Med.*, 2012. 367. 1814–1820.
96. ZHANG, H. – KANG, Z. et al.: Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*. 2020. Április
97. ZHANG, Q. – ZHANG, H. et al.: SARS-CoV-2 neutralizing serum antibodies in cats: a serological investigation. *bioRxiv*, 2020 preprint
98. ZHANG, T. – WU, Q. – ZHANG, Z.: Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr. Biol.*, 2020. 30. 1346–1351.
99. ZHANG, Y. – CHEN, C. et al.: Notes from the Field: Isolation of 2019-nCoV from a Stool Specimen of a Laboratory-Confirmed Case of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *China CDC Weekly*, 2020. 2. 123–124.
100. ZHANG, Y. – LI, J. et al.: Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. *Infect. Immun.*, 2004. 72. 4410–4415.
101. ZHOU, F. – YU, T. et al.: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020. 395. 1054–1062.
102. ZHOU, P. – YANG, X. L. et al.: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020. 579. 270–273.
103. ZHU, N. – ZHANG, D. et al.: A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.*, 2020. 382. 727–733.

Közlésre érk.: 2020. ápr. 29.

## Az európai macskaegészségügyi tanácsadó testület irányelvei a SARS-CoV-2 és a macskák kapcsolatáról

2020 áprilisában az ABCD (Advisory Board on Cat Diseases) új irányelveket adott ki a COVID-19 kórokozója, a SARS-CoV-2-vel kapcsolatban. Ebben megtalálhatók a tudományos közlemények alapján rendszeresen frissített beszámolók a vírus szerepéről a macskákban, az emberről és az emberre való terjedéséről, valamint a macskák befolyásáról a jelenlegi pandémaira.

„Először is szeretnénk hangsúlyozni, hogy jelenleg semmilyen bizonyíték nem található arra, hogy a macskák emberek tudnának fertőzni a SARS-CoV-2 vírussal,” jelentette ki MARGARET HOSIE, az ABCD elnöke, az összehasonlító virológia professzora (MRC – Glasgow-i Egyetem Víruskutató Központ, Egyesült Királyság). Emellett az irányelvekben olvashatunk a vírus természetéről, a macskákkal kapcsolatos legutóbbi kutatásokról, és a fertőzés gyakoriságáról bennük.

A praktizáló kollégák számára legfontosabb következtetések az irányelvekben foglaltak alapján:

- jelenleg nem áll rendelkezésre bizonyíték a vírus macskáról emberre való terjedéséről
- kerülni kell a macskákkal való érintkezést azokban a háztartásokban, ahol SARS-CoV-2-vel fertőzött (vagy COVID-19 tüneteit mutató) egyén lakik, mivel az emberről macskára történő vírusátvitelt már leírták
- szigorú higiéniai intézkedéseket kell követni abban az esetben, ha a beteg (COVID-19) tulajdonosnak továbbra is gondoskodnia kell a macskájáról
- abból a háztartásból, ahol jelen van a vírus, a macskákat tilos új otthonba vagy karanténba helyezni, kiengedni vagy magára hagyni
- a macskákat semmilyen körülmények között nem szabad fertőtleníteni
- jelenleg nem javasolt a macskák szűrővizsgálata

„Az irányelveket folyamatosan frissítjük, ahogy újabb adatok jelennek meg,” mondja Hosie professzor. „Az egyik legfőbb üzenetünk az, hogy az állattulajdonosok mindig ügyeljenek a higiéniára, és soha ne hagyják sorsukra a macskáikat.”

Az ABCD honlapján az irányelvek mellett található egy lista a gyakran feltett kérdésekről a COVID-19 és macskák kapcsán (<http://www.abcdcatsvets.org/common-questions-on-covid-19-and-cats/>).

### **Van-e kockázat, hogy SARS-Cov-2-pozitív ember megfertőzi a macskáját?**

A sajtóközlemény kiadásáig csak két macskáról (és két kutyáról, valamint egy tigrisről) bizonyosodott be, hogy megfertőződtek, miután kapcsolatba kerültek SARS-CoV-2-fertőzött emberekkel. Kerülni kell a macskákkal való szorosabb érintkezést azokban a háztartásokban,

ahol SARS-CoV-2-vel fertőzött (vagy COVID-19 tüneteit mutató) egyén lakik. A macskákat nem szabad új otthonba helyezni vagy szabadon engedni.

### **Van-e kockázat, hogy SARS-CoV-2-pozitív macska megfertőzi a tulajdonosát?**

Jelenleg nem áll rendelkezésre bizonyíték a vírus macskáról emberre való terjedéséről. Világszerte több mint 2 millió COVID-19 esetet jelentettek, a fő fertőzésátviteli út az emberről-emberre történő.

### **Mi a SARS-CoV-2-fertőzés klinikai tünetei macskákban?**

Kísérletes fertőzést követően a felső légutakban találtak fertőzőképes vírust, ennek megfelelően légzőszervi tünetek fordulhatnak elő, vagy szubklinikai lehet a fertőzés. Ebben a kísérletben a kölyökmacskák fogékonnyabbak voltak a vírusra, mint a fiatal felnőtt állatok, és fertőzőképes vírust sikerült izolálni a bélcsatornájukból, ellentétben a fiatal felnőttekkel.

A fertőződött tigrissel egy területen élő tigrisek és oroszlanok légzőszervi tüneteket mutattak. A Belgiumban március második felében azonosított SARS-CoV-2-vel fertőzött macska légzőszervi és emésztőszervi tüneteket mutatott, de nem bizonyítható, hogy ezek a tünetek a SARS-CoV-2-fertőzés következtében alakultak ki.

### **Mit tegyenek (az önkéntes karanténban lévő) SARS-CoV-2-pozitív emberek, ha macskájuk van?**

A szükséges minimumra kell szorítani a páciens és macskája közötti érintkezést, de a macskákat ebben az otthonban kell tartani. Javasolt, hogy valaki más, tünetmentes ember viselje gondját addig az állatnak.

### **Mit kell tenni, ha a macska gazdája kórházba kerül?**

Ha a beteg egyedül lakik vagy kórházba kerül, akkor egy barát vagy hozzátartozó kell, hogy a macska gondját viselje. A macskákat nem kell fertőtleníteni, csak a tárgyakat, viszont szigorú higiéniai intézkedéseket kell betartani (kézmosás az állattal való érintkezés után), és a közeli fizikális kontaktot kerülni (pl. arc nyalogatás, étellel való érintkezés, közös törülköző használat).

### **Milyen intézkedéseket kell a macskatulajdonosoknak betartani COVID-19 érintett területeken?**

Van rá esély, hogy a macska elkapja a gazdájától a vírust, de minimális a kockázat, ha az alapvető higiéniai intézkedéseket betartják: kerüljék a közeli érintkezést az állattal (pl. arc nyalogatása, étellel való érintkezés, közös törülközőhasználat), mossanak rendszeresen kezet vízzel és szappannal simogatás után, valamint rendszeresen tisztítsák az alomtálcát. Ez minimalizálja a vírusátvitelt (zoonózis) kockázatát.

**fordította: Dr. Szilasi Anna**



**The differential diagnosis of canine pododermatitis**

Literature review

M. Kovács<sup>1</sup>  
N. Tarpataki<sup>2\*</sup>1. Focus-Vet Kft.,  
H-1125 Budapest, Tündér utca 4/b.2. Állatorvostudományi Egyetem,  
Belgyógyászati Tanszék és Klinika  
Budapest

\*e-mail: Tarpataki.Noemi@univet.hu

**A pododermatitisek differenciáldiagnózisa kutyában**  
**Irodalmi összefoglaló****Kovács Mónika<sup>1</sup>, Tarpataki Noémi<sup>2\*</sup>****ÖSSZEFOGLALÁS**

A szerzők a legfrissebb szakirodalmat áttekintve mutatják be a pododermatitis általános jellemzőit, differenciáldiagnosztikai megközelítését, a pontos körjelzés alapjait, a klinikai vizsgálatok szempontjait és a pododermatitishez vezető különböző kórképeket. Ezen irodalmi összefoglaló számos pododermatitist okozó kórképet bemutat, amely segítheti a klinikus állatorvosokat a kutyák lábvégeit érintő különböző bőrbetegségek pontos diagnózisának a meghatározásában. A szerzők a kórképeket eredetük alapján csoportosítva tárgyalják és áttekintik az egyes megbetegedések klinikai tüneteit, a kimutatásához szükséges diagnosztikai tesztekét és a kórképek elkülönítő körjelzését.

**SUMMARY**

In the veterinary practice, canine pododermatitis is a common dermatological disorder, usually manifested by paw licking or lameness, with additional variable, non-specific clinical symptoms.

The authors describe the general characteristics, diagnostic approach to pododermatitis, the aspects of clinical examination, and the diagnostic tests needed to make an exact diagnosis based on recent literature. Skin disorders of the dog's paw are characterized by similar and overlapping clinical symptoms. As a result, the correct diagnosis cannot be made solely based on the symptoms. The lesions may be restricted to the feet only, but may also be part of a complex dermatological disease. Typical clinical symptoms of pododermatitis are alopecia, erythema, erosion, ulceration and nodule and/or fistulae formation, followed by serous-purulent discharge. This literature review presents a number of diseases causing pododermatitis, which can help the clinical veterinarians to recognize the different skin conditions affecting canine feet. The authors discuss the diseases by their etiological origin and give a detailed overview of the clinical symptoms of each disease, the diagnostic tests required for its detection, and their important differential diagnoses. It is important that we thoroughly investigate and identify the primary cause of pododermatitis, because it has a great role in the success of the treatment and in ascertaining the prognosis of the disease. A detailed discussion of the treatment of the diseases is not the main purpose of this literature review, therefore, there is no detailed discussion of treatment for each disease, however, the authors summarize the most important therapeutic procedures.

## A PODODERMATITIS FOGALMA ÉS HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐI

A pododermatitis az ujjak közötti bőr, ill. a lábvégek gyulladását és/vagy fertőzését jelenti. A pododermatitis kifejezés önmagában nem egy diagnózis, inkább egy bőrgyógyászati „reakciós mintázat” (18). Érintett lehet a folyamatban még a karom, a karomágy és a talppárna is.

**A pododermatitis az ujjak közötti bőr, ill. a lábvégek gyulladását jelenti**

**Fontos hajlamosító tényező a nedves környezet, a különféle allergiák, és a szőrtüszők sérülése**

Az ujjak közötti bőr hám- és irharétege jelentősen nem különbözik a test többi részétől. A bőr alatti kötőszövet (subcutis) rétege választja el a dorsalis és a ventralis bőr dermisét. A járulékos bőrképleteket, az összetett szőrtüszőket és a járulékos mirigyeket mindkét irharétegben megtalálhatjuk (9).

Számos pododermatitisre hajlamosító tényezőt felsorolhatunk, amelyek fontos szerepet játszanak a kórkép kialakulásában. Ilyen hajlamosító tényező például a földben lévő potenciális kórokozókkal történő érintkezés, a nedvesebb környezet, amely kedvez a mikrobiális szaporodásnak és csökkenti a bőr helyi védekezőképességét; a különféle allergénekkal való érintkezés és a szőrtüszőket érintő sérülés. Ez utóbbi hajlamosít a szőrtüszők repedésére, és a szőrtüszőkből kiszabaduló szabad keratin pedig idegentest típusú gyulladást okoz, majd másodlagosan felülfertőződik, amely folyamat hozzájárul a gyulladás fenntartásához (9). A talpi felület anatómiai alakulása miatt a széles, lapos mancsok ujjak közötti rése nagyobb traumának van kitéve, amely által dorsalisán nagyobb mértékben felhalmozódhatnak az idegentestek, a sár, a törmelék vagy a kavics esetleg növényi részek (1).

## A PODODERMATITISEK OKTANI SZEMPONTOK SZERINTI CSOPORTOSÍTÁSA

A pododermatitiseket a következőképpen csoportosíthatjuk a kiváltó okok alapján: fertőző (bakteriális, gombás, vírusos, parazitás), immunológiai (allergiás), autoimmun és egyéb immunmediált, genetikai és/vagy veleszületett, hormonális, metabolikus, környezeti, viselkedés eredetű és daganatos (8). A pododermatitis oktani csoportosításához tartozó kórképeket az 1. táblázatban tüntettük fel.

**1. TÁBLÁZAT.** A pododermatitis etiológiai szempontok szerinti csoportosítása (7)

**TABLE 1.** Classification of pododermatitis by aetiology

Bakteriális pododermatitis	<i>Staphylococcus</i> -fertőzés
	Gram-negatív bakteriális fertőzés
	<i>Mycobacterium</i> -fertőzés
Gombás pododermatitis	Dermatophytosis
	<i>Malassezia</i> -pododermatitis
	<i>Candida</i> -pododermatitis
	Sporotrichosis
	Phaeohiphomycosis
	Pythiosis
	Mycetoma ( <i>Pseudoallescheria boydii</i> )
	Cryptococcosis
	Blastomycosis
	Histoplasmosis
	Coccidioidomycosis
Protothecosis	
Vírusos pododermatitis	Szopornyica

Parazitás pododermatitis	Pododemodicosis
	<i>Sarcoptes</i> -atka
	Trombiculosis
	Kampósféreg okozta dermatitis
	<i>Pelodera strongyloides</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i> vagy <i>rhabditis</i> fertőzéshez kapcsolódó pododermatitis
	Leishmaniasis
Allergiás pododermatitis	Atópiás dermatitis
	Eleségallergia
	Kontakt dermatitis
Autoimmun pododermatitis	Pemphigus foliaceus, pemphigus vulgaris
	Szisztémás lupus erythematosus
	Cutaneus lupus erythematosus
	Lupoid onychodystrophia
	Vasculitis
	Hidegagglutinációs betegség
	Szerzett epidermolysis bullosa
	Bullosus lupus erythematosus
	Bullosus pemphigoid
	Vitiligo
Immun-mediált pododermatitis	„Gyógyszerkiütés” (Cutaneus drug reaction)
	Steril granuloma/pyogranuloma szindróma
	Vasculitis
Genodermatosis és veleszületett kórképek	Dermatomyositis
	Lethalis acrodermatitis angol bull terrierben
	Örökletes epidermolysis bullosa
	Halbőrbetegség (Ichthyosis)
	Orrtükör- és talppárna- (Naso-digital) hyperkeratosis
	Metacarpalis vagy metatarsalis fistula német juhász-kutyában
	A talppárna kollagén betegsége német juhászkutyában
	Örökítő vasculitis német juhászkutyában
	Vasculitis jack russel terrierben
	A lábvég öncsonkítása („Acral mutilációs szindróma vagy Pedal self-mutilation szindróma”)
	Hormonális eredetű pododermatitis
Hypothyreosis	
Metabolikus pododermatitis	Hepatocutan szindróma
	Calcinosis cutis vagy circumscripta
	Cink-reszponzív dermatosis
Környezeti pododermatitis	Intertrigo
	Idegen test vagy trauma
	Irritáló kontakt dermatitis
	Fagyás, égés
Viselkedés eredetű pododermatitis	A lábvég kinyalásával járó bőrgyulladás („Acral lick dermatitis” vagy „lick granuloma”)
Daganatos vagy daganatra emlékeztető pododermatitis	Multiplex papilloma
	Inverted karomágy-papilloma
	Laphámrák (karomágy)
	Faggyúmirigy-daganat
	Fibroma/fibrosarcoma
	Mastocytoma
	Histiocytoma
	Epitheliotop T-sejtes bőrlymphoma
Plasmocytoma	

**2. TÁBLÁZAT.** Egyes bőrbetegségekre hajlamos fajták felsorolása**TABLE 2.** List of breed predisposition to certain skin disease

Atópiás dermatitis	shar-peí, jack russel terrier, labrador retriever, francia bulldog, west highland white terrier, boxer, német juhászkutya
<i>Malassezia</i> -dermatitis	basset hound, beagle, tacskó, west highland white terrier, shar-peí, cavalier king charles spániel, jack russel terrier, angol szetter, német juhászkutya
Szörtüszőatkásság (Demodicosis)	straffordshire terrier, angol bulldog, mopsz, boston terrier, francia bulldog, west highland white terrier, shar-peí, óangol juhászkutya, berni pásztorkutya, weimari vizsla, dán dog, airdale terrier, alaszkaí malamut, afgán agár, dobermann
Dermatophytosis	yorkshire terrier, parson russel terrier, pekingi palotakutya
Steril granuloma/ pyogranuloma szindróma	collie, tacskó, doberman pincher, angol bulldog, weimari vizsla, dán dog, boxer, golden retriever
Veleszületett talppárna- hyperkeratosis	labrador retriever, golden retriever, ír terrier, kerry kék terrier, bordói dog
Pemphigus foliaceus	akita, csau csau, border collie, shar pei, cocker spániel, labrador retriever, tacskó
Cink-reszponzív dermatosis	szibériai husky, alaszkaí malamut, szamojéd
Laphámrák	skót terrier, pekingi palotakutya, boxer, uszkár, norvég elkhound, labrador retriever, standard uszkár, óriás schnauzer, tacskó, flandriai pásztorkutya
Melanoma	skót terrier, airedale terrier, boston terrier, cocker spániel, boxer, golden retriever, ír szetter, ír terrier, miniatűr schnauzer, doberman pinscher, csivava, csau csau

## A PODODERMATITIS DIAGNOSZTIKAI MEGKÖZELÍTÉSE

**A kórjelzés nagyon fontos eleme a részletes kórelőzmény**

A pododermatitisben szenvedő kutyák diagnosztikai vizsgálatának ki kell terjednie a részletes kórelőzmény összegyűjtésére és elemzésére, a mélyreható klinikai vizsgálatra és a megfelelő laboratóriumi vagy kiegészítő vizsgálatokra. Ezen felül néhány szerző algoritmusokat javasol a pododermatitis diagnózisának meghatározásához (1).

A diagnosztikai megközelítés első lépése a nacionale és a kórelőzmény felvétele, amely fontos szerepet játszik a betegségek körének szűkítésében. A következőkben ezeket a szempontokat tekintjük át. Egyes betegségek bizonyos kutyafajtákban halmozottan fordulnak elő (ld. 2. táblázat), így bizonyos kórképekre már a kutya fajtája is utalhat, azonban ez önmagában nem elég a diagnózis felállításához.

A kölyökkorú állatok nagyobb valószínűséggel – az immunrendszer nem megfelelő működését feltételező – parazitás (szörtüszőatkásság), gombás (dermatophytosis) vagy genetikai (halbőrbetegség/ichthyosis, dermatomyositis, epidermolysis bullosa) betegségben szenvedhetnek. A fiatal felnőtt korban jelentkező lábvéglváltozásoknál elsősorban az allergiás (atópiás dermatitis, eleségallergia), a parazitás (szörtüszőatkásság), az élesztőgombás (*Malassezia*-dermatitis) kórképeket, a bakteriális fertőzéseket (felületés és mély szörtüszőgyulladás; a baktériumok felületés túlszaporodása (BOG-szindróma – bacterial overgrowth szindróma) vagy a metabolikus (cink-reszponzív dermatosis) kórokokat vehetjük számításba. A középkorú kutyáknál elsősorban az allergiás,

**Figyelmet kell fordítani a kutya tartási körülményeire, életmódjára és a környezetére**

a parazitás, a fertőző kórképek között érdemes vizsgáldnunk, de a hormonális ill. az autoimmun dermatosisokat (pemphigus foliaceus) szintén figyelembe kell vennünk. Az idős korban lévő kutyák fogékonyabbak az autoimmun, a metabolikus (hepatocutan szindróma) és a daganatos (laphámrák, melanoma) háttérű pododermatitisekre (8).

A részletes kórelőzmény felvételekor figyelmet kell fordítani a kutya tartási körülményeire, életmódjára és a környezetére. A durva felületek (a vadászkutyaénál az egyeletlen, köves talajon való járás) és bizonyos anyagok (homok, kisebb kavics, sóder) felhalmozódása az ujjak közötti résben a bőr irritációját és mikrosérüléseit okozhatják (1). A rossz higiéniai állapot, a bélsárral szennyezett padozat, a parazitalárvák (*Pelodera*, *Strongyloides* fajok) bőrbe való migrációjához vezethet (1) és a nedves kennelekben való tartózkodás hajlamosít a dermatophytosis és candidiasis által okozott dermatitisre (8). A fekhelyek irritáló (pl. érdes, szálkás felszín) vagy allergén (pl. gyapjú, tollpárna) hatásait, valamint a közvetlen környezetben felhasznált különféle készítményeket (vegyyszerek, fertőtlenítőszer) is figyelembe kell venni, mivel a vegyi anyagokkal vagy a növényekkel való érintkezés a kontakt dermatitis kialakulásához vezethet (1). A vadon élő rágcsálókval való rendszeres érintkezés vadászat közben növeli a *Microsporum persicolor* fonalas gomba által okozott fertőzésének a kockázatát (8). Bármely stressztényező jelentős lehet azokban az esetekben, amikor a feltételezett pszichogén eredet számításba jöhet (1). Az egyes földrajzi régiókban eltöltött idő vagy tartózkodás a mély gombás fertőzés (pl. blastomycosis) vagy leishmaniasis lehetőségére utalhat. A kutya eleségének ismerete felhasználható a táplálék minőségének értékelésére és adott esetben a megfelelő eliminációs diéta meghatározására.

**Idült külsőhallójárat-gyulladás vagy visszatérő gyomor-bélrendszeri panaszok az atópiás dermatitisre utalhatnak**

A kórelőzményben szereplő idült külsőhallójárat-gyulladás vagy visszatérő gyomor-bélrendszeri panaszok az atópiás dermatitis lehetőségét sugallhatják. A fokozott vizeletürítés (polyuria) és a több víz ivása (polydipsia) vagy a gyomor-bélrendszeri tünetek (hányás, hasmenés, sárgaság) a hepatocutan szindróma gyanúját vethetik fel. A bőrelváltozások hirtelen fellépése néhány perc vagy óra alatt a külső tényezőkre, úgymint az égésre valamint az irritációs kontakt dermatitisre utalhatnak. Ha a bőrelváltozások néhány nappal az új állat érkezése után jelentkeznek, akkor a fertőző betegségeket kell leginkább számításba vennünk. Fontos lehet a szezonális előfordulása, különös tekintettel az immunmediált, az allergiás és a fertőző kórképekre, ugyanis nyáron vagy ősszel jelentkező viszkető pododermatitis háttérében állhat parazitás fertőzés (trombiculosis) vagy allergiás bőrgyulladás (pl. pollenallergia) is. A korábbi gyógykezelésre adott válaszból vagy annak hiányából szintén következtethetünk bizonyos betegségekre. Minden korábban adott gyógyszeres kezelés adagolását és hatékonyságát ellenőriznünk kell, pl. hatékonyak a glükokortikoidok atópiás dermatitisben, de súlyosbítja a tüneteket szőrtüszőatkátságban és dermatophytosisban. A helyileg alkalmazott készítményeket is gondosan felül kell vizsgálnunk, mivel ezek irritáló vagy allergiás dermatitist okozhatnak, amelyek fenntarthatják a pododermatitist. Az olajos készítmények macerációhoz, a samponok irritációhoz vezethetnek, a glükokortikoid készítmények súlyosbíthatják a bakteriális, gombás és parazitás fertőzéseket (8). Az esetleges iatrogén komponensekre is összpontosítani kell, mivel a kutya „kóros gyógyszerreakciói” (cutaneous drug reaction) a lábvégek elváltozásait is okozhatják. Ha a kórelőzmény és a klinikai tünetek azt sugallják, hogy „gyógyszer reakció” állhat a háttérben minden gyógyszert (antibiotikum, gyulladáscsökkentő és parazitaellenes készítmény) esetleges kiváltó oknak kell tekintenünk. A társállatok egészségi állapotára is rá kell kérdeznünk, ha felmerül a környezeti vagy a fertőző okok lehetősége (1).

Az általános klinikai vizsgálat elsősorban a hepatocutan szindrómával (hányás, hasmenés, sárgaság, polyuria, polydipsia), a leishmaniasissal (szemgyulladás,

**Meg kell határozni az érintett lábvégek számát, a viszketést, az elváltozások jellegét és eloszlását**

nyirokcsomó-duzzanat, ízületgyulladás, rossz kondíció, orrvérzés) és az autoimmun betegségekkel összefüggésbe hozható tünetek keresésére irányul. A daganatos elváltozások gyanújakor további megfelelő kiegészítő diagnosztikai vizsgálatokat kell végeznünk (8).

A bőrgyógyászati vizsgálatnak meg kell határoznia az érintett lábvégek számát, a pruritus meglétét vagy hiányát, a bőrelváltozások típusát és az eloszlásukat a lábvégeken és a test egyéb részein (8). Fontos a kialakult bőrtünetek súlyosságának, mélységének megállapítása is, ill. annak elbírálása, hogy a kialakult tünet mennyire fájdalmas, lehet-e pl. oka az esetleges sántaságnak. A klinikai tünetek kutyánként eltérőek lehetnek, sőt az egyes mancsok között is tapasztalhatunk eltérő bőrelváltozásokat. Az elváltozások jellegében vagy eloszlásában bekövetkező bármilyen változás szintén fontos, hiszen másodlagos változásokra többek között mikrobiális fertőzésre utalhat. A pododermatitis elváltozásainak klinikai megjelenése azonban ritkán teszi lehetővé a kiváltó ok megállapítását a kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok nélkül (1).

Egy mancs érintettségekor a fertőző ágensekre (dermatophytonok, *Demodex* spp., *Neotrombicula autumnalis* lárva) és a mechanikai (idegen test, trauma, égés) vagy a vegyszerek okozta sérülésekre gondolhatunk. Azonban nem hagyhatjuk figyelmen kívül a bakteriális szőrtüszőgyulladás, a steril gyulladós gennyes granuloma, a viselkedés zavarából adódó és a daganatos (laphámrák, fibroma) eredetű kórképeket sem. Több, vagy az összes lábvégre kiterjedő elváltozások esetében a parazitás (szőrtüszőatkásság, trombiculosis, *Pelodera*- vagy *Stongyloides*-dermatitis), a gombás (*Malassezia*-dermatitis, candidiasis), az allergiás (atópiás dermatitis, eleségallergia, kontakt dermatitis), az autoimmun (pemphigus foliaceus) vagy a metabolikus (cink-reszponzív dermatosis, hepatocutan szindróma) okokat érdemes figyelembe vennünk. A mancsok pruritusos formája fontos klinikai megjelenési forma, amely az allergiás, parazitás vagy hormonális hátterekkel és/vagy bakteriális, élesztőgombás felülfertőzéseknel, vagy ritka esetekben a viselkedés zavarainál, veleszületett vagy szerzett syringomyeliában fordul elő. A nem viszkető pododermatitisekkel ritkább esetekben találkozhatunk, amelynek lehetséges okai a dermatophytosis, a demodicosis, az autoimmun és a tumoros kórképek egy része (8)

### A PODODERMATITIS KÓRJELZÉSÉHEZ SZÜKSÉGES KIEGÉSZÍTŐ VIZSGÁLATOK

**A cytologia, a trichogramm- és a bőrkaparék-vizsgálat a leginkább javasolt kiegészítő módszerek**

A körelőzmény felvételét és a bőrgyógyászati vizsgálatot követően laboratóriumi vizsgálatokkal mutathatjuk ki a betegségek elsődleges és másodlagos okait. A cytologia, a trichogramm (szőrvizsgálat) és a bőrkaparék-vizsgálat javasolt a legtöbb esetben (6). A mancsok érzékenysége miatt a cytologiai vizsgálatot a celluxos mintavételi módszerrel érdemes elvégezni, azonban ennél a technikánál a nagyobb mértékű szennyeződés miatt a minták kiértékelése nehezebb. A lenyomati cytologia mintavétel során óvatosan kell eljárunk, mivel a tárgylemez szélével könnyen a lábvég bőrének sérülését okozhatunk. A trichogramm-vizsgálattal (szőrkitépés) és a mély bőrkaparékkal vizsgáljuk a demodex-atkák és egyéb paraziták (*sarcoptes*, *neotrombicula* lárva) jelenlétét mikroszkóp alatt. A negatív Wood-lámpás vizsgálat nem zárja ki a dermatophytosis lehetőségét, így a dermatophyta fajok kimutatása tenyésztéses vizsgálattal lehetséges (9). Mély pyodermában szenvedő betegek esetében, valamint a kezelésre nem reagáló idült esetekben a baktériumtenyésztést és érzékenységi vizsgálatot is minden esetben el kell végeztetnünk (6). A laboratóriumi vizsgálatok mellett a fertőzések kezelésével folytathatjuk a diagnosztikai lépésünket. A diagnózis felállításáig kerüljük a glükokortikoidok használatát. A pruritus enyhítése miatt fontos a *Malassezia* élesztőgomba és a bakteriális fertőzés helyi és szisztémás kezelése (9). Az eliminációs monodiétát és

**A diagnózis felállításáig kerüljük a glükokortikoidok használatát**

**A bőrbioptiás minták  
kórszövettani vizsgálata  
is lényeges eleme  
a kórjelzésnek**

a környezeti tényezők változtatását javasoljuk az eleségallergia és a kontakt dermatitis gyanúja esetén. Az atópiás dermatitis diagnózisát általában a kórtörténet, a klinikai tünetek (gyulladásos alopeciával, erythemával, változó mértékű pruritussal és másodlagos bakteriális és/vagy *Malassezia* élesztőgombás fertőzéssel járó pododermatitis) alapján és az egyéb vakaródzással járó betegségek kizárását követően (negatív laboratóriumi eredmények, sikertelen próba-kezelések) a Favrot-féle kritériumrendszer segítségével határozhatjuk meg. Az allergén-specifikus immunterápiába (ASIT) történő allergének kiválasztásához intradermális tesztet (IDT) és/vagy allergén-specifikus IgE szerológia tesztet végezhetünk. A kampósférges (*Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala*) okozta fertőzöttséget a bélsár cink-szulfát flotációs teszttel történő vizsgálatával állapíthatjuk meg. A bőrbioptiás minták kórszövettani vizsgálata lehetővé teszi a klinikai diagnózis megerősítését, a definitív diagnózis felállítását és felbecsülhetetlen értékűek a mögöttes etiológia azonosításában. A bőrbioptiás mintákból elvégezhető a baktériumok és gombák tenyésztéses vizsgálata is. A kórszövettani minták immunhisztokémiai festése lehetővé teszi az immunglobulinok (IgG, IgA vagy IgM) és komplement lerakódásának vizsgálatát az epidermisben vagy az alaphártyában pododermatitis esetén autoimmun hátterű betegségeknel. A terápiás válasz hiányában, atipikus megjelenés esetén, ill. endokrin vagy szisztémás betegség gyanúja esetén a megfelelő kiegészítő vizsgálatok magukban foglalhatják a hematológiai, biokémiai vizsgálatokat, vizeletvizsgálatot, dinamikus endokrin tesztet, és a képalkotó diagnosztikát. A meglévő eredmények alapján további specifikusabb diagnosztikai módszerek igénybe vétele válhat szükségessé, úgymint a speciális szövettani festési eljárások, a polimeráz láncreakció (PCR) vagy a tenyésztési technikák, hogy megerősítsék vagy kizárják az atipikus baktériumok (*Mycobacterium* spp.), a gombás (pl. *Prototheca* spp., *Sporothrix schenckii*) vagy a protooás fertőzések (leishmaniasis) meglétét (1).

### A PODODERMATITIS KLINIKAI MEGJELENÉSE

A pododermatitis bármely életkorban kialakulhat, bármilyen nemű és fajtájú kutya érintett lehet, de általában kan kutyákban és durva, rövidszőrű fajtákban, úgymint a boxerben, a bulldogban, a bullterrierben, a német rövidszőrű pointerekben, a dán dogban, a weimari vizslában, a labrador retrieverben, a masztiffban és a basset houndban gyakrabban fordul elő. A hosszú szőrű fajták közül hajlamosabb a pododermatitisre a német juhászkutya, a golden retriever, az ír szetter, valamint a pekingi palotakutya. A mellső végtagok gyakrabban érintettek, és az elváltozások kiterjedhetnek egy, vagy mind a négy végtagra is. Az érintett területen a bőr szőrhiányos (alopéciás), kipirult (erythemás), vizenyősen beszűrődött és felületese vagy mély hámszűrés (erózió, fekély), csomócskák (nodulus), fisztulák, véres hólyagok (haemorrhagiás bullák) kialakulását, majd savós-gennyes váladékozását figyelhetjük meg. Sokszor ezek a csomócskák, fekélyek terápia-rezisztensek, a későbbiekben a területükön hegeképződés alakulhat ki. A göbök, csomócskák legtöbbször puha, hullámzó tapintatúak, később az ujjak közötti bőrfelület megvastagodhat, lichenifikálódhat, pigmentálódhat. A pododermatitis gyakran fájdalmas, viszkető és a nyalás, rágás hajlamosít a szekunder mikrobiális fertőzésekre (a baktériumok és a *Malassezia* élesztőgomba túlszaporodásával járó szindrómára). Jellemző a mancsok szőrszálainak barnás elszíneződése és karomágyak gyulladása (paronychia). A környéki nyirokcsomók megnagyobbodhatnak, de egyéb szisztémás tünetek megjelenése ritka. A remissziós epizódokat gyakran kíséri a klinikai tüneteinek időszakos fellángolása. Még azokban az esetekben is, amelyek jelentős mértékben javulnak, a fennmaradó szövetkárosodás és a fibrózis gyakori következmények. Bár az esetek többségében csak a lágyszöveti képletek érintettek, ritkán csont- és/vagy ízületli érintettség is előfordulhat (14).

**Leggyakrabban  
rövidszőrű fajták kan  
egyedeiben jelentkezik**

**A mellső végtagok  
gyakrabban érintettek**

## PODODERMATITIS OKOZÓ KÓRKÉPEK BEMUTATÁSA

## FERTŐZŐ ÉS PARAZITÁS EREDETŰ KÓRKÉPEK

**Pododemodicosis**

A kutyák demodicosisa a szőrtüszőkben, kisebb számban a faggyúmirigyekben élő gazdaspecifikus *Demodex canis* és *D. injai* fajok által okozott bőrbetegség. Az érintett terület és a súlyosság szerint a demodicosis négy formáját különböztethetjük meg, úgymint a lokalizált, a generalizált, a pododemodicosis és a külső hallójárat ceruminosus gyulladása. A demodicosis minden olyan pododermatitises esetben fel kell vennünk a differenciáldiagnosztikai listánkra, amelynél akár szimmetrikus, akár csak egy mancsot érintő elváltozást tapasztalunk (7). Előfordulhat önállóan, csak a mancsok érintettsége vagy a generalizált forma részeként. A pododemodicosis kezdődhet fiatal vagy felnőtt korban és következménye lehet a generalizált demodicosis kezelésének is. A tünetek közé tartozik a karom környékén és az ujjak közötti területen az bőrpír, göböcske (papula), gennyes hólyag (pusztula), korpázás, pörkösödés, hyperpigmentáció, miteszter (comedo), „follicularis cast” képződés, molyrágta szőrhiány és a különböző mértékű duzzanat másodlagos mély bőrgennyesedéssel vagy anélkül (1., 2.a. és 2.b. ábra). Regionális nyirokcsomó-megnagyobbodás is előfordulhat (6).

**Pododemodicosis előfordulhat önállóan vagy a generalizált forma részeként**

**1. ÁBRA.** A generalizált demodicosis erythematos bőrgyulladásban megnyilvánuló formája, amely a mancsokat is érinti

**FIGURE 1.** Generalized demodicosis is a form of erythematous dermatitis, which also affects the paws



**2/A. ÁBRA.** Generalizált demodicosis egyik jellegzetes megjelenési formája a comedon képződés látható a mancsok ventrális felületén  
DR. PAULINA ANNA szívességéből

**FIGURE 2/A.** A characteristic form of generalized demodicosis is the formation of comedon on the ventral surface of the paws

**2/B. ÁBRA.** Mély furunculosis a generalizált demodicosis következményeként  
DR. PAULINA ANNA szívességéből

**FIGURE 2/B.** Deep furunculosis as a result of generalized demodicosis

**A szőrtüszőatkákat trichogramm-, bőrkaparék- vagy kórszövettani vizsgálattal lehet kimutatni**

A szőrtüszőatkákat trichogramm- vagy mélybőrkaparék-vizsgálattal mutathatjuk ki. A mancsok területéről a mintavétel nehéz és fájdalmas, ezért a megfelelő bőrkaparékvételehez a legtöbb esetben szedáció szükséges. Az idült és túlzott hegesedéssel járó esetekben, valamint egyes fajtáknál (shar-pei) a demodexaták kimutatásához bőrbioptizás mintavétel és kórszövettani vizsgálat szükséges, ami úgynevezett „interface” jellegű, a szőrtüsző falában kialakult gyulladást,



bőr-csomóképződéssel járó bőrgyulladást (nodularis dermatitist) és gennyes jellegű felületes vagy mély szőrtüszőgyulladást mutat (7). Főként a másodlagos bakteriális fertőzések okozta mancs viszkettség miatt tévesen atópiás bőrgyulladásnak diagnosztizálhatjuk (6). A kórelőzményben szerepelhet a mancsok nyalogatása számos súlyosan érintett területen, de pododemodocosisban a hosszú távú vagy intenzív viszketés nem jellemző, szemben az allergiás bőrgyulladásokkal. A klinikai munkák során gondolni kell rá, hogy azok a kutya, akik a pofán, lábon, hónaljon és az ágyéki területen mutatnak bőrelváltozásokat (különösen szőrhiányos bőrtünet esetén) nem minden esetben szenvednek allergiás bőrbetegségben (3). Azokban az esetekben, ahol a pododermatitis a szőrös bőrt érinti, elsőként a demodocistat kell kizárnunk (6). A felnőttkori formánál minden esetben keresnünk kell háttérbetegségeket, úgy mint a mellékvesekéreg kortizol-túltermelésével járó Cushing-szindrómát, a diabetes mellitust, a pajzsmirigy alulműködését (hypothyreosist), a tüzelést, belső élősködőket, daganatos elváltozásokat, glükokortikoid- vagy kemoterápiás kezelést (7).

### Bőrgennyesedés / Visszatérő bakteriális interdigitalis pododermatitis

**A visszatérő bakteriális interdigitalis pododermatitis leggyakrabban *S. pseudintermedius* alakítja ki**

A bőrgennyesedés gyakori oka a pododermatitiseknek, mivel legtöbb esetben másodlagos fertőzésként társul egy már jelen lévő kórképhez. Ebből adódóan a kiváltó ok azonosítása és kezelése nélkül a visszatérő jellege miatt egy frusztráló betegség az állatorvosi praxisban. A legtöbb esetben *Staphylococcus pseudintermedius* alakítja ki, de számos más Gram-pozitív és Gram-negatív bakteriális kórokozót is izolálhatunk. A klinikai tünetek a fertőzés mélységétől függően változnak. A felületes bőrgyulladás az ujjak közötti résekben bőrpír, vakaródzás, az ujjak közötti terület kinyalásának kialakulásához vezet. A gennyes hólyagokat, a göböket és a collaretteket általában ritkábban látjuk (6).

**3. ÁBRA.** Erythema és sűrű váladék felhalmozódás a ventralis interdigitalis résekben másodlagos Malassezia-pododermatitis következményeként atópiás bőrgyulladáshoz társulva

**FIGURE 3.** Erythema and ceruminous exudate accumulation in the ventral interdigital space associated with atopic dermatitis due to secondary Malassezia pododermatitis



**A Malassezia-dermatitis leggyakrabban atópiás bőrgyulladáshoz társul**

### Malassezia-dermatitis

A *Malassezia*-dermatitis gyakori oka a pododermatitisnek és a mancsok viszkettségének, amelyet a *Malassezia pachydermatis* túlszaporodása okoz, bár alkalmanként a fertőzésben más *Malassezia* fajok is részt vehetnek. A klinikai tünetek között szerepel a mancsok viszketése, bőrpír, pörkösödés, lichenifikáció, hyperpigmentáció, kellemetlen (avas zsír) szag és szőrhiány a dorsalis ujjak közötti résekben és a talpárnák között, továbbá a karmok mentén barna elszíneződéssel (3. ábra). A diagnózis citológiai vizsgálattal

támasztható alá. A *Malassezia*-dermatitis nem elsődleges betegség, másodlagosan, más bőrbetegségekhez, leggyakrabban az atópiás bőrgyulladáshoz társul. A fertőzés azonosítása és kezelése kulcsfontosságú szerepet játszik a viszketés csillapításában, továbbá az elsődleges kiváltó tényező azonosítása alapvető fontosságú a sikeres kezeléshez (5).

### Dermatophytosis

A dermatophytosis leggyakrabban a *Microsporum canis*, a *Trichophyton mentagrophytes* és a *Microsporum gypsum* fajok által okozott, spontán gyógyulásra képes felületes fertőző bőrbetegség. Kutyaiban általában a periférián (fejen, fülkagylón, orr hegyén, törzsön, lábvégeken, farkon) okoz klinikai tüneteket.

**A dermatophytosis szőrtüszőgyulladását okoz**

A dermatophyta-fertőzés tüneteire jellemző a fokális/multifokális eloszlású, körkörös, korpázó, bőrpírral járó szőrhiányos vagy töredezett szőrzetű foltok megjelenése pörkkel vagy anélkül (4. ábra). A dermatophytosis egyike a szőrtüszőgyulladását okozó kórképeknek, amelyre a gennyes hólyagok és az ún. „epidermalis collarete”-k megjelenése is jellemző. További ritka megjelenési formája lehet az onychomycosis, amelyre az alakjukat vesztett, töredezett vagy könnyen letörhető karmok jellemzőek megvastagodott, elszíneződött karomágyakkal gyulladás és fájdalom nélkül (13). A dermatophytosist a szőr és bőrkaparék minta tenyésztéses vizsgálatával állapíthatjuk meg, mivel a *Trichophyton* faj nem ad fluoreszcenciát vagy nem termel arthrosporákat a szőrszállakon, ezért ezekben az esetekben a Wood-lámpás és trichogramm-vizsgálat tévesen negatív eredményt adhat. A biopsziás minták kórszövetteni vizsgálata és a PAS-reakció, vagy a Grocott-festési technika alkalmazása szintén fontos diagnosztikai teszt lehet a kutya dermatophytosisának az igazolásában. A dermatophytosis könnyen összekeverhető más hasonló betegségekkel, pl. a szőrtüszőatkássággal, bőrgennyesedéssel vagy az atópiás bőrgyulladással (3).

**4. ÁBRA.** Dermatoftózisban szenvedő kutya mancsán súlyosan duzzadt karomágyak, alopécia, hiperkeratosis, az ujjak között seborrhoea és erythema

**FIGURE 4.** In dogs with dermatophytosis, severely swollen nailbed, alopecia, hyperkeratosis, seborrhoea and erythema on interdigital space



### Leishmaniasis

Az endémiás területen élő vagy onnan származó kutya körében gyakori és fontos fertőző betegség. A kórokozó ágens a *Leishmania* genusba tartozó egysejtű parazita a *Leishmania infantum*, amelyet a lepkeszűnyogok terjesztenek a mediterrán területeken, de vemhes szukákban a vertikális átvitelt és a vértranszfúzió útján való fertőződést is leírták. A leishmaniasis egy idült betegség hosszú lappangási idővel, a klinikai tünetek hónapokkal vagy évekkel a kezdeti fertőzést követően jelennek meg, és leggyakrabban nyirokcsomó-duzzanattal és a bőrelváltozások megjelenésével jár (12). Ugyanakkor változatos klinikai tüneteket mutathatunk ki a fizikai vizsgálat során, úgymint a sápadt nyálkahártya, lesóványodás, orrvérzés, rendellenes állású, túlnőtt, kanyarulatós karmok (onychogryphosis), szemelváltozások, sántaság, levertség és láz. A bőrelváltozások a leishmaniasis leggyakoribb klinikai megnyilvánulási formája, az érintett kutya 81–89%-nál megjelennek, valamint egyes esetekben ez a betegség egyetlen klinikai megjelenése. Ezeket az elváltozásokat *tipikus* (gyakori és/vagy jellegzetes a betegségre) és *atipikus* (kevésbé gyakori és/vagy az elváltozások hasonlóak más betegségekhez) csoportba sorolhatjuk. Tipikus elváltozások közé tartozik a kiterjedt hámlással és korpázással járó úgynevezett „exfoliatív” dermatitis (ezüstszerű, adherens korpázás a szemek körül, orron, törzsön, végtagokon), a fekélyes bőrgyulladás (csontos kiemelkedéseken főként a carpalis és tarsalis területeken), az onychogryphosis (lásd előbb) és az állandó göbös bőrgyulladás

**A leishmaniasis egy idült betegség, leggyakrabban nyirokcsomó-duzzanattal és bőrelváltozások megjelenésével jár**

– perzisztens papularis dermatitis – (a fülszél konkáv részén, szemhéjon, orron, ajakon, caudalis hastájékon). Atipikus elváltozás a fekélyes bőrgyulladás (pl. az orrháton vagy a planum nasale-n), a bőr-nyálkahártya átmenetek és egyéb területek csomóképződéssel járó bőrgyulladása – mucocutan nodularis dermatitis – (fejen, mellkason, végtagokon), a gennyes-hólyagos bőrgyulladás – pustularis dermatitis – (általában generalizáltan), a multifokális szőrhiány (ischaemiás dermatopathia következménye) és a naso-digitalis hyperkeratosis. Ezt a formát szürke, vastag és száraz korpázás jellemzi, amely erősen tapad az alatti fekvő bőrhöz, mélyen berepedezhet és különösen a talppárnákon fájdalmas. A leishmaniasis diagnózisnak felállítása összetett, amely során laboratóriumi tesztekkel (cytologiai, kórszövettani és/vagy PCR-vizsgálattal) mutatjuk ki a parazitát és minőségi vagy mennyiségi szerológia vizsgálattal ítélni lehet meg a gazdaszervezet fertőzöttségét és immunállapotát (17).

## IMMUNOLÓGIA / ALLERGIÁS PODODERMATITISEK

### Atópiás dermatitis

Kutyák atópiás dermatitise (canine atopic dermatitis – CAD) és eleségallergiája (food allergy – FA) gyakran a mancsok pruritusával jár. A CAD fiatal kutyák gyulladásos és viszkető allergiás bőrbetegsége, jellegzetes klinikai megjelenéssel és jól ismert fajtapredispozícióval (*ld. 2. táblázat*) (6). Az allergiás dermatitisben szenvedő kutyáknál általában a test egyéb területein is tapasztalunk bőrváltozásokat, ezért fontos az alapos fizikai vizsgálat elvégzése (7). A tünetek általában 6 hónapos és 3 éves kor között kezdődnek. A betegség kezdetekor a vezető klinikai tünet a bőrváltozások nélkül jelentkező viszketegség egy vagy több területre kiterjedően, beleértve a pofát, a füleket, a mancsokat, a végtagokat, az alsó testfelet, a gáttájékot. Fehér szőrű kutyáknál a nyáltól elszíneződött szőrzet látványos lehet (6). A dermatitis általában diffúz, és ventralisan a talppárnák közti bőrfelületet is érinti, a mellső végtagokon általában a hajlító felületek, a hátsó végtagokon a nyújtó felületek érintettek, továbbá a karomágy érintettsége (karomágygyulladás) is előfordulhat (7). A betegség előrehaladtával az önmarcangolás jelentős szőrhiányhoz vezethet, amelyet tévesen szőrtüszőatkásságnak diagnosztizálhatunk. Idült esetekben megjelenhet duzzanat, traumás hámhiány, másodlagos bőrgennyeseedés és *Malassezia* okozta dermatitis különösen az ujjközi résekben és a karomágyakban (*5. ábra*). A diagnózist a kórelőzmény, a klinikai tünetek és az egyéb vakaródzással járó bőrbetegségek kizárásával állíthatjuk fel, de eliminációs monodiétát és intradermalis vagy allergénspecifikus szerológiai tesztet kell végeznünk ahhoz, hogy a túlérzékenységi reakciót kiváltó allergéneket azonosíthassuk, azok elkerülése és/vagy az allergénspecifikus immunterápiában való felhasználásuk céljából (6).

**Az allergiás dermatitisben szenvedő kutyáknál általában a test egyéb területein is tapasztalunk bőrváltozásokat**

**5. ÁBRA.** Atópiás dermatitis következményeként kialakult pododermatitis

Az ábrákon a bőr szőrhiányos, kipirult, vizenyősen beszűrődött és felületes hámhiányokat is láthatunk

DR. SIKE NIKOLETT SZÍVESSÉGÉBŐL

**FIGURE 5.** Pododermatitis is a consequence of atopic dermatitis. The figures show dermatitis, such as alopecia, erythema, swollen paw and erosion



**A kontakt dermatitis egy késői típusú hiperszenzitivitási reakció következménye**

### **Kontaktallergia**

A kontaktallergia ritka oka a lábvég-dermatosisoknak. Bőrpír, göböcske, szőrhány és viszketegség tapasztalható a mancsok ventralis felületén (általában nem a talppárnákon) és a kontaktus módjától függően a dorsalis felületen is. Érintettek lehetnek a test egyéb részei is különösen azokban az esetben, amikor fekvés közben a kutya közvetlenül érintkezik az allergénnel. Ebből adódóan az alsó állkapocs ventralis felülete, a fark és a lágyéki terület különösen érintett területek. Az allergénnel szembeni szenzibilizációs időszak akár két év is lehet, így a környezet legújabb változásai nem szükségesek a diagnózis felállításához. A kontakt dermatitis egy késői típusú hiperszenzitivitási reakció, ezért a diagnózis meghatározásához – az embergyógyászatban használatos – 48 órás patch-teszt elvégzése lenne szükséges. Azonban a kutyabetegeink viselkedése az együttműködés hiányában ezt nem teszi lehetővé, ezért a diagnózist a kórelőzmény, a fizikális vizsgálat és az egyéb kórképek kizárásával állíthatjuk fel. Az érintett kutyákat két-három hétig elkülöníthetjük betonból vagy rozsdamentes acélból készült ketrecekben és az idő alatt a klinikai tünetek csökkenéséből következtethetünk a kontaktallergiára. A kiváltó allergén meghatározására a beteget elkülöníthetjük a ház különféle helyiségeiben vagy az udvarban. Végző esetben a viszketés kezelésére tüneti kezelést (pl. helyileg kortikoszteroidot) adhatunk, amennyiben az allergén meghatározása nem lehetséges (23).

### **Idült gyulladásos pododermatitisek**

Előfordulnak olyan esetek, amikor a megfelelő diagnosztikai eljárások ellenére a tényleges kiváltó ok meghatározása nem lehetséges. Az ilyen eseteket idiopatikus pododermatitisnek nevezzük, amelyek gyakran terápiarezisztensek. A bőrgyógyászok tapasztalata szerint a látszólag idiopathiás esetek gyakran multifaktorálisak és magukba foglalják a mancsok deformitását, a sérüléseket, az allergiás bőrgyulladásokat, az immunszuppressziót és a granulomaképződéssel járó mély bőrgennyesedés kialakulását. A tünetek között szerepel a fájdalmasság, a súlyt viselő szőrös bőrön megjelenő lágyszövetek duzzanata miatt, az ujjak közötti csomók kialakulása és a váladékozó fisztulák képződése. Alapos diagnosztikai munka szükséges és minden erőfeszítést meg kell tenni a betegséget előidéző tényezők azonosítására és a betegség gyógyszeres és sebészi kezelésére (6). Mivel ezekben az esetekben a baktériumok általában másodlagosan fertőzik a lábvégeket, hosszantartó antibakteriális gyógykezelést vagy bakteriális autogén vakcinát javasolhatunk (7). A fertőzések kezelése után egyes esetekben a glükokortikoidokkal vagy ciklosporinnal végzett gyulladáscsökkentő vagy immunmoduláló kezelés jelentős javulást eredményezhet. Részleges vagy teljes fúziós podoplasztikára és/vagy lézerterápiára lehet szükség azokban az esetekben, amelyek nem reagálnak a gyógyszeres kezelésre (6).

### **Mély pyoderma / mély pododermatitis / pedal furunculosis / interdigitalis pyogranuloma**

**A mély pododermatitis hátterében idegentest típusú pyogranulomatosus gyulladás áll**

A mély pododermatitis vagy ujjak közötti pyogranuloma hátterében egy immunmediált és/vagy idegentest típusú gyulladásos választ feltételezünk, amelyet a megrepedt falú szőrtüszőből, faggyúmirigyekből és panniculusból felszabadult keratin és triglicerid vált ki. Ritkán előforduló kórkép és a rövidszőrű kutya fajták hajlamosabbak rá. A kórkép egy gyulladásos folyamattal kezdődik, amelyet kiválthat mechanikai (idegentest), bakteriális, gombás, parazitás vagy allergiás háttér is. Az előbb felsorolt kórokok által kiváltott pododermatitishez állandó mikrotrauma társul, amely egy hosszan tartó mély szöveti gyulladást (cellulitist) alakít ki, amelyből majd kialakulhat a pyogranulomás gyulladás. Jellemző klinikai tünetek az ujjak között megjelenő kipirult göböcskék, tömött vagy hullámozó csomócskák, hólyagok egy vagy több mancsban (6. ábra).

**6. ÁBRA.** A lábvég mély bőrgennyesedése, amely dorsalisán és ventralisan nodulusképződésben és váladékozásban nyilvánul meg  
DR. SIKE NIKOLETT szívességéből  
(balról az 1. kép)

**FIGURE 6.** Interdigital furunculosis, which is manifested dorsally and ventrally by nodular formation and draining sinus



Ezek az elváltozások fájdalmasak, viszketőek, kifekélyesednek és savósan-gennyesen váladékoznak, majd idővel fibrotikussá válnak. Differenciáldiagnosztikai szempontból a következő kórképekre gondolhatunk: bakteriális pododermatitis, demodicosis, dermatophytosis, mély bakteriális/gombás fertőzés (cellulitis), autoimmun bőrbetegségek, daganatok. A diagnózis a kórelőzmény, a klinikai tünetek és az egyéb differenciáldiagnózisok kizárásával állítható fel. A vékonytű-aspirációval vett citológia mintánk eredménye egy (pyo)granulomás gyulladás baktériumok nélkül vagy baktériumokkal a másodlagos felülfertőződés miatt. A kórszövettani eredményünk multifokális, noduláris-diffúz (pyo)granulomás gyulladást mutat és a speciális festési eljárások (PAS-rekció, Ziel-Neelsen) negatív eredményt adnak vagy másodlagosan pozitívak. Ezekben az esetekben a mikrobiológia vizsgálatokhoz mélyről származó minta szükséges, amelyhez legalkalmasabb a bőrbioptátum tenyésztéses vizsgálata. Ennél a kórképnél a baktérium, esetleg mycobacterium és a gomba tenyésztése negatív eredménnyel zárul. A gyógykezelésnél elengedhetetlen a kiváltó tényező azonosítása például allergia, nedves környezet, szennyezett talaj, a rövidszőrűek esetén trauma, idegentest és a mikrobiológia eredmény alapján a megfelelő ideig adott szisztémás antibiotikumos kezelés. Sokszor élethosszig tartó kezelés szükséges és idült esetekben fibrózis kialakulására számíthatunk (20).

**Az idiopatikus lymphocytás-plasmasejtes pododermatitis egy idült, visszatérő, terápiarezisztens folyamat**

#### **Idiopatikus lymphocytás-plasmasejtes pododermatitis**

Az idiopatikus lymphocytás-plasmasejtes pododermatitis egy idült, visszatérő, terápiarezisztens folyamat. Azokban az esetekben gondoljunk erre a kórképre, ha a diagnosztikai munkák során kizártuk az ektoparazitás kórképeket, az elváltozások nem reagáltak a hosszú idejű antibiotikumos terápiára vagy az eliminációs diétára, az atópiás dermatitis kritériumaiknak sem felel meg, azonban jól reagál az immunszuppresszív terápiára (9). A kórképet a kórszövettani eredmények alapján nevezték el, bár egyes szerzők véleménye szerint ez valószínűleg inkább egy „reakciós mintázat”, mintsem egy meghatározott különálló klinikai entitás (6). A kórkép kórfejlődése napjainkban még ismeretlen, de a nagy számban jelenlévő lymphocyták és plasmasejtek immunaktivitást és antigénhatást sejtetnek a háttérben (1). Nincs bizonyíték arra, hogy egy szisztémás betegségre adott reakció vagy immunhiány állna a háttérben. Eddig kor, fajta vagy ivari predispozíciót nem állapítottak meg. Jellemző klinikai tünetei a szőrhiány, bőrpír, fájdalom, viszketés, bőrmegvastagodás, eróziók, fekélyek, fisztulák, amelyek egyesben a mancsok ventralis és dorsalis felületén is kialakulhatnak. Általában egy végtagon indul, de később több végtag is érintett lehet. Cytologiai vizsgálattal másodlagos fertőzéseket állapíthatunk meg, de önmagában az érzékenységi vizsgálat alapján választott, hosszú ideig adott antibiotikum kezelés nem eredményez klinikai javulást. Az idiopatikus lymphocytás-plasmasejtes pododermatitis

diagnózisát az egyéb kórképek kizárásával és az immunszuppresszív gyógykezelésre adott pozitív válaszreakció alapján állíthatjuk fel. A biopsziás mintavétel 3 héttel a megkezdett antibiotikum kezelést követően javasolt. A kórkép differenciáldiagnózisai közé tartoznak az allergiás bőrbetegségek, a parazitás (különös tekintettel a demodicosira) és egyéb fertőző bőrbetegségek (9).

**Kutyák lábvégének palmaris és plantaris felületén kialakuló interdigitalis comedók és follicularis ciszták (Canine interdigital palmar and plantar comedones and follicular cysts)**

A kórfejlődés, a klinikai és a kórszövettani elváltozások alapján leírták a kutyák visszatérő interdigitalis dermatitisének egy altípusát, amely másodlagosan mitesszerek és szőrtüszőciszták kialakulásával jár a palmaris és plantaris interdigitalis bőrben. A kórkép kialakulása a ventralis talpi felület szőrös bőr felszínét érintő külső traumával kezdődik, amely az epidermis és a szőrtüszők hyperkeratosisához vezet. A hámfelfajulással járó folyamatok szűkítik és eltömítik a szőrtüszők kijáratát, amely folyamat következtében a szőrtüsző tartalma felhalmozódik és a szőrtüszőkben ciszták képződnek. A kitágult ciszták megrepednek és az abból kiszabadult szőrtüszőtartalom (keratin) egy idegentest típusú gyulladást okoz, amely bakteriálisan fertőződhet. Ez az oka annak, hogy ez a betegség nem, vagy csak részlegesen reagál az antibiotikumos kezelésre. A felrepedt szőrtüszők váladéka összeolvadhat, és a dorsalis felületen megjelenő, sipolyjáratok kialakulásához vezethetnek. Legtöbbször rövid, durva szőrzetű kutyáknál jelentkezik, 3 éves kor előtt, és általában a mellső végtag 3/4 és 4/5 ujjközi területen, amelynek magyarázata, hogy a nagyobb testsúlyt viselő végtagok széles, lapos lábvégének 3/4 és 4/5 ujjak közötti területe nagyobb felületen érintkezik a talajjal. Ezeket a mitesszereket és szőrtüszőcisztákat a ventralis interdigitalis bőr több rétegéből kimutathatjuk. A follicularis ciszták időszakos repedése ismétlődő pyogranulomás dermatitishez és fisztulás epizódokhoz vezet. A pyogranulomás dermatitist a szabaddá vált keratinra adott gyulladást okozó reakció váltja ki. A folyamat a mancsok ventralis felületén indul a mitesszerek és a follicularis ciszták képződésével, és a fisztulák a dorsalis interdigitalis térbe vándorolnak, amelyek tévesen azt a látszatot keltik, hogy az elváltozások a dorsalis interdigitalis bőrben alakultak ki. A ventralis eredet felismerésének elmulasztása és a ciszták eltávolításának hiánya a kezelés gyakori sikertelenségéhez és a folyamat ismétlődéséhez vezet. A palmaris és a plantaris interdigitalis bőr klinikai vizsgálatakor szőrhiányt, mitesszereket és callus-szerű megvastagodásokat tapasztalunk (7. ábra). További alapos bőrgyógyászati vizsgálattal ki kell zárunk az egyéb kóroki (bakteriális, parazitás, élesztőgomba, dermatophyta-fertőzések, idegentestek, allergiás eredetű gyulladás) tényezőket és el kell végeznünk a megfelelő antibiotikumos próbakezelést, amelyeknek lehetővé kell tennie az interdigitalis ciszta szindrómával rendelkező kutyák felismerését. A palmaris vagy plantaris ventralis ujjak közötti bőr jellegzetes kórszövettani elváltozása a mérsékelt vagy súlyos hyperkeratosis, az epidermis és a folliculus infundibulum epitheliumának acanthosisa, a follicularis ciszta, a szőrtüsző vagy keratint tartalmazó járat és a mély szőrtüszőgyulladás. A felszabadult szőrtüszőtartalom granulomás gyulladást okozó reakcióval társul. Az idült elváltozással rendelkező kutyánál a szőrtüsző beágyazódhat a heges területekre. Ezen esetek kezelése frusztráló és egyedileg változó, de az elváltozások kezelésére a lézeres sebészeti technika a legsikeresebb, amely gyógyíthatja vagy javíthatja a bőrléziókat. Az interdigitális dermatitis számos oka gyógyszeresen vagy kevésbé invazív műtéti eljárásokkal kezelhető, így a lézerműtét előtt ki kell zárni azokat az okokat, amelyek nem a ventralisan fejlődő mitesszer és a szőrtüszőciszta-szindróma miatt alakulnak ki (4).

**A megrepedt szőrtüszőciszták szaruanyaga idegentest típusú gyulladást okoz**



**7. ÁBRA.** Kutyák lábvégeinek palmaris és plantaris felületén kialakuló interdigitalis comedók és follicularis ciszták  
A képen látható a szőrhiány, számos mitesszer és a callus-szerű megvastagodás (hyperkeratosis)  
DR. PAULINA ANNA szívességéből

**FIGURE 7.** Canine interdigital palmar and plantar comedones and follicular cysts  
The picture shows hair loss, comedons and callus-like thickening (hyperkeratosis)

## TALPPÁRNA-ELVÁLTOZÁSSAL JÁRÓ BETEGSÉGEK

### IMMUNMEDIÁLT KÓRKÉPEK

#### Gyógyszerkiütés, vagy gyógyszerre adott kóros reakció (Cutaneous drug reaction / Adverse reaction to drug)

A „gyógyszerkiütés” göböcskét, plakkokat, eróziókat és fekélyeket okozhat a lábvégeken, a talppárnákon és a talppárna széli részén

A „gyógyszerkiütés” göböcskét, plakkokat, eróziókat és fekélyeket okozhat a lábvégeken, a talppárnákon és a talppárna széli részén. Gyógyszerek, amelyekről beszámoltak, hogy ilyen reakciót idézhetnek elő, többek között a szulfonamidok, a béta-laktám antibiotikumok, egyes gombaellenes szerek (5-fluorocitozin) és antiparazitikumok (levamizol, moxidectin). A gyógyszeres kezelés felfüggesztése és a másodlagos fertőzés kezelése a bőrelváltozások javulását eredményezi (18).

#### Steril granuloma / pyogranuloma szindróma (SGPS)

A steril granuloma/pyogranuloma szindróma oka és kórfejlődése ismeretlen

Az idiopátikus steril granulomás/pyogranulomás nodularis vagy plakkképződéssel járó bőrelváltozás formájában megjelenő kórképet steril granuloma/pyogranuloma szindrómának (SGPS) nevezzük. A szindróma oka és kórfejlődése ismeretlen. A háttérben immunműködési zavart vagy az immunrendszer rendellenes érzékenységet feltételezzük, amelyet egy ismeretlen fertőző ágens antigénje válthat ki. Egy tanulmányban, a korábban SGPS-nek diagnosztizált 46 esetből 21 (46%) kutya bizonyult *Leishmania*-pozitívnak PCR- és immunhisztokémiai vizsgálatok során (2). A granulomákra jellemző a kórokozók és az idegentestek hiánya a kórszöveti vizsgálatok során, ill. a megfelelő terápiás válasz a szisztémás glükokortikoid- és ciklosporin-kezelésre, amelyből egy rendellenes gyulladásos histiocytás válaszreakcióra következtethetünk. Az elváltozás minden korú, fajtájú és ivarú kutyában megjelenhet, de a kórképre fogékonyabb kutyafajtákat a 2. táblázatban tüntettük fel. A SGPS jellegzetes klinikai megjelenési formája a tömött, fájdalommentes, nem viszkető göbök, plakkok és csomók.

Az elváltozások megjelenhetnek körfánk alakban, alopeciássá, fekélyessé válhatnak és másodlagosan fertőződhetnek. Általában multiplex eloszlást mutatnak és jellemzően a fejen (különösen az orr hegyén, a pofán, a szemek körül), a fülkagylón és a talppárnán fordulnak elő. A diagnózist a kór-előzmény, a fizikális vizsgálat, a baktériumtenyésztés és a bőr kórszövettani vizsgálatával állíthatjuk fel. Az elkülönítő kórjelzést a fertőző háttérű és a tumoros elváltozások képezik. A cytologiai vizsgálat pyogranulomás vagy granulomás gyulladást mutat kórokozó jelenléte nélkül. A tenyésztés (aerob, anaerob, mycobacterium, gomba) vizsgálatához aseptikus módon vett biop-tátum vizsgálata javasolt, amely SGPS esetén negatív eredményt mutat. Kórszövettani vizsgálattal nodularis vagy diffúz granulomás, akár pyogranulomás dermatitist láthatunk. Általában az elváltozás közepén nagyobb számban a neutrophil granulocyták, a periférián pedig a macrophagok infiltrációját tapasztalhatjuk. A speciális festési technikák negatív eredményeire alapozzuk a diagnózist, mivel a SGPS kritériuma a kórokozó ágensek hiánya. A diagnózist csak a negatív *Leishmania* PCR-eredményt követően szabad felállítani (16).

### AUTOIMMUN KÓRKÉPEK

#### ***Pemphigus foliaceus* (PF)**

*A pemphigus foliaceus az autoimmun bőrbetegségek között a leggyakoribb kórkép*

A pemphigus foliaceus egy ritka, de az autoimmun bőrbetegségek között a leggyakoribb kórkép, amelyet a desmosomális fehérjék (desmocollin-1) ellen termelődő autoantitestek sejtkapcsolatot károsító (acantholyticus) hatása eredményez, és amely subcornealis gennyes hólyagok kialakulásához vezet. A betegség jellemzően középkorú és idősebb kutyákat érint. Egyes fajták predisponáltak (ld. 2. táblázat) (19). A betegség érintheti az orrhátat, a pofát, a fülkagylókat és a talppárnákat, továbbá később az elváltozások generalizálódhatnak a has és a törzs területére is. A betegség jellegzetes klinikai tünetei a fejen szimmetrikusan képződő göböcskék és gennyes hólyagok, amelyek tartalma az erozív felszínre szárad és jellegzetes sárga pörköt eredményez. Alkalmanként a betegség a talppárnákra korlátozódik vagy először a talppárnákon kezdődik, amely fissura-, pörk-képződésben és hyperkeratosisban nyilvánul meg (8. ábra) (6). Pemphigus foliaceusban és pemphigus vulgarisban (PV) szenvedő kutyák mancsán a gyulladás és a pörkképződés főleg a talppárna-bőr átmenetnél gyakori (19). Az ujjak között is kialakulhat elváltozás, valamint a karomágygyulladás sem ritka. Az érintett terület sokszor fájdalmas, súlyosabb esetben gennyes váladék (zöldes-sárgás elszíneződés) fedi a talppárnák felületét (9. ábra), amelynek cytologia vizsgálata a PF vagy a PV diagnózisának felállításban fontos szerepet játszik. A jellegzetes tünetek utalnak a diagnózisra, de biztosan cytologiai, kórszövettani és immunhisztokémiai (desmocollin-1 ellen termelt IgG-ellenanyag kimutatása) vizsgálattal mondható ki a diagnózis. A cytologiai mintákban nagyszámú neutrophil és/vagy eosinophil granulocytákat és acantholytikus sejteket láthatunk másodlagos bakteriális fertőzéssel vagy anélkül (7). A kórszövettani minták intra-epidermalis vagy intrafollicularis acantholytikus pusztulákat tartalmaznak. A gennyes hólyagok leggyakrabban a *stratum corneumban*, *granulosumban* és a felső spinosus sejtrétegben találhatóak (19). A differenciáldiagnózisok közé tartozik – lábvégtünetek alapján – a hepatocutan szindróma, a cink-reszponzív dermatosis, a dermatophytosis és a cutan lymphoma (6).

A pemphigus vulgaris még sokkal ritkábban előforduló és súlyosabb formája a pemphigusoknak. Jellemzője a hólyagképződés, amely általában fekélyesedik. Az elváltozások gyakran a szájüregben, a hónalj, ágyék és lágyék területén, a mucocutan átmenetekenél (ajak, orrníálás, szemhéj, karomágy, genitáliák, anus) és a talppárnákon jelennek meg (19).





**8. ÁBRA.** *Pemphigus foliaceus* autoimmun kórképpel érintett kutya lábvége másodlagos pyodermával szövődve. Az ábrán látható a lábvég gyulladása (bőrpír, alopecia) és a fissura, pörkképződés és hyperkeratosis. DR. PAULINA ANNA szívességéből

**FIGURE 8.** Paw with autoimmune disease of pemphigus foliaceus with secondary pyoderma

The figures shows inflammation of the foot (erythema, alopecia) and fissure, crust formation and hyperkeratosis

**9. ÁBRA.** *Pemphigus foliaceus*ra jellemző a lábvégen megjelenő sárga pörkképződés a talppárna-bőr átmenetnél

DR. SIKE NIKOLETT szívességéből

**FIGURE 9.** *Pemphigus foliaceus* is characterized by the formation of yellow crust at the border of the haired skin and footpad



### Egyéb autoimmun betegségek

Egyéb autoimmun betegségek, amelyek jellemzően a talppárna fekélyesedésével járhatnak a lupus erythematosus, az erythema multiforme, a toxikus epidermalis necrolysis, a nyálkahártya pemphigoid, az epidermolysis bullosa és a vasculitis. Előfordulhatnak másodlagosan az alapokként szolgáló szisztémás betegség velejárójaként vagy „gyógyszerreakció” részeként és súlyos, életet veszélyeztető állapotot jelenthetnek (6).

### *Erythema multiforme (EM) és toxikus epidermalis necrolysis (TEN)*

Az EM és a TEN a gyógyszerkiütés két súlyos megjelenési formája (22). Az EM inkább egy klinikai szindróma, mintsem egy specifikus diagnózis és a sikeres kezelés érdekében a kiváltó tényező felismerése elengedhetetlen (11). Az EM klinikai tünete a kipirult lapos vagy kiemelkedő foltocska (macula), amelynek a középpontja feltisztul, a periféria felé terjed, összeolvad és gyűrű alakú vagy szerpiginózus mintákat képez, tapadó felszíni pörkkel, vagy anélkül. Az elváltozások a hónaljra, a lágyékon, a szájjüregben, a mucocutan átmenetekenél, a fülkagylón és a talppárnán jelenhetnek meg. A betegek lázasak, étvágytalanok és rossz általános állapotban vannak. A nem fekélyes, ép epidermis területéről vett bőrbioptátum vizsgálata szükséges a diagnózis felállításához. Kórszövettani vizsgálaton sejtdús ún. „interface dermatitist” és a keratinocyták elhalását (apoptozisát) találjuk (22). Ezekben az esetekben át kell gondolnunk a beteg gyógyszeres kezelését és vakcinázási protokollját, szem előtt tartva, hogy a gyógyszerek is kiválthatnak ilyen típusú bőrreakciókat, a korábban jól tolerált esetekben is (11). A TEN ritka, életet veszélyeztető fekélyes és vesiculobullosus betegsége a bőrnek, a nyálkahártyának és a szájjüregnek. Gyakori okozója az ártalmas gyógyszerreakció („adverse drug reaction”). Heveny lázas állapottal,

**Az erythema multiforme és a toxikus epidermalis necrolysis a gyógyszerkiütés két súlyos megjelenési formája**

levertséggel kezdődik, amelyet a test nagy területére kiterjedő bőrkiütések kísérnek. A kórszövettani vizsgálat az epidermis teljes rétegére kiterjedő necrosist, dermalisan minimális gyulladással sejtes infiltrációt és a dermis és epidermis szétválását mutatja subepidermalis hólyagocskákkal (22).

### Vasculitis

A vasculitis egy III. típusú (immunkomplex-lerakódással járó) túlérzékenységi reakció, amelynek különböző okai lehetnek, mivel számos antigéninger kiválthatja. Okozhatják gyógyszerek, vakcinák vagy fertőző (pl. kullancs terjesztette) ágensek (11). Legtöbbször a nyomásnak kitett felületeken, a végtagokon és a kiálló testrészekben (fülkagyló, farokhegy, talppárna, könyök, hereborék) láthatunk számos apró bevérzést (purpurát), hámhiányt, krátterszerű fekélyeket és vizenyős területeket. Jellemző elváltozások a talppárnákon centrálisan megjelenő krátterszerű fekélyek, a hyperkeratotikus plakkok, a leukoderma és a talppárnafelszín elvékonyodása. A karmokon pedig elfajulás és akár teljes karomleválás tünetei a jellemzőek (10). A diagnózis a klinikai megjelenés és korai elváltozások kórszövettani vizsgálattal állítható fel, amelyhez a mély biopsziás mintát az elváltozások marginális részéről javasolt venni (7). A kórszövettani elváltozásokra a szőrtüsző falának gyulladása, az endothelsejtek duzzadása, az érfal fibrinoid necrosisa, vérzés, hypoxia jelei (halvány kollagén, kifakult szőrtüszők és bőrfüggelékek) és ischemia (fekély, erózió, pörk epidermalisan) a jellemző (10). A háttérbetegségeket (gyógyszerek, ízeltlábúak csípése, paraziták, intracelluláris baktériumok, SLE, DLE stb.) érdemes keresni, bár az esetek felében idiopatikusan hárterűek (7).

### METABOLIKUS KÓRKÉPEK

#### *Hepatocutan szindróma / necrolytic migratory erythema / superficial necrolytic dermatitis / metabolic epidermal necrosis*

A hepatocutan szindróma középkorú és idős kutyák nem gyakori nekrotizáló dermatosisa, amely belgyógyászati betegségekhez kapcsolódik (6). A kutyákban legtöbbször idiopatikusan hepatocelluláris collapsushoz, cirrrosishoz, glukagon-termelő hasnyálmirigy-daganathoz, hyperglucagonaemiához, glukagon-szekretáló májmetastasisokhoz társul. Néhány esetben gyulladással járó májbetegség (idült aktív hepatitis) mellett is előfordul (7). A legtöbb esetben a bőrelváltozás az első tünet, amely a metabolikus eredetet sugallja. A jellegzetes bőrtünetek azelőtt megjelennek mielőtt a májváltozás a biokémia vizsgálat során nyilvánvalóvá válna (3). Feltételezzük, hogy sejtek éhezése (aminosavhiánya) vagy a tápanyagellátás egyensúlyzavara következtében fellépő keratinocyták károsodása vezet a bőrelváltozások kialakulásához (6). Először a talppárna/talppárna-bőr átmenet érintett, majd crusták, hyperkeratosis, fekély és fissura-képződés jellemző általában mind a négy lábvégen (10. ábra). Az interdigitalis bőrterületek és karomágyak is gyulladtak, pörkkel fedettek (7). A klinikai tünetek hasonlítanak a pemphigus foliaceushoz (3). A folyamat súlyosbodik és a talppárna repedezetté válik, amely fájdalommal és sántasággal jár. Ehhez társuló másodlagos fertőzések (*Staphylococcus*, *Malassezia*, alkalmanként *Candida* vagy dermatophyta) gyakoriak és tovább súlyosbítják a sántaságot vagy a viszketést. Egyéb bőrterületek, úgymint a pofa, a periorcularis, perianalis és perivulvaris területek, a herezacskó és a könyök-csánk nyomásnak kitett felületei is gyakran érintettek. Súlyos esetekben karomdystrophia vagy a karom leválása is előfordulhat (7). Gyakori az egyidejű levetség, étvágytalanság, súlyvesztés és diabetes mellitus (6). A diagnózis meghatározásában a máj ultrahangvizsgálata (a legtöbb esetben „svájci sajt” mintázatú), továbbá a bőr- és a májbiopsziák kórszövettani vizsgálata segít (7). A hepatocutan szindróma bőrelváltozásainak jellegzetes a kórszövettani megjelenése a francia zászlóra emlékeztető megjelenést ad az epidermisnek. Jellemző a felületes perivascularis-lichenoid dermatitis,

*A vasculitist immunkomplex-lerakódás nyomán kialakuló túlérzékenységi reakció okozza*

*A hepatocutan szindróma középkorú és idős kutyákban alakul ki ritkán és belgyógyászati betegségekhez kapcsolódik*

*Súlyos esetekben karomdystrophia vagy a karom leválása is előfordulhat*

a parakeratotikus hyperkeratosis („piros csík”), az epidermis középső részére (stratum granulosum és stratum spinosum) korlátozódó markáns intra- és intercelluláris ödéma („fehér csík”), és a hyperplasticus basalis sejtek („kék csík”), amely szövettanilag piros, fehér és kék színű sávként jelennek meg az epidermisben (18).

**10. ÁBRA.** Hepatocutan szindróma jellegzetes tüneteit mutatja az ábra, úgymint a pörk, a hyperkeratosis, a fekély és fissura-képződést

DR. PAULINA ANNA szívességéből

**FIGURE 10.** Hepatocutaneous syndrome characterized by crust, hyperkeratosis, ulcer and fissura



**A cink-reszponzív dermatosisra leginkább az északi kutyafajták hajlamosak**

### Cink-reszponzív dermatosis

A cink-reszponzív dermatosis egyik formájára hajlamosak az északi kutyafajták (szibéria husky, malamut, szamojéd), de más fajtákban (doberman pincher, dán dog) is előfordulhat és a klinikai tünetek bármely életkorban megjelenhetnek kiegyensúlyozott eseség etetése mellett is. A másik formája fiatal kutyákban jelenik meg, a nem teljes értékű eseség (elégtelen abszolút cinktartalom, nagy fitát- vagy kalcium-tartalom, ha gabona vagy szója alapú az eseség) etetésekor. A leggyakoribb aszimmetrikusan megjelenő klinikai tünetek a pörkösödés, szőrhiány, bőrpír, viszketegség, amelyek a szem és a száj körül, a lábvégeken vagy a carpuson, a talppárnán, a fülkagylón, az orrháton, perigenitálisan, a pofán, a hátulsi végtagon, a perianalis területen és a könyökön fordulnak elő (21). Általában az elváltozások enyhébb formában jelentkeznek a többi talppárnát érintő betegséghez viszonyítva, amely főként hyperkeratosisban nyilvánul meg. A diagnózis a bőrbioptátum kórszövettani vizsgálatával és a cink-kiegészítésre (2 mg/ttkg/nap cink-metionin vagy 5 mg/ttkg/nap cink-glukonát) adott pozitív terápiás válasz alapján állítható fel (7). A kórszövettani eredményekben a leggyakoribb elváltozás a parakeratózis (parakeratotikus hyperkeratosis), az orthokeratotikus hyperkeratosis, a follicularis parakeratosis, acanthosis, perivascularis, diffúz és/vagy perifollicularis gyulladós infiltráció (mononuclearis sejtes vagy lymphocytás-plasmasejtes) (21).

### GENODERMATOSISOK ÉS VELESZÜLETETT KÓRKÉPEK

#### **Veleszületett talppárna-hyperkeratosis és fissura-képződés**

A veleszületett talppárna-hyperkeratosis egy ritka genodermatosis, amely a 2. táblázatban feltüntetett kutyafajtákat érinti. A labrador retrieverben veleszületett orr-parakeratosisról is beszámoltak, amely az orrhát vastag hyperkeratosisát eredményezi a talppárnák érintettségével vagy anélkül (6). A keratinizációs zavar általában mind a négy végtag talppárnáját érinti. A talppárnákon a sűrű szarufelhalmozódás „bőrszarvakat” és megvastagodott kemény talppárnákat eredményez. A berepedezett, barázdált talppárnák fájdalmasak, és sántaságot okoznak. Számos kutyánál rendellenes a karmok görbülete. A talppárnákon ezek az elváltozások nagyon fiatal korban (4–6 hónaposan) megjelennek és élethosszig tartó kezelést igényelnek. A familiáris talppárna-hyperkeratosis további főbb jellemzője, hogy egyéb testrészek nem érintettek és szisztémás tünet sem alakul ki (3).

A kórszövettani vizsgálat megerősíti a diagnózist, amelyben közepes-súlyos epidermalis hyperplasiát láthatunk orthokeratoticus hyperkeratosissal (14).

### **Nodularis dermatofibrosis**

A nodularis dermatofibrosis szindróma egy ritka betegség, amely a német juhász, a boxer és keverék kutyafajtákban fordul elő. Ez a szindróma nodulusok megjelenésével jár a test számos területén, beleértve a lábvégeket is. A bőr-elváltozások kórszövettani vizsgálata a sűrű kollagénrost-hálózat véletlenszerűen elrendezett kötegeinek jelenlétét mutatja. Szövettani szempontból ezeket a bőrléziókat kollagén nodulusok vagy a nevi osztályába sorolhatjuk. Német juhászkutyában autoszomális domináns öröklési módról számoltak be. A legtöbb érintett német juhászkutyát egyidejűleg (cisztás) vese-adenocarcinomával is diagnosztizálják (18).

### **A lábvég öncsonkítása (ún. „Acral mutilációs szindróma”)**

Pszichogén és neurológiai betegségek is okozhatnak pododermatitist. Az acral mutilációs szindróma vagy acral lick mutiláció szindróma az angol springer spániel, a német rövidszőrű pointer és az angol pointer ritka betegsége. A szindróma szenzoros neuropathiával jár. A gerincvelő, a gerincvelő-gyökérterület, a ganglionok és a perifériás idegek rendellenességeiről számoltak be. A betegség valószínűleg autoszomális recesszív módon öröklődik. A klinikai tünetek általában az élet első néhány hónapjában alakulnak ki, amely a lábak súlyos nyakodásában és harapdálásában, majd a fájdalomérzet és a lábujjak hőmérséklet-érzékelésének az elvesztésében nyilvánul meg. A hátsó végtagok súlyosabb elváltozásokat mutatnak. Az érintett lábujjak duzzadtak és fekélyesek. A lábujjak öncsonkolása is előfordulhat. Kórszövettani vizsgálat során ezeknél a kutyáknál a gerincgyökben, a ganglionokban és a perifériás idegekben a myelinizált és nem myelinizált idegrostok degenerációját láthatjuk (18).

### **A talppárna leválása (ún. „Split paw pad disease”)**

A kórkép kórfejlődése napjainkban még ismeretlen, de a talppárna veleszületett elszarusodási rendellenességét feltételezzük, ami az epidermis elvékonyodását eredményezi, és a talppárnát érő mechanikai hatások az epidermis felületes és mély rétegének a szeparációjához, vezetnek. Az elváltozások fiatal felnőtt korban jelennek meg. A klinikai tünetek különbözőek, általában több lábvég, több talppárnája érintett. Egyes esetekben a meglehetősen széles alapú szeparáció hámlébeny-képződéséhez és az alapjától való felemelkedéséhez vezet. Ezt a formát el kell különítenünk a traumás hólyagképződésektől. Idült esetekben a talppárna felületének szerkezete megváltozik és a trauma összpontosulásának helyein fokális fekélyképződés valamint hyperkeratosis jelenik meg. Mindkét formánál az érintett egyedeknél sántaság tapasztalható az elváltozások helyén jelentkező különböző mértékű fájdalommal vagy pruritussal. A heveny lebeny- (hólyag-) képződéses formánál az elkülönítő kórjelzésnek tartalmaznia kell a traumás eredetet és az epidermolysis bullosa különböző formáit. Idült esetekben számos betegség okozhat talppárna-hyperkeratosist, ezért a pemphigus foliaceust, a gyógyszerreakciót és a vasculitist is figyelembe kell vennünk. Kórszövettani vizsgálattal különíthetjük el ezeket a kórképeket egymástól. A biopsziás mintákat az aktív elváltozás szélén kívüli szövetekből kell gyűjtenünk. Jellemző kórszövettani elváltozása a felületes dermis élénk eosinophil, koagulált megjelenése, amely hasonlít az égés okozta súlyos koagulációs necrosisra. Nem állnak rendelkezésünkre részletes adatok a megfelelő terápiás eljárásról. A felszínről kiemelkedő szöveteket és a hyperkeratotikus nyúlványokat reszekáljuk, majd a páciens állapotától függően fájdalomcsillapító kezelést alkalmazunk.

**Pszichogén és neurológiai betegségek is okozhatnak pododermatitist**

**A talppárna leválása veleszületett elszarusodási rendellenesség következménye**

A gyógyulási idő alatt védőkötéssel biztosíthatjuk a beteg kényelmét, és óvhatjuk meg a sebet a fertőzésektől. A légáteresztő védőcipők használata korlátozhatja a kiújulás gyakoriságát és súlyosságát (15).

### VISELKEDÉS ZAVARA

#### **A lábvégek idült nyalogatása (ún. „Acral lick dermatitis/granuloma”)**

Az acral lick dermatitis leggyakrabban a carpus vagy a tarsus területén fordul elő. Szokatlan esetekben ezek a kutyák megrághatják a végtagjaikat és bőrelváltozásokat okozhatnak. Acral lick dermatitis esetében fekélyeket és kiemelkedő, tömött kör vagy hosszúkás alakú megvastagodott határu elváltozásokat tapasztalhatunk. Ez a kórképet az anamnézis, fizikális vizsgálat és bőrbioptizás minta értékelésével diagnosztizálhatjuk. A kórelőzményben szerepelhet az unalom vagy valamilyen változás az otthoni környezetben, amely jellemző a pszichogén eredetű acral lick dermatitis esetén. Jellemzően egy vagy több, de nem az összes lábvég és/vagy végtag érintett (18).

**Az acral lick dermatitis leggyakrabban a carpus vagy a tarsus területén fordul elő**

### DAGANATOS KÓRKÉPEK

A három leggyakoribb daganattípus, amely érinti a lábvégeket és/vagy a karmokat, a melanoma, a laphámrák és a mastocytoma (18).

#### **Melanoma**

A melanoma általában idősebb korú (átlag életkor 9 év) kutyákban fordul elő. A melanoma kialakulására hajlamos fajákat ld. a 2. táblázatban. Megjelenése általában solitaer, amelyeket a fejen, a végtagokon, az ujjakon (beleértve akaromágyat), a herezacskón, az ajkakon és a törzsön találhatunk. Doberman pinchereknél és ír szettereknél azonban általában több melanoma jelenik meg egyszerre, szemben a tipikus solitaer eloszlással. A melanomák változó mértékben határolhatóak körül (jól vagy rosszul), alakjuk (kupola, plakk, polipoid) és szí-nük (szürke, barna, fekete) változatos, az átmérőjük 0,5-10 cm között változhat. Jellemző az elváltozások fekélyesedése (18).

**A melanoma általában idősebb korú kutyákban fordul elő**

#### **A karomágy laphámrákja (Squamous cell carcinoma, SCC)**

Az SCC általában idősebb korú kutyáknál fordul elő, de leírták már kölyökkutyákban is. Az SCC kifejlődésére hajlamos kutyafajtákat ld. a 2. táblázatban. A nap által indukált SCC-t gyakrabban állapították meg fehér vagy tarkafoltos („piebald”) szőrmintázatú és bőr színű fajtákban, úgymint a dalmatában, az amerikai staffordshire terrierben, a bull terrierben és a beagleben. Az SCC a törzsön, a végtagokon, az ujjakon, a herezacskón, az ajkakon, a végbélnyíláson és az orron okoz elváltozásokat. A szövetszaporulatok általában karfiolszerűek és fekélyesek (18). A karomágyak SCC-je általában solitaer, de főként a nagytestű, fekete szőrzetű kutyafajtáknál több ujjat is érinthet. A tünetek közé tartozik a sántaság, az ujjak (P3 ujjperc) duzzanata, a karom deformálódása vagy elvesztése, továbbá a karomlemez alól fekélyes szövet burjánzása. A röntgenfelvételek bizonyíthatják az ujjperc(ek) csontérintettségét (azaz az ujjcsontok feloldódását). Kezdeti szakaszban az elváltozás a karom pulpaállományára és a distalis 3. ujjpercre korlátozódik. Több ujjat érintő laphámrákok esetén az áttétes carcinoma differenciáldiagnosztikáját figyelembe kell venni. A karomágy SCC kezelése az érintett ujj amputációjával jár, amely általában teljes gyógyulást eredményez (3).

**A karomágyak laphámrákja általában solitaer, de főként a nagytestű, fekete szőrzetű kutyafajtáknál több ujjat is érinthet**

#### **Bőrlymphoma (Cutan epitheliotrop T-sejtes lymphoma, CETL)**

A kutyák epitheliotrop cutan T-sejtes lymphomája ritkán előforduló bőrtumor, amelyre jellemző a daganatos T-lymphocyták „vonzódása” az epidermishez és a bőr adnexalis képleteihez (5). A CETL idősebb kutyáknál (átlag életkor 9–11 év) fordul elő,

**A CETL késői fázisában más szervek érintettségét is megfigyelhetjük**

**11. ÁBRA.** A T-sejtes epitheliotrop bőrlymphománál szőrhiányt, kiemelkedő erythemás plakkokat és eróziót láthatunk  
DR. VAJDOVICH PÉTER szívességéből

**FIGURE 11.** Cutan epitheliotropic T-cell lymphoma with hair loss, prominent erythematous plaques and erosion



**12. ÁBRA.** Idiopátiás digitalis hyperkeratosisra jellemző a gyulladás nélkül kialakuló talppárnák széli részén megjelenő hyperkeratosisos túlnyúlások, a csőr- és fissura-képződés  
DR. SIKE NIKOLETT szívességéből

**FIGURE 12.** Idiopathic digitalis hyperkeratosis, characterized by hyperkeratosis in the margins of the non-inflammatory paw pads and fissure formation



és nincs fajta vagy ivari prediszpozíció (18). Kutyaéknál a CETL klinikai megjelenési formái (kiterjedt bőrpírral járó hámlás, korpázás -exfoliatív erythroderma-, plakk/csomócskák, szájnyalvakahártya fekélyesedése, muco-cutan forma) nagyon eltérőek lehetnek és számos bőrbetegséget utánozhatnak. A kórelőzményében általában szerepel az idült dermatitis és a mucocutan átmenet vagy a szájnyalvakahártya érintettsége. A betegség késői fázisában más szervek érintettségét is megfigyelhetjük (disszeminált leukaemiás forma). A CETL jellemző klinikai tünetei a korpázás, erythema, enyhén kiemelkedő erythemas plakkok, erózió, nodulus, hypopigmentatio, pörk, alopecia és pruritus (11. ábra). A tüneteket főként a törzs, a fej (ajak, szemhéjak, orrhát) és a talppárna területét érintik (5). A talppárnákon hyperkeratosiszt és fekélyképződést vagy depigmentációt tapasztalhatunk (18). Az elkülönítő kórjelzés során gondolnunk kell az allergodermatitisre, rühatkásságra, valamint immunmediált bőrbetegségekre. A diagnózis csak a bőr kórszövettani vizsgálatával állapítható meg. A betegség korai fázisában nehéz elkülöníteni a nem neoplasztikus lymphoid dermatosisoktól. CETL-re jellemző a bőr infiltrációja a daganatos lymphocytákkal, amelyeknek eltérő a hámsejtekhez való affinitása, az ún. epitheliotropizmusa. Megfigyelhetünk másodlagos elváltozásokat, úgymint a hyperkeratosiszt, spongiost, apoptosist, acanthosist vagy melanosist. A dermis a leukocytainfiltráció ellenére nem mutat fibrosist vagy neoangiogenesiszt, amely kísérő jelensége az idült lymphocytás dermatitisnek. A neoplasztikus lymphoid sejtek fenotípusának meghatározására immunhisztokémiai vizsgálatot is el kell végeztetnünk. A T-lymphocytá meg határozása CD3-markert alkalmazunk (5).

**Idiopátiás digitalis hyperkeratosis**  
Főleg idősebb kutyaéknál (de más korban is) és sokszor az orrhát hyperkeratosisával együtt jelenik meg. Néhány fajta például a cocker spániel hajlamosabb a betegségre. A kórkép jellegzetessége a talppárnák széli részén megjelenő hyperkeratosisos túlnyúlások, a csőr- és fissura-képződés (12. ábra). Amennyiben az előbb felsorolt elváltozásokhoz hypopigmentáció, erózió, ulceráció párosul, gondolnunk kell a súlyosabb kórképekre is, úgymint a szisztémás lupus erythematosusra, a pemphigus komplexre, a hepatocutan szindrómára és a cutan lymphomára. A diagnózis a kórelőzmény felvételével, a fizikális vizsgálattal és szükség esetén a bőrbioptizás minta hisztopatológiai vizsgálatával állítható fel. A szövettani eredmény epidermalis hyperplasiát mutat orthokeratotikus-parakeratotikus hyperkeratosisal (7).

## A PODODERMATITISEK GYÓGYKEZELÉSÉNEK RÖVID ÁTTEKINTÉSE

**A gyógykezelést minden esetben a kiváltó ok alapján kell meghatározni**

**A benzoil-peroxid nagyon jó fertőtlenítő és szőrtüszőtisztító hatású**

A gyógykezelést minden esetben a kiváltó ok alapján határozzuk meg, azonban számos kórkép kezelése összetett, és a késedelmes kezelés tovább súlyosbíthatja a kórképeket. Az idült mély pododermatitiszes esetekre jellemző a hegesedéssel történő gyógyulás, amely a kórokozókkal szemben kisebb ellenállású területként (*locus minoris resistentiae*) fokozott hajlamot mutat a későbbi megbetegedésekre.

A lábvégek helyi kezeléseikhez használhatunk antimikrobiális, keratolitikus, glükokortikoid vagy calcineurin-inhibítort tartalmazó (tacrolimus, pimecrolimus) készítményeket. A lokális antimikrobiális készítmények közül, amelyeket a furunculosisos esetekben naponta két alkalommal használhatunk, a fisztulaképződés csökkenéséig a klórhexidin, a mupirocin és az ezüst-szulfadiazin tartalmú készítmények a legalkalmasabbak. A keratolitikumok közül a benzoil-peroxid és a szulfur-szalicilsavas készítmények ajánlottak. A benzoil-peroxid nagyon jó fertőtlenítő és szőrtüszőtisztító hatású, azonban a szárító tulajdonsága miatt mellé hidratáló kezelést is alkalmaznunk kell. Ebből adódóan hosszabb távon törekedjünk a kevésbé bőrszáritó készítmények (szulfur-szalicilsavas) használatára. A helyi glükokortikoid- vagy immunszuppresszív kezelést immunmediált háttérű betegségeknel használhatjuk. A következőkben hatásosságuk csökkenő sorrendjében soroljuk fel a készítményeket: mometazon, betametazon, triamcinolon, prednisolon, hydrocortison. Az autoimmun betegségekben használhatunk 0,1% tacrolimus-tartalmú készítményt is.

Eleségallergia gyanúja esetén az eliminációs monodiétával, atópiás dermatitisben pedig az atópiás protokollal kezelhetjük az immunológia háttérű pododermatitiszes eseteinket. A szisztémás antibiotikumos kezelés ideje mély pododermatitis esetében a tenyésztés és az érzékenységi vizsgálat alapján minimum 8–12 hét, mivel a megfelelő antibiotikumot a tünetek enyhülése után még 2–4 hétig javasolt adni és még a gyógyulást követően is szükséges folytatni. A leggyakrabban izolált kórokozó a *Staphylococcus pseudintermedius*, amely kezelésére elsődlegesen cefalexin (25–30 mg/ttkg/ 12 óránként) antibiotikum adása javasolt, ha a mikrobiológiai vizsgálatok eredményei is ezt alátámasztják.

Szisztémás immunszuppresszáns kezelést csak a pontos diagnózis felállítása után végezzünk, amelyhez prednisolont vagy ciklosporint (5 mg/ttkg, naponta egyszer) használhatunk. További immunmoduláló kezelésként igénybe vehetjük a tetraciklin (vagy doxiciklin) és niacinamid (3 × 250 mg 10 ttkg alatt és 3 × 500 mg 10 ttkg felett) kombinációs terápiát, amely csökkentheti a kiújulás valószínűségét és segíthet csökkenteni a glükokortikoid adagját. Ritka esetekben, főleg az idült, fibrózissal járó esetekben kiegészítő terápiaként alkalmazhatunk pentoxifilint (20–30 mg/ttkg, naponta kétszer, háromszor). A sebészi lehetőségek közül alkalmazhatunk sebészi debridementet a terápiarezisztens gram-negatív pálcá baktériumok esetében, ill. lokalizált formáknál lehetséges a teljes sebészi kimetszés is. Az anatómiai deformitások és a gyógyszeres kezelésre rezisztens krónikus, fibrotizált, interdigitális pododermatitiszes esetek kezelésére végső megoldásként elvégezhető a talppárnák egyesítése („fusion-podoplasty”). A CO<sub>2</sub> lézerablációs kezeléssel a ventralis felszínen lévő szőrtüszőtiszták kezelésénél jó eredményeket értek el (3, 7, 9).

## IRODALOM

1. BREATHNACH, R. M. – FANNING, S. et al.: Canine pododermatitis and idiopathic disease. *Vet. J.*, 2008. 176. 146–157.
2. CORNEGLIANI, L. – CORONA, A. et al.: Identification by real-time PCR with SYBR Green of *Leishmania* spp. and *Serratia marcescens* in canine “sterile” cutaneous nodular lesions. *Vet. Dermatol.*, 2015. 26. 186–192.
3. DUCLOS, D.: Canine Pododermatitis. *Vet. Clin. Small Anim.*, 2013. 43. 57–87.
4. DUCLOS, D. – HARGIS, M. A. – HANLEY, W. P.: Pathogenesis of canine interdigital palmar and plantar comedones and follicular cysts, and their response to laser surgery. *Vet. Dermatol.*, 2008. 19. 134–141.
5. FONTAINE, J. – HEIMANN, M. – DAY, M. J.: Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review of 30 cases. *Vet. Dermatol.*, 2010. 21. 267–275.
6. FORSYTHE, P.: Canine Pododermatitis, *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*, The Dermatology Referral Service, Glasgow, Scotland, UK. 2015.
7. GRIFFIES, D. J.: American College of Veterinary Dermatology: Pododermatitis – Animal Dermatology Clinic Tustin. San Diego. Marina del Rey. Pasadena, CA Marietta, GA. Louisville, KY. Indianapolis, IN
8. GUAGUÉRE, É. – PRÉLAUD, P. – CRAIG, M.: A Practical Guide to Canine Dermatology: Diagnostic approach to pododermatitis, Merial. 1999. 42. 525–533.
9. HILTON, R.: Royal College of Veterinary Surgeons Certificate Holder in Veterinary Dermatology: PODODERMATITIS – a pattern based approach to diagnosis and treatment
10. INNERA, M.: Cutaneous vasculitis in small animals. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2013. 43. 113–134.
11. MARSELLA, R.: How I approach Canine pododermatitis. *Vet. Focus*, 2018. 28. 08–14.
12. MENYHÉRT Zs. – VIZI Zs. – SZILASI A.: Tüdő-leishmaniasis kutyában. Esetismertetés és irodalmi áttekintés. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2020. 142. 163–176.
13. MILLER, W. H. – GRIFFIN, C. E. – CAMPBELL, K. L.: Dermatophytosis: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology. 7th ed. St Louis: Elsevier. 2013. 234–235.
14. MILLER, W. H. – GRIFFIN, C. E. – CAMPBELL, K. L.: Pedal folliculitis and furunculosis: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology. 7th edition St Louis: Elsevier. 2013. 201–202.
15. MILLER W. H. – GRIFFIN C. E. – CAMPBELL K. L.: Split paw pad disease: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology. 7th ed. St Louis: Elsevier. 2013. 704.
16. MILLER, W. H. – GRIFFIN, C. E. – CAMPBELL, K. L.: Steril granuloma/pyogranuloma syndrome: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology. 7th ed. St Louis: Elsevier. 2013. 704–706.
17. ORDEIX, L. – ROURA, X.: Dermatological features of Canine Leishmaniasis. *Vet. Focus*, 2018. 28. 22–29.
18. REES, C.: Differential diagnoses for canine pododermatitis (Proceedings): CVC IN SAN DIEGO, Oct. 01. 2008.
19. ROSENKRANTZ, W. S.: Pemphigus: current therapy. *Vet. Dermatol.*, 2004. 15. 90–98.
20. TARPATAKI N.: Fejtörő problémák a mélységben (mély poderma, cellulitis, panniculitis): Vet Webinar 3. előadás
21. WHITE, D. S. – BOURDEAU, P. et al.: Zinc-responsive dermatosis in dog s: 41 cases and literature review. *Vet. Dermatol.*, 2001. 12. 101–109.
22. WHITE, D. P.: Cutaneous manifestations of systemic disease. *Vet. Focus*, 2018. 28. 30–37.
23. WHITE, D. S.: Review Pododermatitis: *Vet. Dermatol.*, 1989. 1. 1–18.

Közlésre érk.: 2019. szept. 30.



**Endotheliotropic  
herpesvirus of the elephants**

Literature review

**D. G. Horváth<sup>1</sup>**  
**E. Sós<sup>2</sup>**  
**L. Dénes<sup>1</sup>**  
**Á. Dán<sup>1</sup>**  
**I. Biksi<sup>1</sup>**  
**Gy. Balka<sup>1\*</sup>**

# Az elefántok endotheliotropikus herpeszvírusa

## Irodalmi összefoglaló

**Horváth Dávid Géza<sup>1</sup>, Sós Endre<sup>2</sup>, Dénes Lilla<sup>1</sup>, Dán Ádám<sup>1</sup>, Biksi Imre<sup>1</sup>, Balka Gyula<sup>1\*</sup>**

1. Állatorvostudományi Egyetem,  
Patológiai Tanszék  
H-1078 Budapest, István utca 2.

\*e-mail: balka.gyula@univet.hu

2. Fővárosi Állat- és Növénykert  
Budapest

VADON ÉLŐ ÁLLAT

### ÖSSZEFOGLALÓ

A szerzők irodalmi adatok és részben saját tapasztalataik alapján összefoglalják az elefántok endotheliotropikus herpeszvírusával (EEHV) kapcsolatos legfontosabb ismereteket. Az EEHV a vadon élő és fogságban tartott elefántokban egyaránt előforduló herpeszvírus, amely igen súlyos kórképet képes okozni, főleg fiatal ázsiai elefántokban. Áttekintést nyújtanak a vírus által okozott betegség történetéről, részletesen bemutatják a kórokozó jellegzetességét, előfordulását és járványtani sajátosságait. Ismertetik a fertőzés nyomán bizonyos esetekben kialakuló rendkívül súlyos, heveny, vérzéses jellegű megbetegedés kórfejlődését, ill. klinikumát. Ismertetik továbbá a kórjelzés és az elkülönítő kórjelzés legfontosabb szempontjait, valamint az időben felismert betegség esetén alkalmazandó kezelést, amivel az állatok kb. 1/3 megmenthető.

### SUMMARY

The authors want to summarize the current knowledge about the EEHV (elephant endotheliotropic herpesvirus) using the latest scientific literature and the first known Hungarian case. This herpesvirus group belongs to the newly described Proboscivirus genus within the Betaherpesvirinae subfamily that infects wild and captive elephants as well. Currently there are 7 known types of the virus, the most frequent is the EEHV1A subtype, that also appeared in Hungary. Despite of its worldwide of distribution, it usually causes an asymptomatic infection, while mainly in young asian elephants it can cause a very serious disease. The clinical course of the disease is very rapid with severe endothelial cell damage in the blood vessels leading to hemorrhages in various organs. With histopathology we can see the characteristic nuclear inclusion bodies in the endothelial cells which, according to some authors are pathognomonic. It is presently unknown what kind of predisposing factors lead to the severe illness, the virus is otherwise frequently detected in healthy African and Asian elephants. The African elephants are usually less severely affected. There are still gaps in the knowledge about the transmission and the pathogenesis in the scientific literature. The isolation, and passage of the virus on cell cultures are not successful yet, thus there are no vaccines available. However a one year old study reports that they could successfully multiply the virus in vitro up to 4 passages. The rapid identification of the virus is vital, still two-thirds of the affected calves die despite of the treatment. The EEHV affects around 20 percent of Asian elephant calves born in captivity and is responsible for two-thirds of all their deaths, so further research about the topic is strongly justified.

Az elefántok endotheliotropikus herpeszvírusa (EEHV) egy viszonylag régóta ismert, széles körben elterjedt, de sporadikusan halálos megbetegedést előidéző képes elefánt-herpeszvírus (18). Az első, dokumentált, a vírusfertőzés nyomán bekövetkezett elhullás egy ázsiai elefántot érintett a washingtoni állatkertben 1995-ben, noha már a 80-as évektől kezdődően azonosítottak elefántmintákban herpeszvírusokra utaló struktúrákat, ill. már a 70-es években is észleltek ilyen jellegű vírusok következtében kialakult körülírt bőrelváltozásokat vad, afrikai elefántokban (25). Herpeszvírus-partikulák legelső azonosítása elektronmikroszkóppal afrikai elefánt tüdőgócaiból szintén ezekben az években történt (19). 1990-ben METZLER és mtsai 21, fogságban tartott ázsiai elefántot vizsgáltak szerológiailag, és mind a 21 pozitív volt 3 szarvasmarha-herpeszvírusra (BHV1, 2, 4) specifikus antitest valamelyikére (20). A titerek alacsonyok voltak, tehát feltételezhetően ezekkel a vírusokkal rokon, addig még nem azonosított vírus okozta keresztreakcióról volt szó. 1999-ben RICHMAN és mtsai a klinikum és kórbonctan szempontjából számos gyanús esetet dolgoztak fel újra (25). Főként a májból, a szívizomból és a nyelvből származó szövetek elektronmikroszkópos és PCR-vizsgálatával igazolták, hogy egy új herpeszvírus által előidézett betegségről van szó. 1995 óta több mint 50 esetet regisztráltak Európában és Észak-Amerikában, az ázsiai eseteket is beleszámítva pedig ez már meghaladja a 100-at (18).

**Az EEHV egy széles körben elterjedt, esetenként halálos megbetegedést okozó vírus**

**A súlyos, vérzéses kórforma leginkább a fiatal ázsiai elefántokat érinti**

A vírusfertőzés nyomán kialakult megbetegedés leggyakrabban fiatal (2–8 éves), fogságban született ázsiai elefántokat érint, de vannak dokumentált esetek idősebb állatokról, vadon élő állatokról. Esetenként afrikai elefántok is súlyosan megbetegedhetnek, de náluk általában enyhe lefolyású a betegség (3). A kórképet egyesek az emberi bárányhimlőhöz hasonlítják, a vérérkárosodás és a fiatal kor, mint hajlamosító tényező miatt (22). Észak-Amerikában összesítették az eseteket, és azt találták, hogy az 1962 és 2007 között fogságban, élve született 78 ázsiai elefántból 20-ról bizonyított, hogy ez a kórokozó pusztította el, további 5 pedig meggyógyult a kezelés nyomán. Az érintett állatok az esetek felében 1 és 4 év közöttiek voltak (2). A tapasztalatok alapján leginkább a 2–3 éves korosztály érintett, a még szopó állatok viszonylag védettek a maternális ellenanyagoknak köszönhetően, így a kritikus időszak a választás környéke és hajlamosító tényező lehet a mesterséges nevelés is.

## KÓROKTAN

Jelenleg az EEHV-t a *Betaherpesvirinae* alcsaládba sorolják (bár sokak szerint célszerűbb lenne az új *Deltaherpesvirinae* alcsaládba) (7, 26, 27, 39), ezen belül pedig – molekuláris és filogenetikai vizsgálatok eredményei alapján – az alcsalád egy ősi csoportjának tekintett *Proboscivirus* genusba (7). A külön genus evolúciós magyarázata az, hogy a ma élő elefántok ősei a többi méhlepényes emlősétől körülbelül 100 millió éve váltak külön, és herpeszvírusaik velük együtt, párhuzamosan fejlődtek. Az EEHV külön típusokra kb. 10–35 millió éve vált szét, jóval azelőtt, hogy a mamutok, vagy az afrikai/ázsiai elefántok különváltak volna, ami hozzávetőlegesen 7 millió évvel ezelőtt történt. Érdekesként megemlíthető, hogy az EEHV1 az első leírt *Betaherpesvirus*, amely timidin-kináz génnel rendelkezik (8).

Elefántban eddig összesen 13 herpeszvírust írtak le. Ebből 7 tartozik az EEHV-csoportba: EEHV1A, 1B, 2, 3, 4, 5, 6 és 7. Ezek közül mindegyik okozhat súlyos, halálos kimenetelű vérzéses betegséget, de az esetek többségéért az 1A szubtypust teszik felelőssé (5). A további elefánt-herpeszvírusok egészséges ázsiai és afrikai elefántok szem- és genitális váladékából kimutatott Gamma-herpeszvírusok, amelyek csak távolabbi rokonai az EEHV-knek, és nincs közük az általuk okozott betegséghez sem (17).

**Elefántban eddig összesen 13 herpeszvírust írtak le, ebből 7 tartozik az EEHV-csoportba**

**A leggyakoribb és legpatogénebb változat az EEHV1-es, amelynek A és B szubtípusa van**

**Az állatok nagy része valószínűleg endémiásan fertőzött és látens formában hordozza a vírust**

A leggyakoribb és egyben legjelentősebb megbetegítő képességű változat az EEHV1-es, amelynek 2 szubtípusa van (EEHV1A és 1B). A legújabb vizsgálatok a 3-as típust is erősen patogénnek tekintik, amelynek a genetikai távolsága az EEHV1-hez és EEHV2-höz legalább kétszer akkora (25,4–34,2%), mint az azok között megfigyelhető különbség (10). Esetenként azonban akár a legpatogénebb formát is ki lehet mutatni tünetmentes, leginkább felnőtt állatok ormány- és egyéb váladékából (11). Egészséges, felnőtt afrikai elefántok tüdejéből, lépéből a vírus több altípusát is kimutatták már egyszerre (38). A vadon élő és a fogságban tartott elefántpopuláció valószínűleg endémiásan fertőzött és látens formában hordozza a vírust, ill. fiatal korban, enyhe formában veszeli át a fertőzést (37). Egy korábbi tanulmányban 36 olyan állatot vizsgáltak a gB-burokfehérje elleni ellenanyagok jelenlétére, amelyet PCR-módszerrel már vizsgáltak. Ez alapján 25 pozitív állatból 19 volt szerológiai áthangelő (6). Egy Indiában végzett felmérésben tünetmentes ázsiai elefántok ormányváladékát vizsgálták kvantitatív, valós idejű PCR-rel, és az állatok 35%-ából (16/46) legalább 1, az ázsiai fajra jellemző vírusváltozat kimutatható volt (34).

Felmerül, hogy esetleg az adott vírussal szemben hiányos maternális és protektív immunitás is lehet hajlamosító tényező, mint a kézzel nevelt állatok esetében (a vadonban az ilyen állat elpusztul), vagy hogy a mostani elefántok genetikailag már sokkal változatosabbak, mint őseik és ez vezethet a betegség kialakulásához (18). Annyi bizonyosnak látszik, hogy az EEHV egyik elefántfajra nézve sem tekinthető obligát kórokozónak, de mindkettőben megtalálható és esetenként meg is betegíti azokat. A vírust sokáig nem sikerült izolálni, még primer, elefántplacenta eredetű endothelsejt-tenyészetben sem (39). Egy nemrégiben megjelent közlemény azonban leírja, hogy rövid ideig – 28 napig (4 passzázs erejéig) – sikerült szaporítani a vírust *in vitro*, elefánt-fibroblast és fertőzött elefántból származó PBMC-k (perifériás vérben lévő mononukleáris sejtek) közös tenyészetén, ún. ko-kultúráján, amit fertőzött állatból származó nyelvminta homogenizátumával oltottak be (23).

## ELŐFORDULÁS ÉS JÁRVÁNYTAN

**A fertőzés nyomán kialakult súlyos megbetegedés a fogságban született ázsiaielefánt-borjak elhullásának kb. 2/3-áért felelős**

A fertőzés nyomán kialakult súlyos megbetegedés az Észak-Amerikában és Európában, fogságban született ázsiaielefánt-borjak nagyjából 20%-át érinti és az elhullásuk körülbelül 2/3-áért felelős (2). Elefánton kívüli előfordulása nem ismert, az eddigi adatok alapján úgy tűnik, hogy a 2, 3, 6, és 7-es típusnak az afrikai, a többinek az ázsiai elefánt a természetes gazdája, a 3-as esetében pedig bizonyított a fajok közti átmenet (18). (Herpeszvírusos betegség lévén nem lenne szokatlan, hogy a fertőzés a rezervoárfajban tünetmentes, míg más fajban súlyos megbetegedést okoz, ahogyan az Aujeszky-féle betegség vagy a roncsoló orrhurut esetében is megfigyelhető.)

Valószínűsíthető, hogy a többi herpeszvírushoz hasonlóan gyenge a vírus környezeti hatásokkal szembeni ellenálló képessége, így a közvetett terjedési útvonalaknak a szerepe nem lényeges (2). Az a korábbi elmélet, miszerint ázsiai és afrikai, valamint a vadon és fogságban született ázsiai elefántok közötti hosszabb távú érintkezés korlátozása megelőzheti a fertőzést (27), mára már helytelennek bizonyult. Észak-amerikai tanulmányok a létesítmények közti terjedést kizárták, úgy hogy erősen valószínűsíthető, hogy az ázsiai elefántok többsége (sokan úgy vélik, hogy az összes elefánt) fiatal korától kezdve vírushordozó. Tovább erősíti ezt a feltételezést, hogy sok beteg borjú biztosan nem érintkezett afrikai elefánttal, hisz korábban úgy vélték, hogy ettől a fajtól ered a fertőzés (ez az elképzelés is biztosan megdőlt mára). A mesterséges termékenyítés valószínűleg szintén nem játszik szerepet a terjedésben, mivel bizonyított, hogy egyetlen bikától vagy tehéntől származó több utód eltérő időpontokban pusztult el más-más törzsektől,

**Valószínűsíthető, hogy az ázsiai elefántok többsége fiatal korától kezdve vírushordozó**

és amikor 2 borjú egyszerre betegedett meg vagy pusztult el ugyanabban a létesítményben, akkor azt mindig ugyanaz a vírustörzs okozta (28). Nem zárható ki azonban a hüvelytornácon időnként kifehélyesedő göbök révén, ill. a transzplacentáris úton való terjedés (27). Mivel kimutatták a vírust tünetmentes állatok nemi, kötőhártya-, valamint szájüregi váladékaiból, felmerül ezek fertőzőesztérszítő szerepe is (11).

A vírus terjedésének eddig nem tisztázott részleteit fedheti fel egy nemrégiben megjelent tanulmány (15). Ebben a herpeszvírusokban igen konzervatív gB burokkfehérjéje ellen termeltettek nyúlban poliklonális ellenanyagokat. A gB-nek, valamint a gH-nak és a gL-nek fontos szerepe van a membránfúzióban és a sejtbe jutásban is, így a fertőzőképesség egyik meghatározó tényezője *in vivo* és *in vitro* egyaránt. Az ellenanyagokkal végzett immunfluoreszcenciás eljárással vizsgálták a szövettropizmust, a sejtropizmust és a lehetséges terjedési útvonalakat. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a közvetlen érintkezés mellett a nyál, a bélsár és az ormány váladéka lehetnek a lehetséges terjesztő közegek (15).

*A vírus feltehetőleg a nyál, a bélsár és az ormány váladéka útján terjed*

## KÓRFEJLŐDÉS

A kórfejlődés lehetséges részleteinek tisztázásában is új eredményekre mutatott rá az előbb említett közlemény (15). A poliklonális anti-gB ellenanyagokkal végzett IF- és IHC-vizsgálatokkal a vírust nagy számban találták meg a perifériás vér mononukleáris sejtjeiben, az úgynevezett PBMC-kben. Valószínűleg a primer fertőzést követően ezen sejteken keresztül valósul meg a viraemia, leginkább az ázsiai elefántban. Emellett nagy vírusmennyiség volt kimutatható a tápcsatorna hámsajtjeiben, főleg a gyomorban és a bélrendszerben. Ez nagyban valószínűsíti a vírus emésztőrendszeri váladékokkal, ill. bélsárral való lehetséges terjedését bár ilyen irányú vizsgálatokat még nem végeztek. Megtalálták a vírust a nyálmirigyben – ahol valószínűleg a primer replikáció zajlik –, ami miatt feltehetően a nyál is fertőzési forrás, ill. a *per os* fertőződést valószínűsíti. A látencia helyét ezen vizsgálat nem tudta beazonosítani, de a többi Betaherpesvírushoz hasonlóan ez leginkább a nyálmirigyekben és a lymphoreticularis szövetekben történhet. A nyálmirigy a legvalószínűbb helye a primer replikációnak és a látenciának is.

Nagyvonalakban a kórfejlődés ezek alapján a következő: a vírus bejut és elszaporodik a nyálmirigyekben, majd a PBMC-khez kötötten viraemiát okoz. A viraemia alatt a szérumamiloid-A (SAA) akut fázis-fehérje szintje jelentősen megemelkedik, aminek a kórjelzés szempontjából van jelentősége (33). A vírus a véráram útján eljut a célsejtekhez, ahol a másodlagos replikáció zajlik. Ezek főleg az ereket bélelő endothelsejtek, amiről a kórokozó a nevét is kapta, valamint a tápcsatorna hámsajtjei. Ennek megfelelően alakulnak ki a betegségre jellemző tünetek és kórbonctani elváltozások. Egy tanulmány szerint a klinikai tünetek megjelenése előtt már akár 28 nappal is kimutatható a vérben a vírus-DNS, ami aztán megjelenik az ormányváladékban is (35).

Egy elefánt egyszerre több EEHV-törzsszel is fertőzött lehet, egy tünetmentes állat ormányváladékában lévő vírus-DNS pedig egy már lezajlott és a látenciából aktiválódott fertőzésre is utalhat (35). Hogy ezek miben befolyásolják egymást és a betegség többi részletét, az további kutatásokat igényel. A kórokozó emberre való terjedését, továbbá, hogy a különböző EEHV-típusokkal való fertőzés eredményez-e keresztimmunitást a genus többi tagjával szemben, semmilyen vizsgálat nem igazolta eddig.

## KLINIKUM

A kórokozó tehát mind az ázsiai mind az afrikai elefántokat megbetegítheti, de súlyos tünetek általában csak az előbbiben jelentkeznek. A legsúlyosabb kórforma a többnyire fiatal ázsiai elefántokat érintő heveny vérzéses megbetegedés,

*A nyálmirigy a legvalószínűbb helye a primer replikációnak és a látenciának is*

*A viraemia során eljut a célsejtekbe, az ereket bélelő endothelsejtekbe és a tápcsatorna hámsajtjeibe*

*A legsúlyosabb kórforma a többnyire fiatal ázsiai elefántokat érintő heveny vérzéses megbetegedés*

**A vérzései  
jelleg a kiterjedt  
endothel-károsodás  
következménye**

**A becsült elhullási  
arány 80–85%**

ami a viraemiát követő szisztémás endothelkárosodásnak tudható be. Ennek nyomán a vérárvadás intrinsic útjának aktiválódása révén disszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC) alakul ki, ill. számos létfontosságú szerv súlyosan károsodik, mint pl. a szív és a máj (22). A kapillárisok fala tehát a vírusreplikáció következtében károsodik, vérzések, következményes vérvesztés, érgyulladás, ill. ischaemiás infarktuszok alakulnak ki, amelyek, ha a szívizomzatban is jelentkeznek, az állat szívelégtelenség miatti sokkban elpusztul (15). A heveny vérzései forma van, hogy már 24 óra alatt, de általában 5–7 napon belül az állat halálával jár. A becsült elhullási arány 80–85% (12). Sokszor csak általános levertség látható, jellemzőek lehetnek a szájüreg fekélyei/vérzései, egyesek merev ízületekkel való járást figyeltek meg, később vizenyő látható a fejen/nyakon. Idősebb ázsiai elefántokban leírtak a vírushoz köthető, helyi nyálkahártya-elváltozásokat a szájüregben és a hüvelyben súlyosabb tünetek kialakulása nélkül (29).

Afrikai elefántokban a kórkép általában enyhébb lefolyással zajlik, fiatal állatokban, rózsaszínes göbök kialakulásával a fej és a törzs bőrében, valamint tünetmentes, felnőtt állatok boncolása során körülírt lymphoid sejtproliferáció eredményeként kialakuló kis fehér góccal a tüdőben (1). A bőrben ezek az elváltozások papillomaszerű növedékek formájában jelentkeznek, amelyek később ki is fekélyesedhetnek (13). Lymphoid növedékek előfordulhatnak továbbá a hüvelytornácon is (36).

Az ázsiai elefántokra jellemző heveny kórforma esetén a beteg állatok leverték, étvágytalanok, a szívverésük szapora, nyálkahártyáik sápadtak, nyelvük cyanotikussá válik (a hegyén kezdődik, majd végigterjed rajta), szájüregükben fekélyek alakulnak ki, fejük, ormányuk, nyakuk és mellső lábaik vizenyősek lesznek. Szaporodásbiológiai zavarok, továbbá uraemia, thrombocytopenia és lymphopenia is felléphet, ezen kívül megfigyeltek sántaságot, kólikás tüneteket és hasmenést is (18). Láz szintén kísérheti, de nem minden esetben (32). A vérben a thrombocyták és a monocyták erőteljes csökkenését a kórjelzés szempontjából igen hasznos és specifikus tényezőnek találták, és rendszeresen mérik is a fertőzés korai felderítésére (a javasolt heti vérvétel esetén jóval a klinikai tünetek megjelenése előtt felveti a gyanút) vagy a klinikailag beteg állatok kórlefordulásának monitorozására (18).

**1. ÁBRA.** Kifejezett vérzések a szív endocardiuma alatt

**FIGURE 1.** Severe haemorrhages under the endocardium

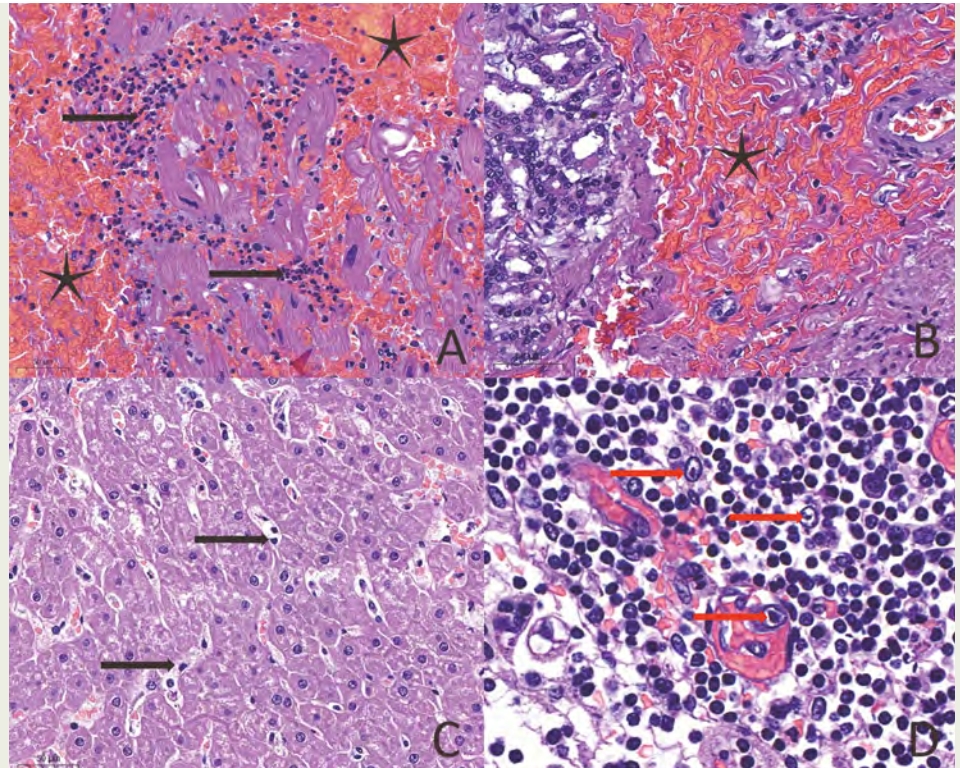


## KÓRBONCTAN

A kórbonctani képet hasvízkór, zsigeri vizenyő, testszerte pontszerű és nagyobb kiterjedésű vérzések (különösen kifejezettek az endo- és epicardium alatt, valamint diffúzan a myocardiumban) jellemzik (1. ábra). Folyadékfelhalmozódás figyelhető meg a szívburokban, vérzések a bél üregében és fekélyek a nyálkahártyákon (főleg a szájüreg, a gége és a vastagbél esetében).

A 3-as típusnál ezen túlmenően súlyos vesevelő-vérzés is megfigyelhető. A belső szervek megnagyobbodnak, a nyirokcsomók megduzzadnak (10).

A kórszövettani elváltozások igen változatosak lehetnek: az erek körül vérzések, vizenyő, endothelsejt-hyperthrophia vagy -elhalás, az erek falának fibrinoid elfajulása, thrombosis és lympho-histiocytás érgyulladás figyelhető meg (27). Nemcsak a kapillárisok, hanem a nagyobb erek endothelrétege is érintett lehet, főleg a lépburok, a vesevelő, a retina és a szívárványhártya artériái esetében. Sejtmagzárványokat a kapilláris-endothelsejtekben mindenhol (2. ábra), de leginkább a májsinusoidok falában, a szívben és a nyelvben találhatunk, ezekben a szervekben a legnagyobb ugyanis a vírusszám (30, 31).



**2. ÁBRA.** **A:** A jobb szívfülcében az izomrostok között kiterjedt vérzés (csillagok), ill. neutrophil granulocytás beszűrődés látható (nyilak); **B:** A gyomorfalban kiterjedt vérzés látható (csillag); **C:** A májban bővérűség és májsejtduzzanat, ill. Kupffer-sejt hypertrophia (nyilak) látható; **D:** A nyirokcsomóban friss vérzés, továbbá egy duzzadt endothelsejt és a vérzés körüli gyulladásosejtek magjában zárványszerű képletek láthatók (piros nyilak)

H.-E.; A, B, C: 200×, D: 400×

**FIGURE 2. A:** Marked bleeding between the muscle fibres of the right auricle (asterisks), and neutrophil granulocytic infiltration (arrows); **B:** Severe bleeding in the gastric wall (asterisk); **C:** Hyperaemia, liver cell swelling and Kupffer cell hypertrophy (arrows) in the liver; **D:** Fresh bleeding can be seen in the substance of the lymph node, inclusion bodies are visible in the nucleus of a swollen endothelial cell as well as in the nuclei of the perifocal lymphoid cells (red arrows)

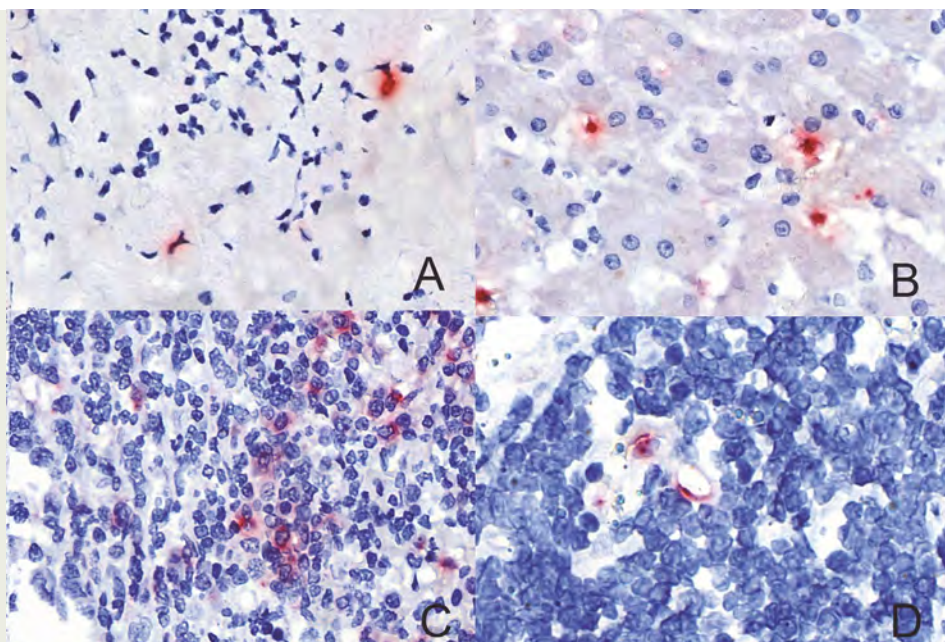
A zárványok Cowdry-A típusúak, amelyek egyesek szerint kórjelző értékűek (27), a kórkép korábbi neve, az EIBD (Elephant Inclusion Body Disease) is innen ered. A 3-as típusnál viszonylag nagy sűrűségben vannak zárványok a vesevelő nagyobb artériáiban is (10). Testszerte, többek között a váz- és a szívizomzatban, a tápcsatorna, a bélfordor és bőr alatti kötőszövet zsírszövetében, valamint a máj és

**Az elhullott állatokban  
testszerte vérezések  
láthatók**

a mellékvesék területén találhatunk kisebb neutrophil granulocytá aggregátumokat a vérezésekkel és a megnövekedett áteresztőképességgel összefüggésben (22). A nyirokcsomókban esetenként enyhe erythrocytaphagia és hemosiderosis látható a velő sinusaiban, a májsinusoidokban Kupffer-sejt hypertrophia, az állományában májsejtkárosodás és -elhalás, valamint enyhe neutrophil granulocytás beszűrődés. Gyakran megfigyelhetők az úgynevezett kék testecskék („blue bodies”) a máj sinusoidokban, ritkábban a vese peritubularis kapillárisaiban. Ezek nagyjából gömb alakú, 15–20 µm átmérőjű basophil képletek, tulajdonképpen degeneratív gyulladásosejtek (10). Leírtak enyhe rhabdomyolysist a vázizmokban, a végtagokban és a nyelvben. Az emésztőrendszerben enyhe-mérsékelt vézést és hámsejtelhalást, -leválást, villus atrophíát és lympho-histiocytás-plasmasesites infiltrációt írtak le, főleg a gyomorban és a végbél cryptáinak hámsejtjeiben. A lépben és a nyirokcsomókban mérsékelt lymphoid depléciót tapasztaltak (15).

A nyelv alatti nyálmirigyekben sejt- és sejtmagduzzanat, valamint mérsékelt lympho-histiocytás infiltráció mellett a korábban említett gB-burokfehérje ellen termeltetett ellenanyagokkal végzett immnofluoreszcenciás vizsgálatban azt találták, hogy pozitív festődés leginkább a szerózus és a mucinózus mirigyvégkamrák acinussejtjeiben volt, továbbá a kivezető járatok köb-, ill. hengerhámsejtjeiben és a lumenben lévő elhalt hámsejtjeiben (15).

Az Állatorvostudományi Egyetem Patológiai Tanszékén nemrégiben kifejlesztett RNAscope *in situ* hibridizációs eljárás érzékeny és specifikus módszer, amely megfelelően láthatóvá teszi a vírus szöveti eloszlását, továbbá a szaporodását is igazolja. Ezekkel a vizsgálatokkal a vírusnukleinsav azonosítható több szervben is (szívizomzat, lép, máj, nyirokcsomó, gyomor-bélcsatorna), számos esetben az adott szerv kapillárisainak endothelsejtjeiben (3. ábra).



**3. ÁBRA.** *In situ* hibridizációval jelölt EEHV-nukleinsav piros színreakciót adva látható kapillárisok és májsinusoidok falának endothelsejtjeiben

A: szívfülcse, B: máj, C: lép, D: nyirokcsomó

ISH; A, B, C: 200×, D: 600×

**FIGURE 3.** *In situ* hybridization of the EEHV nucleic acid shows positive reaction (red color) in the endothelial cells of the capillaries and liver sinusoids

A: heart auricle, B: liver, C: spleen, D: lymph node

KÓRJELZÉS, ELKÜLÖNÍTŐ KÓRJELZÉS,  
KEZELÉS, MEGELŐZÉS

**A kórjelzés  
legegyszerűbben és  
leggyorsabban valós  
idejű PCR-vizsgálattal  
végezhető el**

**A thrombocytaszám,  
a hematokritérték  
és a monocytaszám  
ellenőrzése is  
kulcsfontosságú**

**Az időben megkezdett  
intenzív, több hetes  
gyógykezelés az esetek  
harmadában gyógyulást  
eredményezhet**

**A megelőzés  
szempontjából törekedni  
kell az állatokot érő  
stresszhatások  
csökkentésére**

A diagnózis, amelynek időben történő felállítása kulcskérdés az állat túlélésének szempontjából, legegyszerűbben és leggyorsabban kvantitatív, valós idejű PCR-vizsgálattal végezhető el az élő állatok nyálkahártya-elváltozásaiából és véréből (24). Sokszor azonban ezt nem érdemes megvárni, hanem a gyanús tünetek jelentkezésekor egyből el kell kezdeni a kezelést. További gondot jelent, hogy nincs univerzális PCR-módszer az összes EEHV-változat kimutatására. A PCR-vizsgálat egyértelmű pozitív eredményt legtöbbször csak a tünetek megjelenésekor ad, hiszen a fertőzés látens formájában nincs viraemia (17). Ugyanakkor TaqMan-rendszerű valós idejű PCR-technikát használva az EEHV1-et tünetmentes ázsiai elefántok ormány-, kötőhártya-, hüvely- és szájpadlás-váladékából is kimutatták már, tehát önmagában a vírus jelenléte még nem jelenti súlyos kórkép kialakulását (11).

Az említettek miatt kiemelkedő fontosságú a víruskimutatással párhuzamosan az állat vérképét is vizsgálni. A Fővárosi Állat- és Növénykert protokollja alapján 2 hetente vesznek vért, amit természetesen az állatok együttműködő képessége nagyban befolyásol. A vérvizsgálat leginkább a thrombocytaszám, a hematokritérték és a monocytaszám ellenőrzésére irányul.

Diagnosztikai célú ELISA-teszt még nincsen a gyakorlatban, de van lehetőség a szeropozitív állatok kiszűrésére egy olyan típusával, ami a gB-ellenes ellenanyagokat mutatja ki, noha ez sem képes az egyes típusok elkülönítésére (6). További gondot jelent, hogy a PCR-pozitív állatok kb. 80%-a mutat csak szerológiai áthangolódást (16). A thrombocytaszám rendszeres mérése szintén nagy segítséget nyújthat a klinikai megjelenés előrejelzésére vagy nyomon követésére (18).

Elkülönítő kórjelzés szempontjából az E-vitamin-hiány, *Citrobacter freundii* fertőzés, *Clostridium* enterotoxaemia, lépfene, vírusos encephalomyocarditis és a salmonellosis jön szóba (14, 21).

Az esetek mintegy 1/3-ában a gyorsan megkezdett, intenzív és több hetes (legalább 4 hetes) antivirális kezelés, leginkább *per os* vagy végbélen keresztül alkalmazott famciclovirrel vagy ganciclovirrel gyógyulást eredményezhet (30). A hatóanyag a famciclovir esetében egy pro-drug, a hatékony forma neve penciclovir. A probléma ezzel nemcsak az, hogy drága, hanem hogy ez is csak az esetek egy részében hatásos, ami leginkább a korai felismeréshez és az azonnal megindított kezeléshez kötött. Továbbá egyesek megkérdőjelezték a végbélen keresztül alkalmazott famciclovir hatékonyságát, helyette antivirális készítmény iv. adagolását, valamint plazmapótlást és antibiotikum alkalmazását javasolják (4). Parenterális aciclovir alkalmazásával is értek már el gyógyulást (32). A vírusellenes kezelés mellett sokkalanítani is kell az állatokat. A houstoni állatkert protokollja alapján a leghasznosabb a plazmapótlás, szükség esetén vérátömlesztés, továbbá oxigénterápia, antibiotikum és fájdalomcsillapító alkalmazása is javasolt. A kezelések közben és utána is rendszeresen monitorozni kell az állatokat ([www.asesg.org](http://www.asesg.org)).

A megelőzés szempontjából mindenképp törekedni kell az állatokot érő stresszhatások csökkentésére (34). A vírussal kapcsolatos további, mélyre terjedő vizsgálatok és kutatások szükségesek nemcsak a fogságban tartott elefántok, hanem a vadon élő törékeny populációk védelme miatt is. Kereskedelmi forgalomban elérhető vakcina egyelőre nincs, de a jelenleg is folyó intenzív kutatások alapján remélhető, hogy 2 éven belül elérhetővé válhat. A genetikailag igen változékony *Proboscivirus* nemzetség, ill. a vírusizolálás sikertelensége tovább nehezíti az ilyen irányú előrelépéseket (39), noha jelentős igény lenne rá az ázsiai elefántok vírus iránti érzékenysége folytán (9).



## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A munka az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap (ESZA) társfinanszírozásával valósul meg (a támogatási szerződés száma: AZ EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00005, címe: Tudományos utánpótlás erősítése a hallgatók tudományos műhelyeinek és programjainak támogatásával, a mentorálás folyamatának kidolgozásával). BALKA GYULA munkáját a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatta.

## IRODALOM

- BASSON, P. A. – McCULLY, R. M. et al.: Some parasitic and other natural diseases of the African elephant in the Kruger National Park. *The Onderstepoort J. Vet. Res.*, 1971. 4. 239–254.
- BLAHO, J. A.: From the Hallowed Halls of Herpesvirology: A Tribute to Bernard Roizman. *World Sci.*, 2012.
- BRONSON, E. – McCLURE, M. et al.: Epidemiologic evaluation of Elephant Endotheliotropic Herpesvirus 3B infection in an African elephant (*Loxodonta africana*). *J. Zoo Wildl. Med.*, 2017. 2. 335–343.
- DASTJERDI, A. – SEILERN-MOY, K. et al.: Surviving and fatal Elephant Endotheliotropic Herpesvirus-1A infections in juvenile Asian elephants – lessons learned and recommendations on anti-herpesviral therapy. *BMC Vet. Res.*, 2016. 1. 178.
- DENK, D. – STIDWORTHY, M. F. et al.: Fatal Elephant Endotheliotropic Herpesvirus Type 5 Infection in a Captive Asian Elephant. *Vet. Rec.*, 2012. 15. 380–381.
- VAN DEN DOEL, P. B. – PRIETO, V. R. et al.: A Novel Antigen Capture ELISA for the Specific Detection of IgG Antibodies to Elephant Endotheliotropic Herpes Virus. *BMC Vet. Res.*, 2015. 1. 203.
- EHLERS, B. – BURKHARDT, S. et al.: Genetic and ultrastructural characterization of a European isolate of the fatal endotheliotropic elephant herpesvirus. *J. Gen. Virol.*, 2001. 3. 475–482.
- EHLERS, B. – DURAL, G. et al.: Endotheliotropic Elephant Herpesvirus, the First Betaherpesvirus with a Thymidine Kinase Gene. *J. Gen. Virol.*, 2006. 10. 2781–2789.
- FICKEL, J. – LIECKFELDT, D. et al.: Comparison of Glycoprotein B (GB) Variants of the Elephant Endotheliotropic Herpesvirus (EEHV) Isolated from Asian Elephants (*Elephas Maximus*). *Vet. Microbiol.*, 2003. 1. 11–21.
- GARNER, M. M. – HELMICK, K. et al.: Clinico-Pathologic features of Fatal Disease Attributed to New Variants of Endotheliotropic Herpesviruses in two Asian Elephants (*Elephas maximus*). *Vet. Pathol.*, 2009. 1. 97–104.
- HARDMAN, K. – DASTJERDI, A. et al.: Detection of Elephant Endotheliotropic Herpesvirus Type 1 in Asymptomatic Elephants Using TaqMan Real-Time PCR. *Vet. Rec.*, 2012. 8. 205.
- HAYWARD, G. S.: Conservation: Clarifying the Risk from Herpesvirus to Captive Asian Elephants. *Vet. Rec.*, 2012. 8. 202–203.
- JACOBSON, E. R. – SUNDBERG, J. P. et al.: Cutaneous Papillomas Associated with a Herpesvirus-like Infection in a Herd of Captive African Elephants. *J. Am. Vet. Med. A.*, 1986. 9. 1075–1078.
- JONATHAN CRANKNELL: 2016 Elephant Endotheliotropic Herpes Virus (EEHV) Protocol
- KOCHAGUL, V. – SRIVORAKUL, S. et al.: Production of Antibody against Elephant Endotheliotropic Herpesvirus (EEHV) Unveils Tissue Tropisms and Routes of Viral Transmission in EEHV-Infected Asian Elephants. *Sci. Rep.*, 2018. 1. 4675.
- KOCHAKUL, V. – BOONSRI, K. et al.: Development of in Situ Hybridization for Detection of Elephant Endotheliotropic Herpesvirus in Asian Elephants. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 2018. 4. 628–632.
- LATIMER, E. – ZONG, J.-C. et al.: Detection and Evaluation of Novel Herpesviruses in Routine and Pathological Samples from Asian and African Elephants: Identification of Two New Probosciviruses (EEHV5 and EEHV6) and Two New Gammaherpesviruses (EGHV3B and EGHV5). *Vet. Microbiol.*, 2011. 1–2. 28–41.
- LONG, S. Y. – LATIMER, E. M. – HAYWARD, G. S.: Review of Elephant Endotheliotropic Herpesviruses and Acute Hemorrhagic Disease. *ILAR J.*, 2016. 3. 283–296.
- McCULLY, R. M. – BASSON, P. A. et al.: Herpes nodules in the lung of the African elephant, *Loxodonta africana*. *Onderstepoort J. Vet. Res.*, 1971. 38. 225–235.
- METZLER, A. E. – OSSENT, P. et al.: Serological evidence of herpesvirus infection in captive Asian elephants (*Elephas maximus*). *J. Wildlife Dis.*, 1990. 1. 41–49.
- ORTEGA, J. – CORPA, J. M. et al.: Acute Death Associated with *Citrobacter Freundii* Infection in an African Elephant (*Loxodonta Africana*). *J. Vet. Diagn. Invest.*, 2015. 5. 632–636.
- OSSENT, P. – GUSCETTI, F. et al.: Acute and Fatal Herpesvirus Infection in a Young Asian Elephant (*Elephas Maximus*). *Vet. Pathol.*, 1990. 2. 131–133.
- PAVLURAJ, S. – ESCHKE, K. et al.: Fatal Elephant Endotheliotropic Herpesvirus Infection of Two Young Asian Elephants. *Microorganisms*, 2019. 10.
- PURSELL, T. – TAN, J. et al.: Generation and Validation of New Quantitative Real Time PCR Assays to Detect Elephant Endotheliotropic Herpesviruses 1A, 1B, and 4. *J. Virol. Methods*, 2016. 138–142.
- RICHMAN, L. K. – MONTALI, R. J. et al.: Novel Endotheliotropic Herpesviruses Fatal for Asian and African Elephants. *Science*, 1999. 5405. 1171–1176.
- RICHMAN, L. K. – ZONG, J.-C. et al.: Elephant Endotheliotropic Herpesviruses EEHV1A, EEHV1B, and EEHV2 from Cases of Hemorrhagic Disease Are Highly Diverged from Other Mammalian Herpesviruses and May Form a New Subfamily. *J. Virol.*, 2014. 23. 13523–13546.
- RICHMAN, L. – MONTALI, R. J. – HAYWARD, G. S.: Review of a newly recognized disease of elephants caused by endotheliotropic herpesviruses. *Zoo Biol.*, 2000. 383–392.

28. RYAN, S. J. – THOMPSON, S. D.: Disease Risk and Inter-Institutional Transfer of Specimens in Cooperative Breeding Programs: Herpes and the Elephant Species Survival Plans. *Zoo Biol.*, 2001. 2. 89–101.
29. SCHAFTENAAR, W. – REID, C. et al.: Nonfatal Clinical Presentation of Elephant Endotheliotropic Herpes Virus Discovered in a Group of Captive Asian Elephants (*Elephas maximus*). *J. Zoo Wildl. Med.*, 2010. 626–632.
30. SCHMITT, D. L. – HARDY, D. A. et al.: Use of Famciclovir for the Treatment of Endotheliotropic Herpesvirus Infections in Asian Elephants (*Elephas Maximus*). *J. Zoo Wildl. Med.*, 2000. 4. 518–522.
31. SEILERN-MOY, K. – DARPEL, K. et al.: Distribution and load of Elephant Endotheliotropic Herpesviruses in tissues from associated fatalities of Asian elephants. *Virus Res.*, 2016. 91–96.
32. SRIPIBOON, S. – ANGKAWANISH, T. et al.: Successful treatment of a clinical Elephant Endotheliotropic Herpesvirus infection: the dynamics of viral load, genotype analysis, and treatment with acyclovir. *J. Zoo Wildl. Med.*, 2017. 4. 1254–1259.
33. STANTON, J. J. – CRAY, C. et al.: Acute Phase Protein Expression during Elephant Endotheliotropic Herpesvirus-1 Viremia in Asian Elephants (*Elephas Maximus*). *J. Zoo Wildl. Med.*, 2013. 3. 605–612.
34. STANTON, J. J. – NOFS, S. A. et al.: Detection of Elephant Endotheliotropic Herpesvirus Infection among Healthy Asian Elephants (*Elephas Maximus*) in South India. *J. Wildl. Dis.*, 2014. 2. 279–287.
35. STANTON, J. J. – ZONG, J.-C. et al.: Kinetics of Viral Loads and Genotypic Analysis of Elephant Endotheliotropic Herpesvirus-1 Infection in Captive Asian Elephants (*Elephas Maximus*). *J. Zoo Wildl. Med.*, 2013. 1. 42–54.
36. STANTON, J. J. – ZONG, J.-C. et al.: Detection of Pathogenic Elephant Endotheliotropic Herpesvirus in Routine Trunk Washes from Healthy Adult Asian Elephants (*Elephas Maximus*) by Use of a Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction Assay. *Am. J. Vet. Res.*, 2010. 8. 925–933.
37. ZACHARIAH, A. – ZONG, J.-C. et al.: Fatal herpesvirus hemorrhagic disease in wild and orphan Asian elephants in Southern India. *J. Wildl. Dis.*, 2013. 2. 381–393.
38. ZONG, J.-C. – HEAGGANS, S. Y. et al.: Detection of Quiescent Infections with Multiple Elephant Endotheliotropic Herpesviruses (EEHVs), Including EEHV2, EEHV3, EEHV6, and EEHV7, within Lymphoid Lung Nodules or Lung and Spleen Tissue Samples from Five Asymptomatic Adult African Elephants. *J. Virol.*, 2016. 6. 3028–3043.
39. ZONG, J.-C. – LATIMER, E. M. et al.: Comparative Genome Analysis of Four Elephant Endotheliotropic Herpesviruses, EEHV3, EEHV4, EEHV5, and EEHV6, from Cases of Hemorrhagic Disease or Viremia. *J. Virol.*, 2014. 23. 13547–13569.

Közlésre érke.: 2020. ápr. 7

## HIRDETÉS

Kiváló minőségű szuperprémium állateledel magyarországi forgalmazási joga eladó!

Nemzetközileg elismert, európai kutya-, ill. macskaeledel magyarországi kizárólagos forgalmazási joga, kiépített franchise-rendszerrel eladó.

A termékek között megtalálhatóak szuperprémium, prémium, ill. tenyésztői, száraz és nedves eledel, valamint kiegészítők. Minden termék kiváló minőséget képvisel, igényes csomagolásban. A tápok magas hústartalommal rendelkeznek, valamint szója- és adalékanyag-mentesek.

A hazai piacon több éve, sikeres franchise-rendszer működik. A hazai ellátást a nemzetközi központ versenyképes árakkal, folyamatosan biztosított ellátással és marketingtámogatással segíti.

Olyan érdeklődő jelentkezését várjuk, aki a magyarországi központi működtetés és a hazai piac teljes lefedését szeretné megvalósítani.

További részletek egyeztetése végett, kérjük, vegye fel a kapcsolatot a megadott elérhetőségeken.

dr. Vincze Lilla

06 1 248 5333

lilla.vincze@patella.hu

**The effect of ascorbic acid on the formation of carcinogenic heterocyclic amines in the case of grilled chicken breast**

D. Pleva\*  
D. Debreczeni  
K. Lányi  
K. D. Monori  
P. Laczay

Állatorvostudományi Egyetem,  
Élelmiszer-higiéniai Tanszék  
H-1078 Budapest, István utca 2.

\*e-mail: [pleva.daniel@univet.hu](mailto:pleva.daniel@univet.hu)

# Az aszkorbinsav hatása a rákkeltő heterociklikus aminok keletkezésére grillezett csirkemellben

**Pleva Dániel\*, Debreczeni Dorina, Lányi Katalin, Monori Kitti Dóra, Laczay Péter**

## ÖSSZEFOGLALÁS

Vizsgálataik során a szerzők aszkorbinsavas marináddal kezelt csirkemellfilé-szeleteket sütöttek kontaktgrillen 230 °C-on 10 percig, kétoldalas sütést alkalmazva, amelynek során folyamatosan mérték a maghőmérsékletet. Az aszkorbinsav karcinogén heterociklikus aminok (HCA-k) keletkezését gátló hatását vizsgálták a kutatás fókuszát képző öt vegyület (PhIP, MeIQx, DiMeIQx, harman, noharman) esetében. A mintaelőkészítést követően a HCA-k mennyiségét UHPLC-MS/MS műszer segítségével mérték. Eredményeik alapján elmondható, hogy a hőhatásnak leginkább kitett kérgi területekben az egészségre veszélyesebb, termikus HCA-k mennyisége a marinálás hatására jelentősen csökkent.

## SUMMARY

Many harmful substances may be produced during food preparation needing to be paid attention. Heat treatment has been used since ancient times. It makes food of both plant and animal origin microbiologically safer and it also renders the uptake of nutrients easier. However, more and more research suggests that excessive heat treatment can cause problems, including the development of potential carcinogenic compounds. Such genotoxic carcinogens are the heterocyclic amines (HCA's) that are produced at high temperature in meat and fish meals.

According to the literature, pre-treatment with marinades containing an antioxidant agent can be an effective method of decreasing the formation of HCA's. Studies show that in addition to various vegetable and fruit extracts, many vitamins play an important role in reducing the amount of HCA's. It is already proved that ascorbic acid has antioxidant activity but its effect on the formation of HCA's is not clarified completely.

In our food chemistry experiments chicken breast slices treated with ascorbic acid marinade were grilled at 230 °C for 10 minutes using two-side grilling during which the core temperature was continuously measured. The inhibitory effect of ascorbic acid was followed by measuring the amount of five compounds (PhIP, MeIQx, DiMeIQx, harman, noharman) that were the focus of our study. Following the sample preparation the amount of heterocyclic amines was measured by UHPLC-MSMS (ultra high performance liquid chromatography - tandem mass spectrometer).

According to our results, the amount of thermic HCA's, which is more hazardous to health, decreased significantly in the superficial areas most exposed to heat. Inside the meat, ascorbic acid did not show a clear effect, nor did the amount of co-carcinogenic pyrolytic HCA's change proportionally with that of vitamin C. The area needs further research.

A hőkezelés egy már a történelem előtti időkben felfedezett eljárás, amellyel az ételeket – köztük az állati eredetű élelmiszereket is – sikerült mikrobiológiailag biztonságosabbá és könnyebben emészthetővé tenni. Az évezredek során nagyon sokféle hőkezelési eljárás alakult ki a területi, kulturális adottságoktól és főként az alapanyagoktól függően, de a hőkezelés élelmiszer-toxicológiai hatásait csak a XX. században ismerték fel és kezdték vizsgálni.

*A hőkezelés egy, már a történelem előtti időkben felfedezett eljárás*

*Policiklikus aromás szénhidrogének nyílt láng vagy füstölés hatására képződnek*

*A heterociklikus aminok 150 °C feletti hőmérsékleten keletkeznek a Maillard-reakció során*

Az alapanyagok összetételétől függően a hő hatására különböző, egészségre káros, rákkeltő vegyületek keletkezhetnek (7). Húsokra ezek közül a policiklikus aromás szénhidrogének (PAH-ok) és a heterociklikus aminok (HCA-k) jellemzőek (2). Előbbiek kialakulásához nyílt láng vagy füstöléses módszerek használata szükséges; utóbbiak keletkezése azonban alapvető konyhai technikák használata során is nehezen kiküszöbölhető a hús kreatin/kreatinin-, glükóz- és szabadaminosav-, valamint fehérjetartalmából kifolyólag (10).

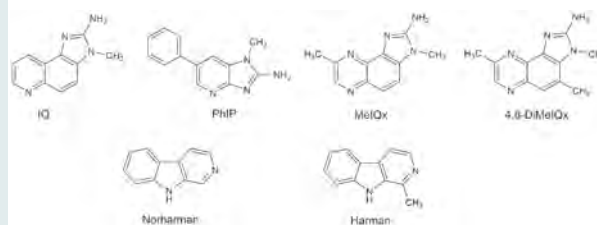
A heterociklikus aminok két csoportra oszthatók keletkezésük és karcinogenitásuk alapján. Az első csoport a termikus(2-amino-3-metilimidazo[4,5-f]kvinolin, vagyis IQ-típusú) HCA-ké, amelyek általában 150 °C feletti hőmérsékleten keletkeznek kreatin/kreatinin, redukáló cukor és szabad aminosavak jelenlétében a Maillard-reakció során. A csoport több tagja az Egészségügyi Világszervezet Nemzetközi Rákkutató Ügynöksége (16) rákkeltő anyagokat magába foglaló listáján a 2A (valószínűleg humán karcinogén), ill. 2B (feltehetően humán karcinogén) csoportba tartoznak, húsokban leggyakrabban előforduló képviselőik a 2-amino-3,8-dimetilimidazo[4,5-f]kvinoxalin (MeIQx), a 2-amino-3,4,8-trimetil-3H-imidazo[4,5-f]kvinoxalin (DiMeIQx) és a 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b]piridin (PhIP). A másik csoport a pirolitikus (nem IQ-típusú) HCA-k csoportja, amelyek kialakulása az általában magasabb hőmérsékleten (300 °C) végbemenő fehérjepirolízishez köthető, így előfordulásuk nem hússpecifikus. Az Ames-teszt alapján nincs közvetlen rákkeltő hatásuk, de más vegyületek hatását felerősíthetik, ezért ko-karcinogéneknek nevezzük őket. Leggyakoribbak közülük a harman és a norharman (10) (1. ábra).

**1. ÁBRA.** Az általunk vizsgált öt HCA és az IQ szerkezeti képlete  
Első helyen az IQ, mint a csoport névadó vegyülete, amelybe a PhIP, a MeIQx és a DiMeIQx is tartozik; a második sorban a nem IQ típusú HCA-k  
A szerkezeti képleteket VARGA TAMÁS RÓBERT készítette

**FIGURE 1.** The structural formula of IQ and the five HCA's examined by us

The first one, IQ is the sample compound of the group that also contains PhIP, MeIQx and DiMeIQx; in the second row there are the non-IQ type HCA's

The structural formulas were prepared by TAMÁS RÓBERT VARGA



### A HETEROCIKLIKUS AMINOK ANYAGCSERÉJE ÉS A BARNULÁS

A HCA-k anyagcserejének első állomása az emberi szervezetben a CYP 450 enzimrendszer, ahol oxidációval hidroxiamin származékokká alakulnak. Ennek folyamata az N-hidroxiláció, amit követ egy 2-es típusú N-acetiltranszferáz általi acetiláció, amely végén a létrejövő nitrénium-ion a végső karcinogén komponens, mert ez már képes DNS-adduktok létrehozására.

A Maillard-reakció alapvetően egy nem enzimatisz barnulásként fogható fel, amely során a különböző élelmiszer-összetevők hő hatására átalakulnak és ennek során a színük is megváltozik (17). AASLYNG és mtsai összefüggést találtak a hús felszínének színe és a benne keletkező HCA-koncentráció között. Mintául családoknak kiadott, általuk otthon elkészített hússzeletek szolgáltak (1).

*Összefüggést találtak a hús felszínének színe és a benne keletkező HCA-koncentráció között*

## A MARINÁLÁS ÉLELMISZER-KÉMIAI HATÁSAI

A hőkezelés paramétereitől mellett ugyancsak fontos a hőkezelésre szánt étel előkészítése. Több vizsgálat is irányult a potenciálisan rákkeltő vegyületek kialakulását gátló előkészítő eljárások kidolgozására. Ilyen pl. a mikrohullámú előkezelés (12) vagy a marinálás (9).

A marinálás olyan előkészítési eljárás, amely során különféle összetevők, fűszerek vizes oldatait használják az élelmiszerek áztatására vagy beinjektálására (8, 14). A marinádok lehetnek foszfátokat tartalmazó lúgos, szerves savakkal dúsított savas típusúak, ill. víz-olaj emulziók.

## ANTIOXIDÁNS TARTALMÚ MARINÁDOK

Egyes, a marinálás során alkalmazott vagy a fűszerekben megtalálható vegyületek képesek gátolni a rákkeltő HCA-kat, de a hatásmechanizmusuk nem tisztázott. Feltételezhető, hogy a heterociklikus amin képződés csökkenése részben az antioxidánsok hozzáadásával magyarázható, hiszen ezek képesek gátolni a Maillard-reakció metabolitjainak képződését és a kreatinin oxidációját (13). A HCA-gátló hozzávalók többsége bizonyítottan antioxidáns hatású, pl. a zöldbab, brokkoli, spenót (4), zöldtea (6), szőlőmag, fenyőkéreg (3), hibiszkusz, rozmarying (5).

## A VITAMINOK HATÁSAI

A fent említett antioxidáns-tartalmú vegyületek között vitaminok is találhatóak, amelyek képesek lehetnek interakcióba lépni a Maillard-reakció szubsztrátjaival, így hatással lehetnek a képződött termékek típusára és koncentrációjára. Wong és mtsai 11 vízben oldódó vitamin közül 6-nak – köztük az aszkorbinsavnak – a hatását vizsgálta a PhIP-re, a MelQx-re és a DiMelQx-re. Emellett az aszkorbinsav heterociklikusamin-gátló hatását sült halon is vizsgálták, ahol nem mutatott jelentős szerepet (11), azonban sült marhahúsban kimagaslónak bizonyult (15).

*A marinálás során különféle összetevők, fűszerek vizes oldataival kezelik a húsokat*

*Egyes antioxidáns vegyületek képesek gátolni a rákkeltő HCA-k kialakulását*

## SAJÁT VIZSGÁLATOK ANYAG ÉS MÓDSZER

### GRILLEZÉS, MARINÁLÁS

Saját vizsgálatainkban csirkemellfilét elektromos kontaktgrillen 230 °C-on 10 percig grilleztünk. A Ross 308-as húshibrid fajtájú állatok mellfilémintáit a kiskereskedelemből szereztük be. A bőr nélküli csirkemellfilé hasábok mérete 1,6 cm × 4 cm × 6 cm, tömegük átlagosan 44 g volt. A sütés előtt a szeleteket különböző koncentrációjú aszkorbinsavat tartalmazó 90 ml-es fiziológiás sóoldatban áztattuk 4 órán át. Az aszkorbinsav-koncentrációk a következők voltak: 0,04 mg/ml, 0,4 mg/ml (ez felel meg a citromlé C-vitamin tartalmának), 4 mg/ml és 40 mg/ml. Egy ötödik üvegbe csak fiziológiás sóoldatot mértünk, ill. a hatodik mintánkat nem áztattuk marinádban, csak szárazon sütöttük. A sütés előtti kiindulási tömeget lemértük minden egyes húsdarabnál, ill. a sütés után is, ezzel lehetőségünk volt a sütés okozta tömegvesztés mértékét felmérni (2. ábra).

### ÉLELMISZER-ANALITIKAI VIZSGÁLATOK

A megsült szeletek kérgi, ill. belső részét különválasztottuk (kéreg és belső minták), az aprítás és homogenizálás után 2 grammot használtunk fel mindegyikből, amelyeket



**2. ÁBRA.** A 2-es, 3-as és 4-es kezelés sütés után, a színmérés előtt

**FIGURE 2.** Sample 2, 3 and 4 after the grilling, before the colour measurement

*A szerzők csirkemellfélét kezeltek C-vitamin vizes oldatával sütés előtt*

*Sütést követően megmérték a kérgi és a belső részek HCA-tartalmát*

*A kezeletlen minta esetén a kéregben egy nagyságrenddel több HCA keletkezett, mint a hús belsejében*

*A belső mintáknál a 2. és 3. aszorbinsav-dózis megemelte a mennyiségüket*

főzőpohárba mértünk ki. Összesen 25 ml 1 M-os NaOH-oldatot adtunk a kiindulási mintához. Belső standardként koffeint használtunk, amelyből 30 µl mennyiséget adtunk mintánkhoz az 50 000 ng/ml koncentrációjú hígításból. A mintákat ezt követően rázógépből 90 percig, 50 °C-on 190/perc intenzitással kevertük. A rázatás után 10 °C hőmérsékleten 8000× fordulatszámmal centrifugáltuk a mintákat.

A felülúszóból a számunkra fontos ágenseket kétféle szilárdfázisú extrakcióval nyertük ki, amelynek során elsőként Phenomenex Strata SI-1 Silica SPE oszlopokon az apoláris, majd szintén Phenomenex C18 SPE oszlopokon a poláros szennyezőanyagok kerültek eltávolításra. A vizsgálandó célvegyületek leoldása a Silica SPE-ről etil-acetáttal, a C18 SPE-ről acetonitrilrel történt. Ezt követte a szárazra párlás, amelyet 50 °C hőmérsékleten és N<sub>2</sub>-áramban végeztünk. A visszaoldás 500 µl 300 ng/ml koffeint tartalmazó acetonitrilrel történt, amelynek során a koffein belső sztenderdként szerepelt a vizsgálatban.

Az LC/MS analitikai módszer során Shimadzu LCMS-8030 HPLC-MS/MS rendszert használtunk. A rendszer magában foglalja mind a folyadékkromatográfia szétválasztási, mind a tömegspektrometria tömegvizsgáló képességét. Az elválasztott komponensek egy interface által kerülnek továbbításra az LC oszlopról az MS ionforrásba. A mozgó fázis egy LC rendszerben nyomás alatt lévő folyadék, ill. az MS analizátorok vákuum alatt működnek. Az elválasztási folyamatokhoz használt kromatográfiai oszlop Phenomenex Kinetex C18 100 x 4.6 mm ID (2,6 µm részecskeméret) volt; 4 x 2 mm C18 védőkolonnával. Vizsgálataink során gradiens elúciót alkalmaztunk, az „A” eluens: 50 mM ammónium-acetát vízben (pH = 5 ecetsavval), a „B” eluens: 0,1 % (v/v%) hangyasav acetonitrilben. Az áramlási sebesség: 0,4 ml/min; egy kromatográfiai mérés ideje: 6 perc volt. A kolonna térhőmérséklete 30 °C, a mintaadagoló hőmérséklete 7 °C volt. Az injektált térfogat 10 µl volt.

Az electrospray ionforrás (ESI) pozitív ionizációs módban volt. Méréseink során a multiple reaction monitoring (MRM) átmenetek vizsgálatát alkalmaztuk. A tömegspektrometriás detektálás a következő paraméterek mellett zajlott: interface: 4,5 kV, interface temperature 250 °C, desolvation line: 300 °C, heatblock: 350 °C, detektor: 1,78 kV, nebulising gas (N<sub>2</sub>): 3 l/perc, drying gas (N<sub>2</sub>): 15 l/perc. Ütközési gáz (Ar): 230 kPa.

A felhasznált heterociklikus amin standard vegyületek: MeIQx, DiMeIQx, PhIP (Toronto Research Chemicals), harman (Fluka), norharman, és a belső standard, koffein (Sigma-Aldrich) voltak. További felhasznált anyagok forrásai: acetonitril, dimetil-formamid, metanol (VWR), nátrium-hidroxid (Merck) és aszorbinsav (Molar Chemicals).

## EREDMÉNYEK

A száraz, kezeletlen minta esetén a kéregben egy nagyságrenddel több heterociklikus amin keletkezett, mint a hús belsejében. Emiatt ennek változásai egészségügyi szempontból alapvető fontosságúak. A kéregben továbbá sokkal nagyobb arányban keletkeztek a termikus HCA-k, amelyek potenciális karcinogének, ezzel szemben a csak ko-karcinogén pirolitikus HCA-k, kisebb mennyiségben alakultak ki a kérgi részeken.

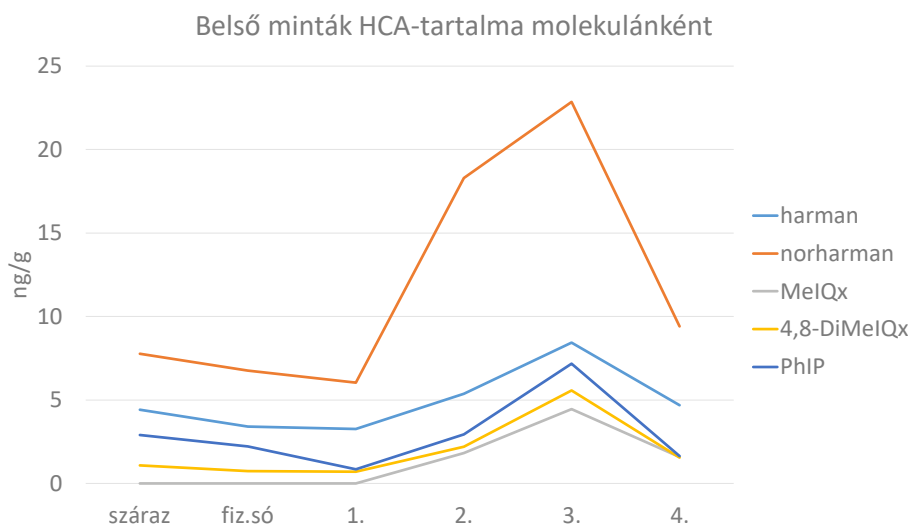
A belső mintáknál a legtöbb anyagnál szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető a száraz – fiz. só – 1. minták között, viszont a 2. és 3. aszorbinsav-dózis jelentősen megemelte a mennyiségüket, főleg a norharmanét (22,9 ng/g). A 4. minta HCA-tartalma többé-kevésbé a száraz minta koncentrációjának megfelelően alakult: a harman ugyanarra a szintre, a PhIP kissé alá, a norharman, MeIQx és a DiMeIQx kissé a száraz mintában mért koncentráció fölé emelkedett (3. és 4. ábra).

### 3. ÁBRA. HCA-k mennyiségének változása a hús belsejében

A minták aszkorbinsav-tartalma: száraz – 0; fiz. só – 0; 1. – 0.04 mg/ml; 2. – 0.4 mg/ml; 3. – 4 mg/ml; 4. – 40 mg/ml

#### FIGURE 3. HCA-levels inside the meat

The ascorbic acid content of the samples: dry – 0; phys. NaCl – 0; 1. – 0.04 mg/ml; 2. – 0.4 mg/ml; 3. – 4 mg/ml; 4. – 40 mg/ml

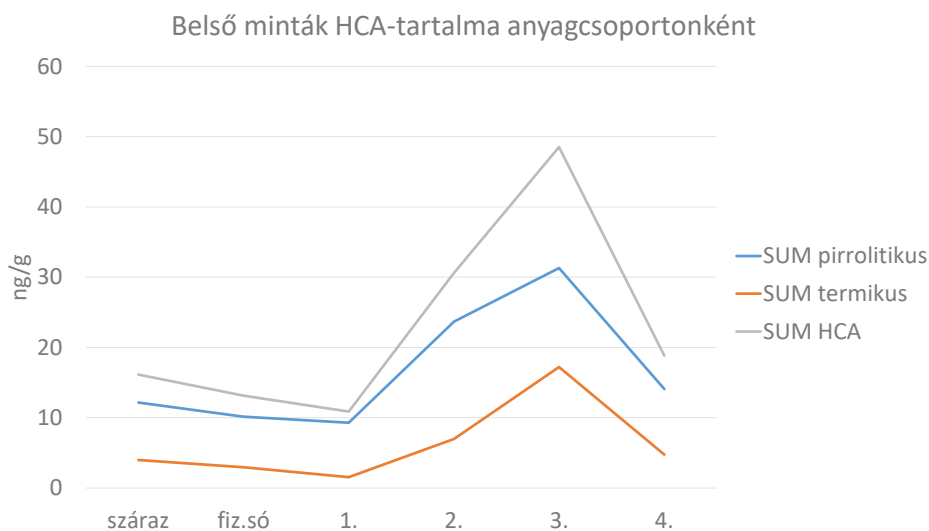


### 4. ÁBRA. A HCA-k mennyiségének változása a hús belsejében, anyagcsoportonként

A minták aszkorbinsav-tartalma: száraz – 0; fiz. só – 0; 1. – 0.04 mg/ml; 2. – 0.4 mg/ml; 3. – 4 mg/ml; 4. – 40 mg/ml

#### FIGURE 4. HCA-levels inside the meat, summarized by HCA groups

The ascorbic acid content of the samples: dry – 0; phys. NaCl – 0; 1. – 0.04 mg/ml; 2. – 0.4 mg/ml; 3. – 4 mg/ml; 4. – 40 mg/ml



### A kéregmintáknál sokkal egyértelműbben látszik az előkezelés hatása

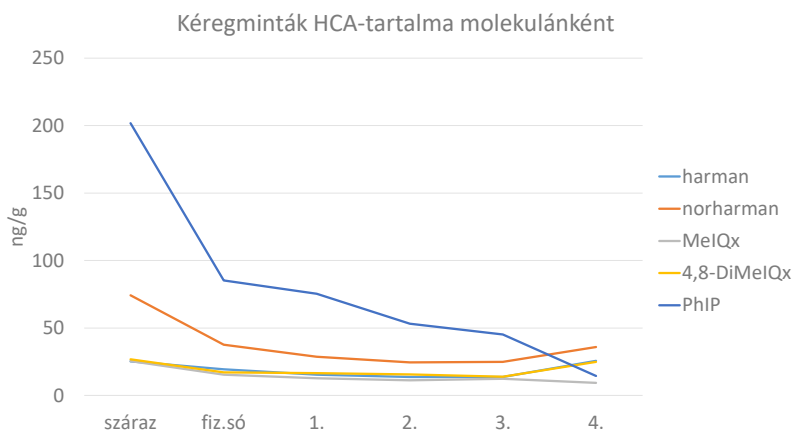
A kéregmintáknál sokkal egyértelműbben látszik az előkezelés hatása – itt közvetlen hőhatásnak volt kitéve a hús. Megfigyelhető, hogy már a fiziológiás sóoldatos áztatás is felére (353,6 ng/g-ról 174,8 ng/g-ra, a 49,4%-ára) csökkentette a heterociklikus aminok össz mennyiségét (SUM HCA) azonos hőkezelés után. A 2. aszkorbinsav töménységig mindegyik HCA mennyisége csökkent, a 2-től megfordult a tendencia a pirrolitikus HCA-knál, és a 3. és 4. aszkorbinsav koncentráció már egyre növelte a mennyiségüket. A termikus HCA-knál a PhIP, amelyből alapvetően a legtöbb keletkezett a száraz mintában (201,8 ng/g), továbbra is szignifikánsan csökkent, a MelQx és a DiMelQx az 1. 2. 3. minták esetén nem mutatott szignifikáns változást. A 4. mintánál a MelQx mennyisége szignifikánsan csökkent, a DiMelQx-é szignifikánsan nőtt, elérve a kiindulási (száraz minta) koncentrációját (5. és 6. ábra).

**5. ÁBRA.** HCA-k mennyiségének változása a hús kérgében

A minták aszkorbinsav-tartalma: száraz – 0; fiz. só – 0; 1. – 0.04 mg/ml; 2. – 0.4 mg/ml; 3. – 4 mg/ml; 4. – 40 mg/ml

**FIGURE 5.** HCA-levels in the crust of the meat

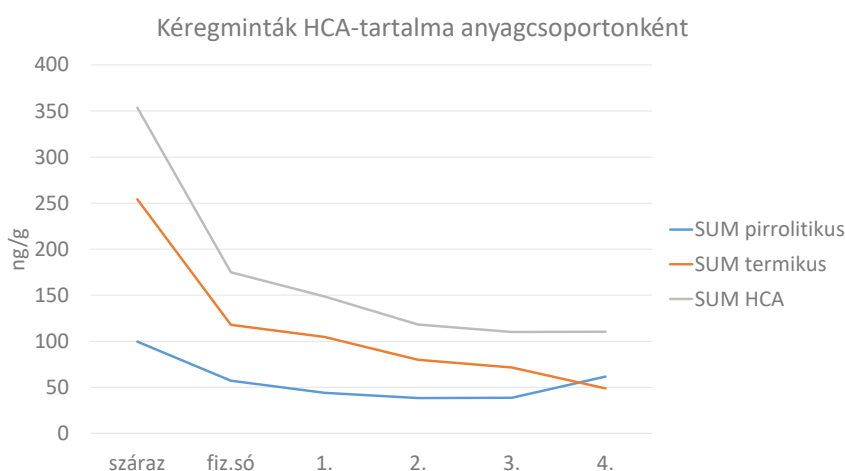
The ascorbic acid content of the samples: dry – 0; phys. NaCl – 0; 1. – 0.04 mg/ml; 2. – 0.4 mg/ml; 3. – 4 mg/ml; 4. – 40 mg/ml

**6. ÁBRA.** HCA-k mennyiségének változása a hús kérgében, anyagcsoportonként

A minták aszkorbinsav-tartalma: száraz – 0; fiz. só – 0; 1. – 0.04 mg/ml; 2. – 0.4 mg/ml; 3. – 4 mg/ml; 4. – 40 mg/ml

**FIGURE 6.** HCA-levels in the crust, summarized by HCA groups

The ascorbic acid content of the samples: dry – 0; phys. NaCl – 0; 1. – 0.04 mg/ml; 2. – 0.4 mg/ml; 3. – 4 mg/ml; 4. – 40 mg/ml



## MEGVITATÁS

Vizsgálatainkban a különböző töménységű aszkorbinsav-oldatba áztatott, majd ugyanazon körülmények között hőkezelt csirkemellfilé-szeletek HCA-tartalmát tanulmányoztuk, a húsok kérgi és belső rétegét külön értékelve. A belső részben az aszkorbinsav dózisének változtatása a 2. és 3. töménységekben kifejezetten növelte a HCA-k mennyiségét, míg az 1. és 4. koncentrációban ugyanakkor csökkentette, ill. nem változtatta lényegében a keletkező HCA-k mennyiségét a kezeletlen kontrollhoz (száraz sütés) képest. Az aszkorbinsavas áztatás 4 órája alatt lehetséges, hogy a különböző töménységű oldatokból nem a töménységgel arányos aszkorbinsav diffundált a hússzeletek belsejébe. A jövőben mindenképpen célszerűnek tűnik pontosan visszamérni a hús aszkorbinsav-tartalmát, amire jelenleg sajnos nem volt lehetőségünk.

Ezzel szemben a kérgében, ahol a HCA-k, azon belül is a karcinogén termikus HCA-k nagyobb mennyiségben keletkeztek, sokkal egyértelműbben mutatkozott meg az aszkorbinsav antioxidáns hatása. Dózissal összefüggő, szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető a szárazon sült mintához képest, már a fiziológiás sóoldat esetében is. Ezt a hatást az aszkorbinsav a különböző HCA-k esetében különböző töménységig fokozta, PhIP esetében, amely a legnagyobb mennyiségben keletkezett a száraz mintában, végig szignifikáns/marginálisan szignifikáns csökkenést mérhettünk; a pirrolitikus HCA-k esetén viszont a nagy dózis megfordította a tendenciát. Ennek lehetséges magyarázata lehet az, hogy az aszkorbinsav a 4. minta esetén már akkora mennyiségben volt jelen a húsban, hogy a hő hatására maga is elkezdett oxidálódni.

**Dózisfüggő, szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető a kérgi húsminták HCA-tartalmában**



**Az aszkorbinsav befolyásolja a Maillard-reakció kimenetelét és mérsékelheti a rákkeltő anyagok keletkezését**

Vizsgálataink eredményei alátámasztják azokat a korábbi kutatásokat, amelyek az aszkorbinsav HCA-keletkezésben betöltött szerepét hangsúlyozzák. WONG és mtsainak marhahústra vonatkozó eredményeihez (15) hasonlóan a mi, csirkehúsban mért értékeink is alátámasztják, hogy az aszkorbinsav befolyásolja a Maillard-reakció kimenetelét és mérsékelheti a rákkeltő anyagok keletkezését.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönjük a sok, a kutatásunkra áldozott órát és a hasznos tanácsokat az Élelmiszer-higiéniai Tanszék minden munkatársának. Ezen kívül kiemelt köszönet illeti DEBRECZENI DORINA állatorvostan-hallgatót, akinek az ÁTE 2019. évi Tudományos Diákköri Konferenciáján előadott dolgozata képezte a cikkünk alapját.

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap (ESZA) társfinanszírozásával valósul meg (a támogatási szerződés száma: AZ EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00005, címe: Tudományos utánpótlás erősítése a hallgatók tudományos műhelyeinek és programjainak támogatásával, a mentorálás folyamatának kidolgozásával).

## IRODALOM

1. AASLYNG, M. D. – DUEDAHL-OLESEN, L. et al.: Content of heterocyclic amines and polycyclic aromatic hydrocarbons in pork, beef and chicken barbecued at home by Danish consumers. *Meat Sci.*, 2013. 93. 85–91.
2. CROSS, A. J. – SINHA, R.: Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environment. Mol. Mutagen.*, 2004. 44. 44–55.
3. DASHWOOD, R. H.: Modulation of heterocyclic amine-induced mutagenicity and carcinogenicity: an 'A-to-Z' guide to chemopreventive agents, promoters, and transgenic models. *Mutat. Res. Rev. Mutat.*, 2002. 511. 89–112.
4. EDENHARDER, R. – LEOPOLD, C. – KRIES, M.: Modifying actions of solvent extracts from fruit and vegetable residues on 2-amino-3-methylimidazo [4, 5-f] quinoline (IQ) and 2-amino-3, 4-dimethylimidazo [4, 5-f] quinoxaline (MeIQx) induced mutagenesis in *Salmonella typhimurium* TA 98. *Mutat. Res. Gen. Tox.*, 1995. 341. 303–318.
5. GIBIS, M. – WEISS, J.: Inhibitory effect of marinades with hibiscus extract on formation of heterocyclic aromatic amines and sensory quality of fried beef patties. *Meat Sci.*, 2010. 85. 735–742.
6. GUO, D. – SCHUT, H. A. et al.: Protection by chlorophyllin and indole-3-carbinol against 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4, 5-b] pyridine (PhIP)-induced DNA adducts and colonic aberrant crypts in the F344 rat. *Carcinogenesis*, 1995. 16. 2931–2937.
7. KIZIL, M. – OZ, F. – BESLER, H. T.: A Review on the Formation of Carcinogenic/Mutagenic Heterocyclic Aromatic Amines. *J. Food Process. Technol.*, 2011. 02. 05.
8. LATIF, S. S.: Effect of marination on the quality characteristics and microstructure of chicken breast meat cooked by different methods. *Lucrări Stiintifice*, 2010. 54. 314–324.
9. NERURKAR, P. V. – MARCHAND, L. L. – COONEY, R. V.: Effects of marinating with Asian marinades or western barbecue sauce on PhIP and MeIQx formation in barbecued beef. *Nutr. Cancer*, 1999. 34. 147–152.
10. SUGIMURA, T.: Overview of carcinogenic heterocyclic amines. *Mutat. Res. Fund. Mol. M.*, 1997. 376. 211–219.
11. TAI, C. Y. – LEE, K. H. – CHEN, B. H.: Effects of various additives on the formation of heterocyclic amines in fried fish fibre. *Food Chem.*, 2001. 75. 309–316.
12. TAYLOR, R. T. – FULTZ, E. – KNIZE, M.: Mutagen formation in a model beef supernatant fraction. IV. Properties of the system. *Environ. Health Perspect.*, 1986. 67. 59–74.
13. VERDIN, S. H.: Prevention of Heterocyclic amines in beef fortified with spices. Doctoral dissertation Masters Thesis. Kansas, State University, Manhattan, KS, 2002.
14. VLAHOVA-VANGELOVA, D. – DRAGOEVA, S.: Marination: effect on meat safety and human health. A review. *Bulg. J. Agric. Sci.*, 2014. 20. 503–509.
15. WONG, D. – CHENG, K. W. – WANG, M.: Inhibition of heterocyclic amine formation by water-soluble vitamins in Maillard reaction model systems and beef patties. *Food Chem.*, 2012. 133. 760–766.
16. WORLD HEALTH ORGANIZATION, & INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, 1993. 56.
17. ZAMORA, R. – HIDALGO, F. J.: 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4, 5-b] pyridine (PhIP) formation and fate: an example of the coordinate contribution of lipid oxidation and Maillard reaction to the production and elimination of processing-related food toxicants. *RSC Adv.*, 2015. 13. 9709–9721.

Közlésre érke.: 2019. dec. 31.

# treats♥art

## a precíz védelem művészete

Céltolt és alapos bolha-, valamint bélféreg elleni védelem egész évben a valós veszély/kockázatnak megfelelően.

ÚJ  
Selamectin  
alternatíva



Az új Evicto® kulcsfontosságú része az új megközelítésű parazita kontrollnak.

Szeretnénk megadni a választás lehetőségét az állatorvosoknak az állat környezetének megfelelő egyedi kockázat szerinti kezelésre, kedvező áron.

- Kipróbált és bizonyított selamectin molekula
- Egyszerű, helyi alkalmazás, gyors bőrön keresztül felszívódással
- Tökéletes lakásban tartott macskák és kölyök kutyák számára
- 4-es csomagolásban, kedvező áron
- Szakértelem bőrgyógyászat és parazitológia terén



Új selamectin alternatíva a Virbactól:  
minden, amire szükséged van, semmivel sem kevesebb az elvártnál!



Hirdetési  
felületek már  
**60 000 Ft-tól**

Többszöri megjelenés esetén  
további engedményeket  
biztosítunk

# Hirdessen Ön is a Magyar Állatorvosok Lapja c. tudományos-szakmai folyóiratban!

Most kedvező áron tesszük közzé hirdetését!

Felület	Méret (mm)	Nettó ár (Ft)
1/1	200 X 285	130 000
1/2	200 X 142	110 000
1/3	200 X 95	75 000
1/4	200 X 70	60 000
B2, B3, B4	200 X 285	155 000
PR	-	100 000



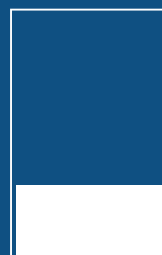
1/1 tükrös  
méret



1/1 kifutós  
tükrös



1/2  
méret



1/3  
méret



1/4  
méret



Bővebb információért keresse kollégáinkat  
a lenti elérhetőségek bármelyikén:  
Postacím: Herman Ottó Intézet Nonprofit Kft.  
1223 Budapest, Park u. 2.  
Telefon: 06-1/362-8100  
E-mail: [info@agrarlapok.hu](mailto:info@agrarlapok.hu)

# FLEXcombo®\*

A közös nevező

Prémium védelem

Egyszerűen

\* Frissen összekevert  
Ingelvac **MycoFLEX**® és  
Ingelvac **CircoFLEX**®  
vakcina



Kérjen állatorvosától vagy gyógyszerészétől további felvilágosítást!  
Alkalmazás előtt, illetve további információért olvassa el a használati utasítást, vagy kérdezze a Boehringer Ingelheim képviselőjét:

Boehringer Ingelheim RCV Magyarországi Fióktelepe  
1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 6., Tel.: 06 1 299-8900 • Fax: 06 1 299-8901, ah.hu@boehringer-ingelheim.com

