

Vírusinfekciók

Mykológia

Herpesvírusok (DNS vírus)

alfaherpesvírusok béta herpesvírusok gammaherpesvírusok

herpes simplex

varicella –zoster

- HSV1 HHV1
- HSV2 HHV2
- VZV HHV3

HHV5 - CMV

roseolavírusok

- HHV6
- HHV7

Rhadinovírus

HHV8

Lymphocryptovírus

HHV4 - EBV

- sensoros idegsejt
- ggl

CD4 pozitív sejtekben
szaporodik
B+T sejtek

lycy perzisztál

Herpesvírusok

- Infekciót követően életen át perzisztálnak
- Látens HSV, VZV, CMV, EBV:
extrakromoszomálisan hordozzuk

Herpesvírusok

Tumorraal való kapcsolat

- HSV méhnyak cc
- HHV6 B sejtes lymphoma
- HHV 8 Kaposi sarcoma
- EBV Burkitt ly

Herpesvírusok (DNS vírus)

alfaherpesvírusok

béta herpesvírusok

gammaherpesvírusok

herpes simplex

varicella –zoster

- HSV1
- HSV2
- HHV3 - VZV

HHV5 - CMV

HHV6

HHV7

HHV4 - EBV

HHV8

• **sensoros idegsejt**

• ggl

CD4 pozitív sejtekben

szaporodik

B+T sejtek

lycy perzisztál

Herpes Simplex Vírus

- HHV1 (HVS1)
- HHV2 (HVS2)
- Orofacialis HSV1 a leggyakoribb manifesztáció: a lakosság több, mint 85 %-ban szerológiai evidencia
- Genitalis HSV2:1966-tól 10 x nőtt az infekciók száma
Lakosság 16-20 % pozitív -- szerológia
(78%-nak nem volt genitális herpes simplex infekciója)

HSV

Primér infekciók (mucocutan kontaktus fertőzött egyénnel)

- gingivostomatitis herpetica: gyermekkor betegsége, 1-5 éves kor között lehet enyhe, néha igen súlyos
- vulvovaginitis herpetica (szexuális partner lehet tünetmentes)
- neonatalis primer HS: herpes sepsis veszélye (szülőcsatornán át, 75% HSV2)

Recidíváló herpes simplex

- Herpes labialis
- Herpes genitalis
- Herpeses paronychia
- Herpes gladiatorum
- Keratoconjunctivitis herpetica
- Herpes febrilis
- Herpes indiscretus

Herpes simplex labialis

Herpes simplex

Herpes simplex

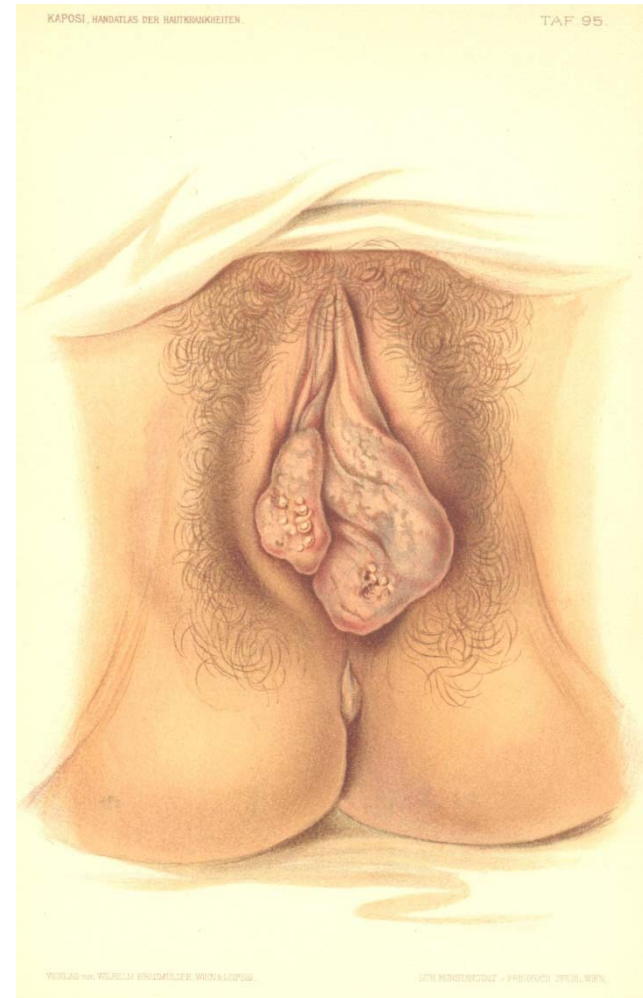
Herpes simplex

Herpes simplex paronychia

Herpes simplex

Herpes simplex

Herpes progeneritalis



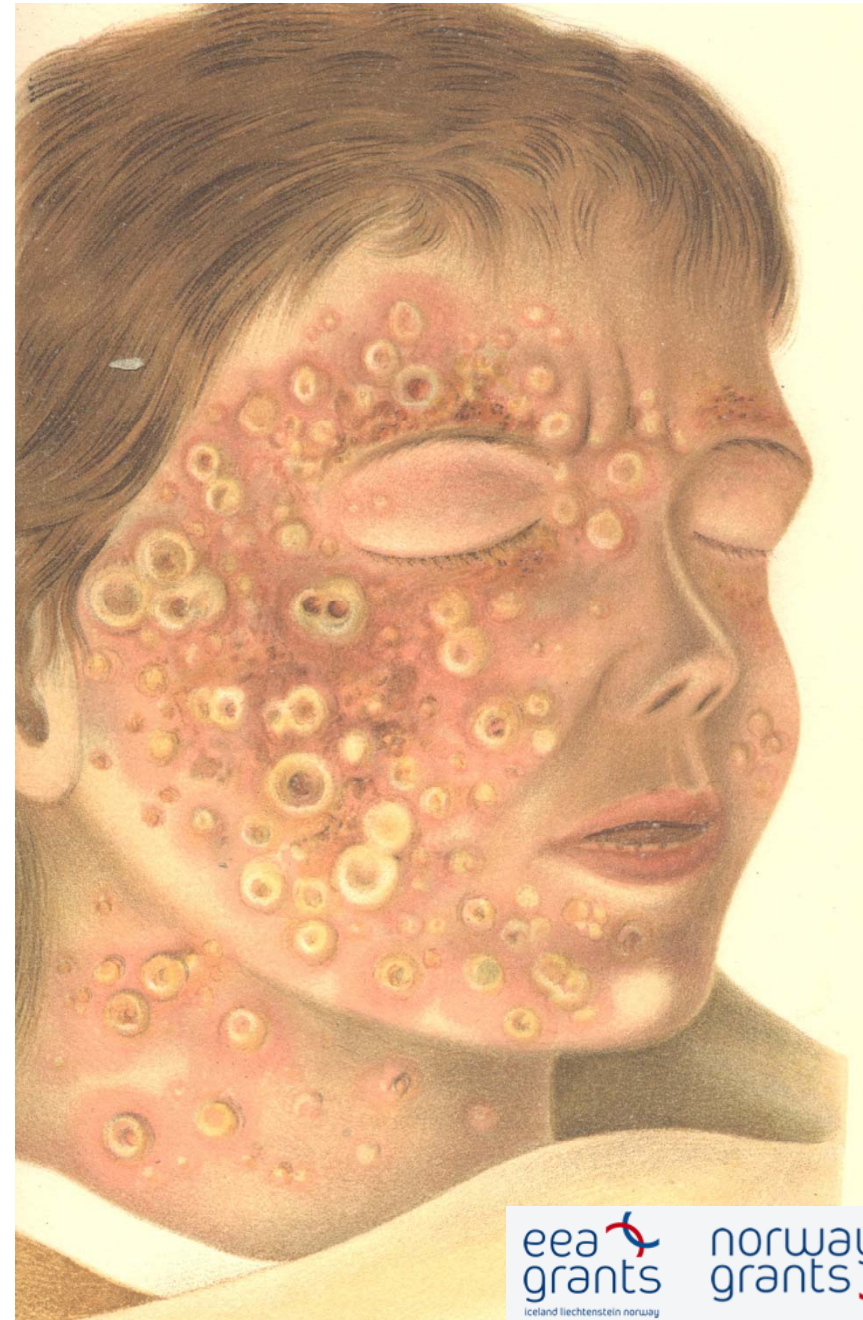
HSV komplikációi

– **Herpes simplex – erythema exsudativum multiforme**

– **Ekzema herpeticum Kaposi**

- auto- és heteroinoculatio
- súlyos kórkép, CNS

Ekzema herpeticum Kaposi



Herpesvírusok (DNS vírus)

alfaherpesvírusok

béta herpesvírusok

gammaherpesvírusok

herpes simplex

HHV5 - CMV

HHV4 - EBV

varicella –zoster

HHV6

HHV8

- HSV1 –HHV1
- HSV2-HHV2
- HHV3 - VZV

HHV7

- sensoros idegsejt
- ggl

CD4 pozitív sejtekben
szaporodik
B+T sejtek

lycy perzisztál

Varicella

VZV

Bókay

Herpes zoster

Herpes zoster szövődményes formák

Ramsey- Hunt syndroma

- Trigemini II. III.ága: száj, fül, pharynx, larynx
- Facialis paresis, tinnitus, vertigo, sükettség
- Külső hallójárat v. dobhártya

Zoster ophthalmicus

- Paralyticus ptosis
- Keratitis, scleritis
- Panothalimitis: secunder infectio (igen ritka)

Herpes zoster szövődményes formák

Bőr:

- Bakterialis superinfectio
- Hegesedés
- Zoster gangrenosus
- Szóródó bőrtünetek

Belső szervek:

- Pneumonitis, hepatitis, esophagitis, gastritis, pericarditis, cystitis, arthritis

Idegrendszer:

- Postherpeses neuralgia
- Meningoencephalitis
- Perifériás idegbénulások
- Halláscsökkenés, süketség

Herpes zoster

Ganglion

- Satellita sejtek- zárványok, hordozás

Neuronok

- Extendálhat: myelitis: elsősorban a hátsó szarvak
- Perifériás ideg: lymphocytás infiltráció, haemorrhagia, demyelinizáció
- Schwann sejtek, perineuralis sejtekben vírus

Kezelése

- Acyclovír
- 5 mg/kg (500 mg/m²) 8 óránként iv
- per os:
- HSV: 5x 200 mg
- VZV: 5x400 mg

- Lymphoma, M. Hogkin, leukémia, egyéb tumorok
- Immundeficienciák
- HIV

HSV, VZV kezelése

– Acyclovír: guanosin analóg

- Vírus specifikus thymidine kináz TK
- Foszfor átvitelével: ACV- MP **ACV TP: potens inhibítora a viralis DNS szintézisnek**
- Elsősorban azon sejtek, ahol TK jelen van

VZV kezelése

ACV rezisztencia:

- Famcyclovír, Valacylovír
- Foscarnet : direkt DNS polymerase inhibítor
- Fluorothymidine: keratoconjunctivitis

Herpesvírusok (DNS vírus)

alfaherpesvírusok

béta herpesvírusok

gammaherpesvírusok

herpes simplex

HHV5 - CMV

HHV4 - EBV

varicella –zoster

HHV6

HHV8

- HSV1
- HSV2
- HHV3 - VZV

HHV7

- sensoros idegsejt
- ggl

CD4 pozitív sejtekben
szaporodik
B+T sejtek

lycy perzisztál

Béta herpesvírusok

- HHV7 pityriasis rosea
 kesztyű-zokni szindróma
- HHV6-7 exanthema subitum

Pityriasis rosea

Herpesvírusok (DNS vírus)

alfaherpesvírusok

béta herpesvírusok

gammaherpesvírusok

herpes simplex

varicella –zoster

- HSV1
- HSV2
- HHV3 - VZV

• sensoros idegsejt

• ggl

HHV5 - CMV

HHV6

HHV7

CD4 pozitív sejtekben

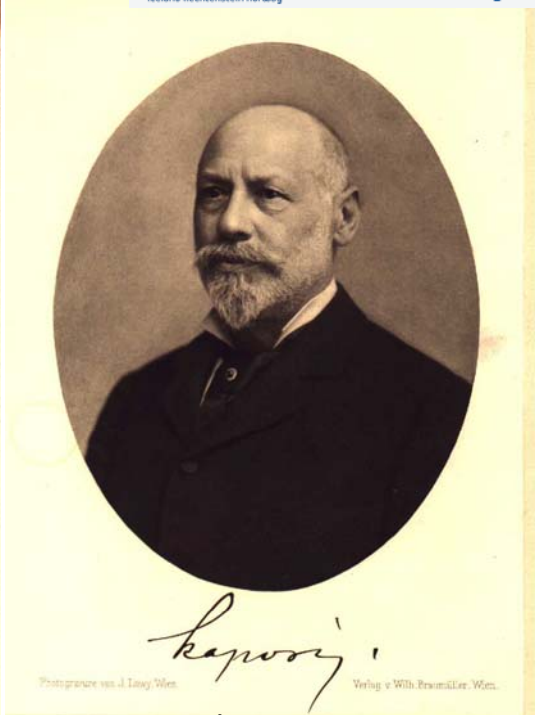
szaporodik

B+T sejtek

HHV4 - EBV

HHV8 (Rhadinovírus)

lycy perzisztál



Kaposi
sarcoma
HHV8

Sarcoma pigmentosum et haemorrhagicum idiopathicum



Sarcoma haemorrhagicum et pigmentosum idiopathicum

Kaposi sarcoma - ma

- HHV8 - asszociált transformáló gén, onkogén: Kaposin
- **Kaposin**-(ORF K12) tumor suppresszor gén-onkogén
- Kaposin A, B, C proteinek

HHV 8 pozitív daganatok

- **Kaposi sarcoma**
- **angiosarcoma**
- **primary effusion lymphoma (PEL)**
- **multicentrikus Castleman betegség (MCD)**

Human Papilloma Vírusok- DNS vírusok

Verruca

- **Verruca vulgaris**
- **Verruca plantaris**
- **Verruca plana juvenilis**

Verruca vulgaris

Therápia

- keratolytikus kezelés (szalicilsav, tejsav, karbamid)
- folyékony nitrogén kezelés
- sebészi eltávolítás – lézer
- kombinált készítmények

Verrumal (fluorouracil-salicylsav), Verra – Med (tretinoinum, salicylsav)

Verruca vulgaris

Verruca vulgaris

Human papilloma vírusok

Bőrlézió

Vírus típusai

- Verruca vulgaris
65 1-4, 26-29, 38, 41, 49, 57, 63,
- Mézárosok verruca v. 2, 7
- Epidermodysplasia
verruciformis 2, 3, 5, 8-10, 12, 14, 15, 17, 19
- M. Bowen 16, 34, 35
- Spinocellularis cc 5, 8, 14, 17, 20, 41, 47

HPV

Genitalis tünetek

- Condyloma acuminatum 6, 11, 42, 44, 51, 55, 69
- In situ carcinoma 6, 11, 16, 18, 3-35, 39, 40, 42, 43, 45, 51, 56, 57, 59, 61, 62, 64
- Carcinoma 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 66

HPV

Fej-nyak tumorok

- Papillomák 6, 7, 11, 32, 57
- Fokalis epithelialis hyperplasia (Heck) 13, 32
- Carcinoma 2, 6, 11, 16, 18, 30

Mykosisok

- Dermatophytonok
- Sarjadzógombák
- Dimorf gombák
- Penészek

- obligát aerobok- soha nem obligát anaerobok.
- szerves anyagokból, fehérje (pl. keratin) bomlástermékekből táplálkoznak.
- sejtfaluk poliszacharidokból épül fel: kitint, cellulózt, mannánt, α -glikánt, β -glikánt tartalmaz, sejtmembránjuk fő komponense az ergoszterin.
- Virulencia? molekuláris biológiai és genetikai okai ?
- Ép kültakaró esetén
 - ún. **fakultatív patogén** gombák is képesek megtámadni, ún. opportunista fertőzést okozva (elsősorban a sarjadzógombák, penészek).

Terápiás nehézségek

- *Kevés a megfelelő hatóanyag*
- *Toxicitás*
- eukaryoták, és ezért nehéz olyan antimykotikus hatóanyagokat kifejleszteni, melyek a gazdaszervezetre nem toxikusak. A hatóanyagok egy része ezért csak felületi mykózisok kezelésére alkalmas.
- *Szöveti megoszlás*
- Az antimykotikus hatás fontos paramétere a gyógyszer hydrophil vagy lipophil jellege, mely a hatóanyagok biológiai aktivitását döntően befolyásolja: felszívódást, szövetekben való megoszlást (pl. feldúsul a keratinban gazdag szövetekben). Számos per os adható hatóanyag ezért csak a mucocutan vagy haj-köröm, vagy gastrointestinális mykózisok lokális kezelésben alkalmazható (ld. később).

Mykosis superficialis

Mykosis superficialis

Mykosis superficialis

Mykosis superficialis

Dermatophytonok

- Trichophyton sp (T. rubrum, T. mentagrophytes)
- Microsporon canis
- Epidermophyton floccosum

Microsporia capitis

Sarjadzógombák

- Candida sp- Candida albicans
- Cryptococcus neoformans
- Rhodotolula

Onychomykosis

Szisztémás kezelés

Dermatophytonok

Microsporia capitis

- Griseofulvin per os

Onychomycosis

- Alkylaminok: terbinafin - *Lamisil, Terbisil*
- Imidazolok/azolok
 - fluconazol- *Diflucan*
 - itraconazol- *Orungal*

Szisztémás kezelés

Sarjazók, penészgombák

- Polyen-antibiotikumok
 - (*Nystatin, amphotericin B*)

- Imidazolok/azolok
 - ketoconazol- Nizoral
 - fluconazol-Diflucan
 - itraconazol- Orungal

Polyén antibiotikumok

- *Amphotericin B*
- *Fungizone®*
- *Lipidekkel kombinált amphotericin B*
- *foszfolipid komplex: Abelcet®, kolloidális diszperzió: Amphocil®, liposomalis készítmény: Ambisome®*

Az amphotericin B és lipidekkel kombinált készítményei

Készítmény	Lipid kombináció formája	Dózisa (mg/kg/die)	Clearence	C _{max}	Nephro-toxicitás	Infúziós toxicitás	Költség kihatás
Fungizone ^R	-	0.5-1	↔	↔	↔	↔	↔
Abelcet ^R	Foszfolipid komplex	5	↑	↓	↓	↑?↔	~ 30x ↑
Amphocil ^R	Kolloid diszperzió	5	↑	↓	↓	↑?↔	~ 70x ↑
Ambisome ^R	Liposzomális	3-5	↓	↑	↓	↓	~ 40-80x ↑

Azolok

- két nitrogént tartalmazó imidazolok
(clotrimazole, miconazole, ketoconazole)
- három nitrogént tartalmazó triazolok
 - első generációs: fluconazole, itraconazole, terconazole, stb
 - második generációs: voriconazole, posaconazole, ravuconazole

Kombinált kezelési sémák – katasztrófakeverékek

amphotericin B*	és	flucytosine
amphotericin B*	és	fluconazole
amphotericin B*	és	echinocandinok (caspofungin)
echinocandinok (caspofungin) és		triazolok / voriconazol