

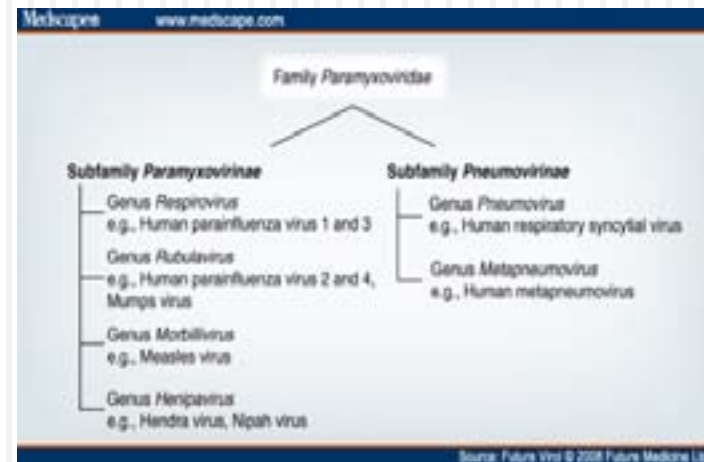
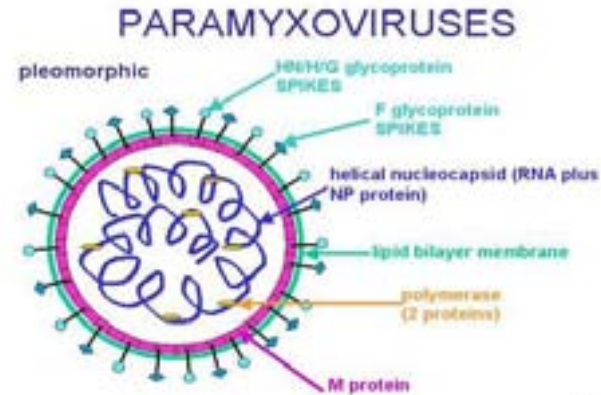
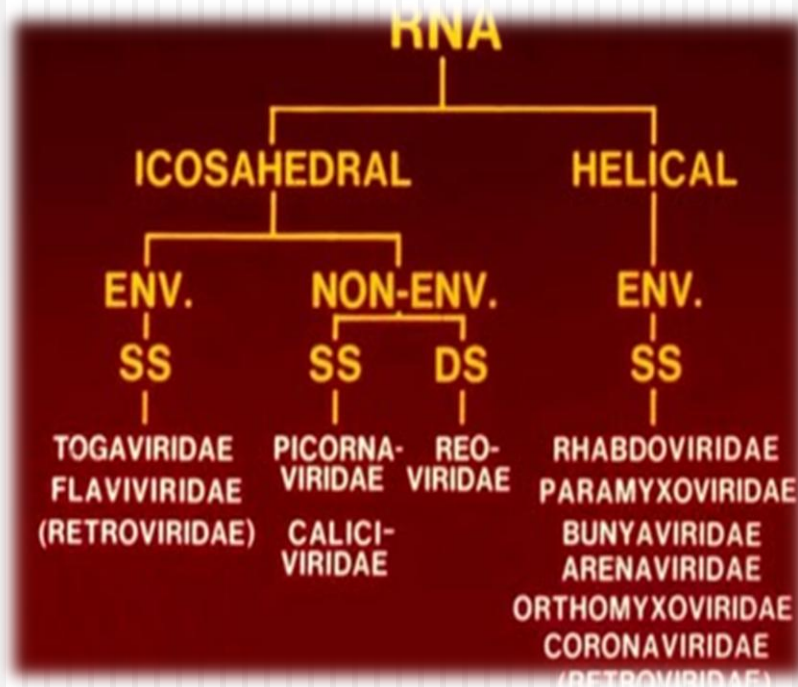


# ΙΛΑΡΑ - ΠΑΡΩΤΙΤΙΔΑ - ΕΡΥΘΡΑ ΡΑΡΝΟ-ΙΟΣ

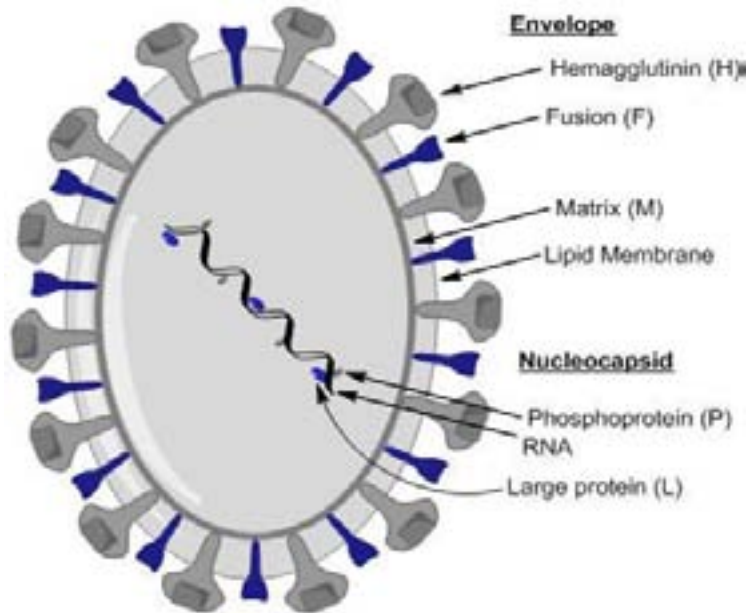
Καλλέργη Κωνσταντίνα

Μετεκπαιδευτικά μαθήματα ΕΜΕ 2009-2011

# Ιλαρά (measles) - Παρωτίτιδα (mumps)



# Ιός ιλαράς - Δομή



- Βίριο πλειόμορφο
- Διάμετρος 120-250nm
- **H** → σύνδεση με υποδοχείς
- **F** → σύντηξη μεμβρανών
- **M** → ωρίμανση βιρίου
- **N** → προστασία RNA
- **L** και **P** → σύμπλεγμα μεταγραφής

# Ιός ιλαράς - Υποδοχείς

## Μόριο CD46

- Ευρίσκεται στα περισσότερα κύτταρα
- Προάγει την είσοδο του ιού του εμβολίου και ορισμένων άγριων ιών στο κύτταρο

## SLAM\* CDw150

- Ευρίσκεται σε  
Λεμφοκύτταρα  
Δενδριτικά μακροφάγα  
Ενεργοποιημένα μονοκύτταρα
- Εμβολιοιοί και άγρια στελέχη τον χρησιμοποιούν για την είσοδό τους στο κύτταρο

\* SLAM signaling lymphocyte activation molecule

# Ιλαρά -επιδημιολογία

## Πριν το εμβόλιο

- Επιδημίες κάθε 2-5 χρόνια
- Διάρκεια 3-4 μήνες
- >90% των παιδιών ως 10 ετών ανοσία λόγω φυσικής λοίμωξης
- Ισόβια ανοσία μετά τη λοίμωξη
- Υποσιτιζόμενα παιδιά τρίτου κόσμου → σοβαρή λοίμωξη

## Μετά το εμβόλιο

### Χώρες με ↑ επίπεδα εμβολιασμού

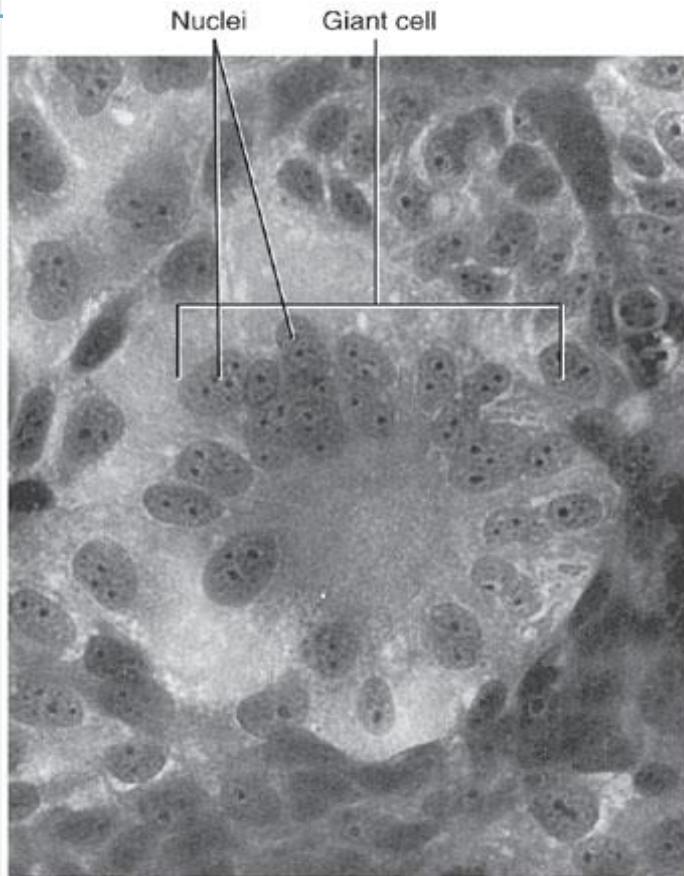
- ↑ χρόνου μεταξύ των επιδημιών
- Δραματική ελάττωση στην επίπτωση της νόσου
- Η ηλικία προσβολής εξαρτάται από το επίπεδο ανοσίας που παρέχει το εμβόλιο

# Ιλαρά - Παθογένεια

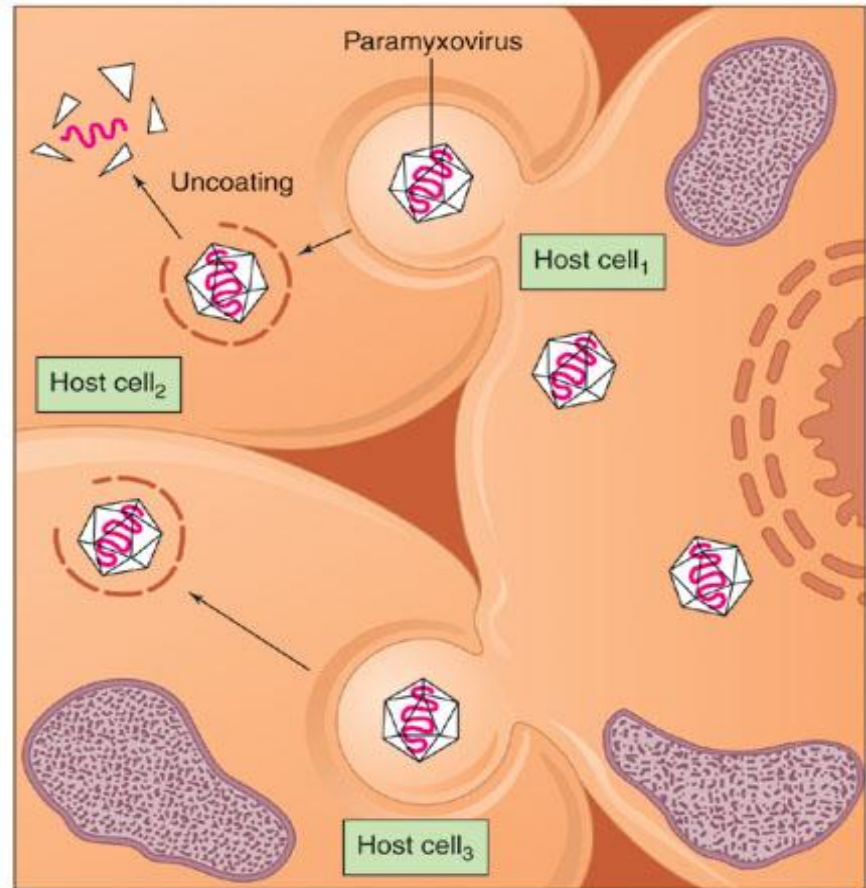
- Επιθηλιακά κύτταρα αναπνευστικού → πολλαπλασιασμός
- Διασπορά στους λεμφαδένες (SLAM) → γιγαντοκύτταρα
- Ιαιμία → προσβολή πολλών οργάνων  
( αναπνευστικό, ουροποιητικό, μικρά αγγεία, λεμφικό, ΚΝΣ ) → πολ/μός σε επιθηλιακά, ενδοθηλιακά, μονοκύτταρα, μακροφάγα
- Peak ιαιμίας 10<sup>η</sup> -14<sup>η</sup> ημέρα → ανάπτυξη abs, εξάνθημα  
(Τ- κύτταρα + μολυσμένα ενδοθηλιακά κύτταρα μικρών αγγείων)
- Η κυτταρική ανοσία  
Υπεύθυνη για πολλά από τα συμπτώματα της ιλαράς  
Ουσιώδης για τον έλεγχο της λοίμωξης

# Ίλαρά - συγκύττια

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

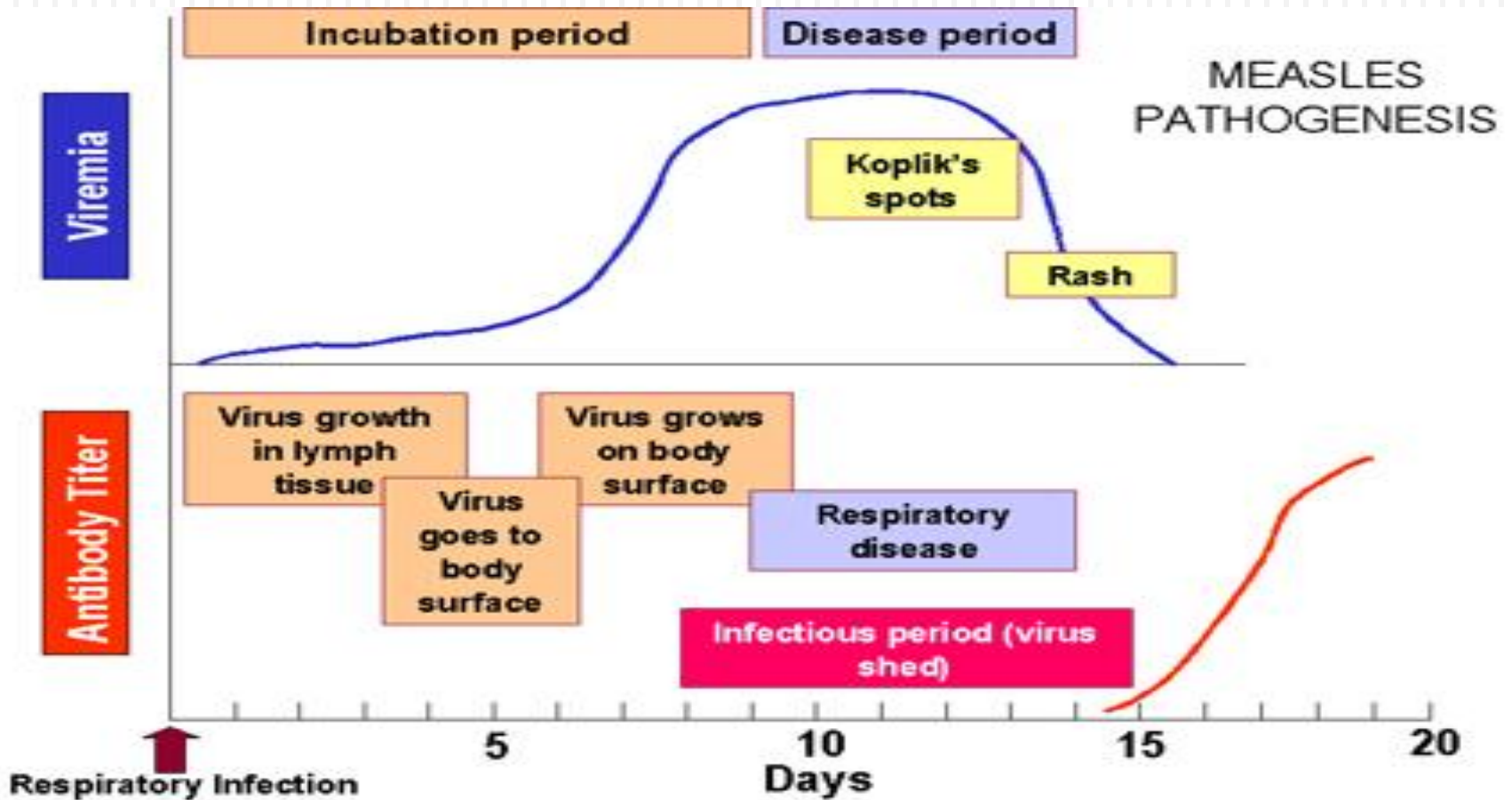


(a)



(b)

# Ιλαρά - Παθογένεια





# Ίλαρά - μετάδοση

- Σταγονίδια από τις εκκρίσεις του αναπνευστικού
- Εντονα μεταδοτικός ιός  
Νοσεί το 99% των ευαίσθητων ατόμων
- Περίοδος μεγαλύτερης μεταδοτικότητας  
4 ημέρες πριν και 4 μετά την εμφάνιση του εξανθήματος

# Κλινική εικόνα τυπικής ιλαράς

| Στάδιο              | Χρόνος  | Κλινικά χαρακτηριστικά   |
|---------------------|---|--|
| Επώαση              | 10-14 ημέρες                                    | Ασυμπτωματικό  |
| Πρόδρομο στάδιο     | Επόμενες<br>3-4 ημέρες<br>(Δευτεροπαθής ιαιμία) | Βήχας, ρινική καταρροή<br>επιπεφυκίτις, πυρετός<br><b>Κηλίδες Koplik</b>                                       |
| Εξανθηματικό στάδιο | 2 εβδομάδες<br>μετά την έκθεση                  | Εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες<br>Φυγόκεντρη διασπορά<br>Διάρκεια 5-7ημέρες → απολέπιση<br>Απότομη λύση του πυρετού |

# Ίλαρά - Κλινική εικόνα



# Τροποποιημένη ιλαρά (modified)

Ηπια πορεία κλασικής ιλαράς

- Παρατεταμένος χρόνος επώασης
- Παρόμοια πρόδρομα συμπτώματα μικρής διάρκειας
- Κηλίδες Koplik σπάνιες ή απουσιάζουν
- Μορφολογία και εξέλιξη του εξανθήματος παρόμοια

Σε άτομα με κάποιο βαθμό παθητικής ανοσίας στον ιό

- Βρέφη κάτω του έτους με μητρικά αντισώματα
- Ευαίσθητα άτομα που έλαβαν γ-σφαιρίνη μετά από έκθεση στον ιό

# Ατυπη ιλαρά (atypical)

Σπάνια σήμερα

Εμβολιασμός με  
αδρανοποιημένο ιό



έκθεση στον άγριο ιό

- Αιφνίδια έναρξη πυρετού
- Σοβαρές δερματικές βλάβες
- Πνευμονική συμμετοχή
- Σπάνιες κηλίδες Koplik
- Υψηλά επίπεδα αντισωμάτων

Αντίδραση υπερευαισθησίας  
στον ιό της ιλαράς σε άτομα  
με μερική ανοσία

- Το αδρανοποιημένο εμβόλιο δεν επάγει αντίσωμα έναντι της F πρωτεΐνης

# Ιλαρά - Επιπλοκές

## Αναπνευστικό

- ΟΜΩ 7-9%
- Λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα
- Πνευμονία 1-6%  
Ιογενής  
Βακτηριακή επιμόλυνση

## ΚΝΣ

- Ανωμαλίες στο ΗΕΓ (50%)
- Μεταλοιμώδης  
εγκεφαλομυελίτιδα (ADEM)
- Υποξεία σκληρυντική  
πανεγκεφαλίτιδα (SSPE)

# Ιλαρά - ADEM\*

( μεταλοιμώδης εγκεφαλομυελίτιδα)

- 1/1000 -2000 περιπτώσεις
- Ηλικία > 2ετών
- 1-2 εβδομάδες μετά το εξάνθημα
- Πυρετός, υπνηλία, σπασμοί
- Θνητότητα 5-30%
- Απώτερες βλάβες στο 30% των επιζώντων
- Αυτοάνοση αντίδραση έναντι της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης → απομυελίνωση
- Ο ιός δεν ανιχνεύεται στο ΕΝΥ

\*ADEM

acute disseminated encephalomyelitis

# Υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτιδα(SSPE)

- 1/11.000 περιπτώσεις ιλαράς
- Παιδιά που νόσησαν <2 ετών
- Επώαση 7-10 χρόνια
- Διαταραχές προσωπικότητας  
Προϊούσα κινητική και διανοητική  
έκπτωση, μυοκλονίες, τύφλωση
- Πάντα θανατηφόρος
- Διάρκεια 1-3 χρόνια
- Παθογένεια περίπλοκη  
Εμμένουσα λοίμωξη - βραδύς ιός  
Ανικανότητα παραγωγής  
λοιμογόνου ιού λόγω μεταλλαγών  
στο mRNA της M πρωτεΐνης και  
των F και H γλυκοπρωτεϊνών
- Στο ENY δεν ανιχνεύεται ο ιός  
αλλά ιικά αντιγόνα ή το RNA
- Υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων  
ιλαράς στο ENY και στον ορό



# Ίλαρά και ανοσοκαταστολή

## Γιγαντοκυτταρική πνευμονία

- Σε ασθενείς με προβλήματα κυτταρικής ανοσίας
- Απουσία εξανθήματος
- Σε εμβολιασμό παιδιών με SCIS\*
- Διάχυτη διάμεση πνευμονία με γιγαντοκύτταρα

\*SCIS

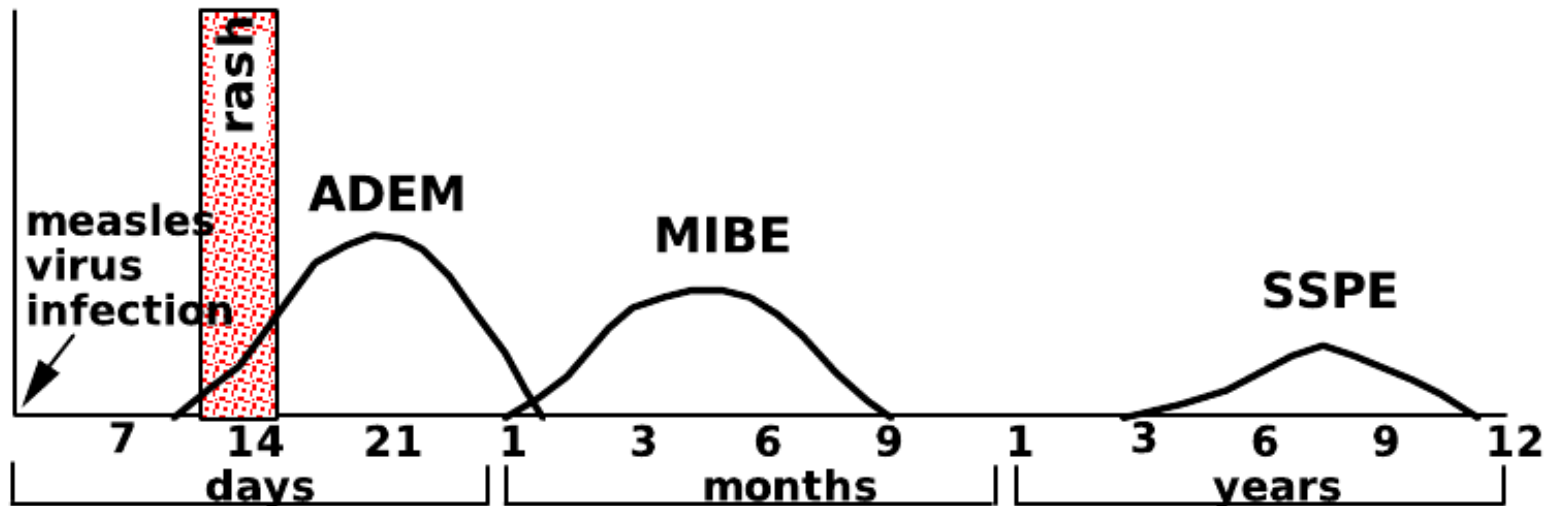
Severe combined immunodeficiency syndrome

## Εγκεφαλίτιδα με έγκλειστα ΜΙΒΕ\*

- Ο ιός πολλαπλασιάζεται ανεξέλεγκτα στο ΚΝΣ όταν ανεπαρκεί ή απουσιάζει η κυτταρική ανοσιακή απάντηση
- Συνυπάρχει με πνευμονία
- Υψηλή θνητότητα
- Ανίχνευση ιού ή RNA στον εγκεφαλικό ιστό

\*MIBE Measles inclusion body encephalitis

# Neurological Diseases Associated with Measles



Acute disseminated  
encephalomyelitis

Measles inclusion body  
encephalomyelitis

Subacute sclerosing  
panencephalitis

Occurs in immune compromised hosts  
Vaccine or wild type viruses  
Virus demonstrable in CNS

# Ίλαρά στους ενήλικες

## Γενικά βαρύτερη κλινική πορεία

- Μικροβιακή επιλοίμωξη αναπνευστικού 30%
- Μέση ωτίτις 29%
- Βαριά πνευμονία 3%
- Ιγμορίτις 25%

## Κύηση

Δεν αναφέρονται συγγενείς λοιμώξεις

Αυτόματη έκτρωση και πρόωρος τοκετός

Συχνές οι επιπλοκές από το αναπνευστικό

# Ιλαρά - ανοσιακή απάντηση

## Χυμική

- **Αντι-H αντισώματα**  
Εμποδίζουν την προσκόλληση του ιού στους υποδοχείς
- **Αντι-F αντισώματα**  
Απαραίτητα για την περιστολή της λοίμωξης
- Παραμένουν ισόβια στη φυσική λοίμωξη
- Άτομα με αγαμσφαιριναιμία αναρρώνουν κανονικά

## Κυτταρική

- Ενεργοποίηση CD8 και CD4 T-λ για περιορισμό της λοίμωξης
- Προστασία από αναμόλυνση
- Αλληλεπίδραση κυτταρικής ανοσίας και κυττοκινών
- Καταστολή της κυτταρικής ανοσίας στην ανάρρωση
- Άτομα με διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας δεν εκριζώνουν τον ιό

# Ιλαρά - εργαστηριακή διάγνωση

## Λόγοι εργαστηριακού ελέγχου

- Έλλειψη εμπειρίας κλινικών
- Περιπτώσεις με άτυπες εκδηλώσεις ιλαράς
- Ανεξήγητη εγκεφαλίτιδα ή πνευμονία σε ανοσοκαταστολή
- Επιδημιολογική επιτήρηση

## Διαγνωστικές δοκιμασίες

- Ανίχνευση αντισωμάτων \*
- Ανίχνευση RNA
- Ανίχνευση του ιού ή των αντιγόνων του στις εκκρίσεις ή τους ιστούς

\* στον ορό, σίελο, σταγόνα αίματος σε απορροφητικό χαρτί

# Ίλαρά - έλεγχος ανοσίας

## Κλασικές τεχνικές

Αντισώματα έναντι  
επιφανειακών γλυκοπρωτεϊνών

- **NT Εξουδετερωτική**  
Μέθοδος αναφοράς για τον  
προσδιορισμό της ανοσίας
- **HI Αναστολή αιμοσυγκόλλησης**  
Καλή συσχέτιση με NT  
Προστατευτικός τίτλος >10  
μονάδες

## IgG ELISA

- Απλή, ταχεία, αξιόπιστη
- Έχει αντικαταστήσει τις  
κλασικές στα Κλινικά  
Εργαστήρια

# Ίλαρά - Διάγνωση πρόσφατης λοίμωξης

## Με ένα δείγμα ορού

- IgM ELISA  
Θετική : έως 4 εβδομάδες μετά την εμφάνιση του εξανθήματος
- Εμμεση ή μ-capture τεχνική
- Αντισώματα έναντι NP
- Ανασυνδυασμένα αντιδραστήρια ( ↑ ευαισθησία και ειδικότητα)

## Με δύο δείγματα ορού

- IgG ELISA
- Κλασικές τεχνικές\*
- Οροί οξείας φάσης -ανάρρωσης
- Εξετάζονται ταυτόχρονα
- Ελέγχεται η ορομετατροπή

\*σπάνια στα Κλινικά Εργαστήρια

# ELISA - προβλήματα

## Ψευδώς (-) αποτελέσματα

- Αρχή νόσου  
Λήψη δείγματος τις πρώτες  
ημέρες του εξανθήματος
- Εμμεση IgM ELISA  
Ανεπαρκής προσρόφηση της  
ειδικής IgG προαναλυτικά

## Ψευδώς (+) αποτελέσματα

- Παρουσία RF  
Κυρίως έμμεση IgM τεχνική
- Διασταυρούμενη αντίδραση  
Parvo B19, Rubella
- Παροδική IgM  
Ανοσα άτομα σε στενή  
επαφή με πρόσφατο κρούσμα



# ELISA - Προβλήματα

Χαμηλός επιπολασμός  
νόσου



Χαμηλή θετική και αρνητική  
προγνωστική αξία  
της διαγνωστικής ELISA

|             |     |           |
|-------------|-----|-----------|
| Επιπολασμός | 50% |           |
| Ευαισθησία  | 90% | → PPV 99% |
| Ειδικότητα  | 99% |           |

|             |     |           |
|-------------|-----|-----------|
| Επιπολασμός | 1%  |           |
| Ευαισθησία  | 90% | → PPV 48% |
| Ειδικότητα  | 99% |           |

# Ίλαρά - Άμεση διάγνωση

## □ Κυτταρολογική

Γιγαντοκύτταρα

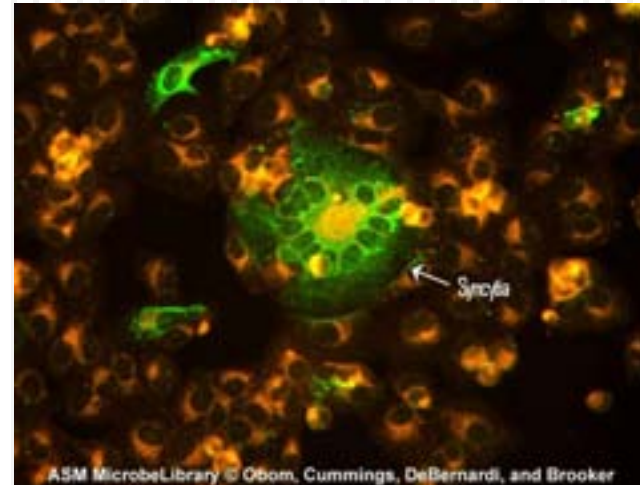
Κυτταρικά έγκλειστα

Δείγματα από ιστούς  
εκκρίματα αναπνευστικού

## □ Άνοσοφθορισμός

Μονοκλωνικά αντισώματα

έναντι της νουκλεοπρωτεΐνης



# Ίλαρά - ΚΥΤΤΑΡΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ

## Δείγμα

2-4 ημέρες πριν το εξάνθημα  
και περίπου 4 ημέρες μετά

- Αναπνευστικό, αίμα  
2-3 ημέρες από το εξάνθημα
- Ούρα  
4-7 ημέρες από το εξάνθημα

## Κυτταρική σειρά

- B95α (λεμφοβλαστοειδής)

- CPE  
2-15 ημέρες  
Συγκύτια  
Εγκλειστα



# Ίλαρά - Μοριακές τεχνικές (RT-PCR)

## Διάγνωση

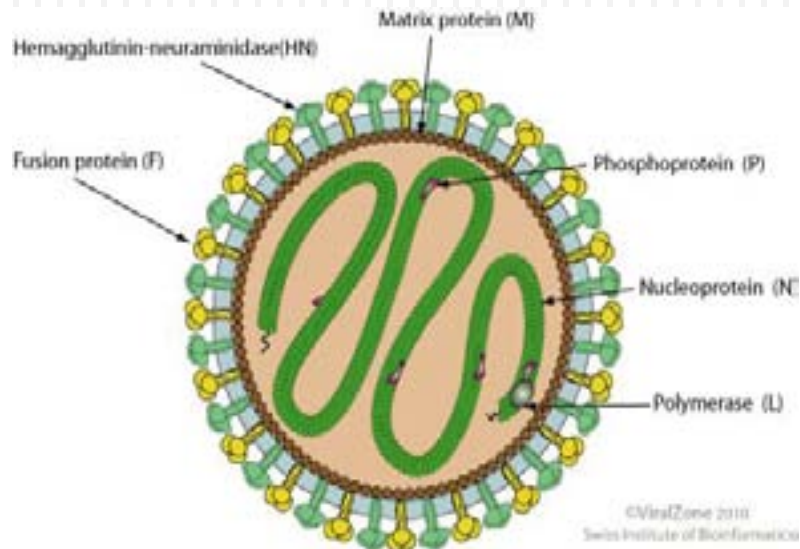
Σε ανοσοκαταστολή και σε ειδικές καταστάσεις

- Γιγαντοκυτταρική πνευμονία
- Εγκεφαλίτιδα με έγκλειστα
- Υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτιδα

## Επιδημιολογική επιτήρηση

- Διάκριση στελεχών άγριου ιού και ιού εμβολίου
- Ανίχνευση της πηγής της λοίμωξης (γονότυποι)
- Δείγματα για RT-PCR  
Κύτταρα από καλλιέργεια  
Ρινικό, ούρα, αίμα, σίελος

# Ιός παρωτίτιδας- Δομή



- 1 ορολογικός τύπος
- Αντιγόνο V = HN+F
- Αντιγόνο S = Κυρίως NP

- Βίριο πλειόμορφο
- Διάμετρος 100-300nm
- HN → Αιμοσυγκολλητίνη  
Νευραμινιδάση
- F → Σύντηξης
- M → Ωρίμανση και  
συνάθροιση βιρίων
- NP, P, L → Πολ/μός RNA

# Παρωτίτιδα - Επιδημιολογία

## Πριν από το εμβόλιο

- Μεγαλύτερη επίπτωση  
Ιανουάριος - Μάρτιος
- Επιδημίες κάθε 2-5 χρόνια
- Ηλικία προσβολής 5-9 ετών
- Ανοσία ενηλίκων 80-90%

## Μετά το εμβόλιο

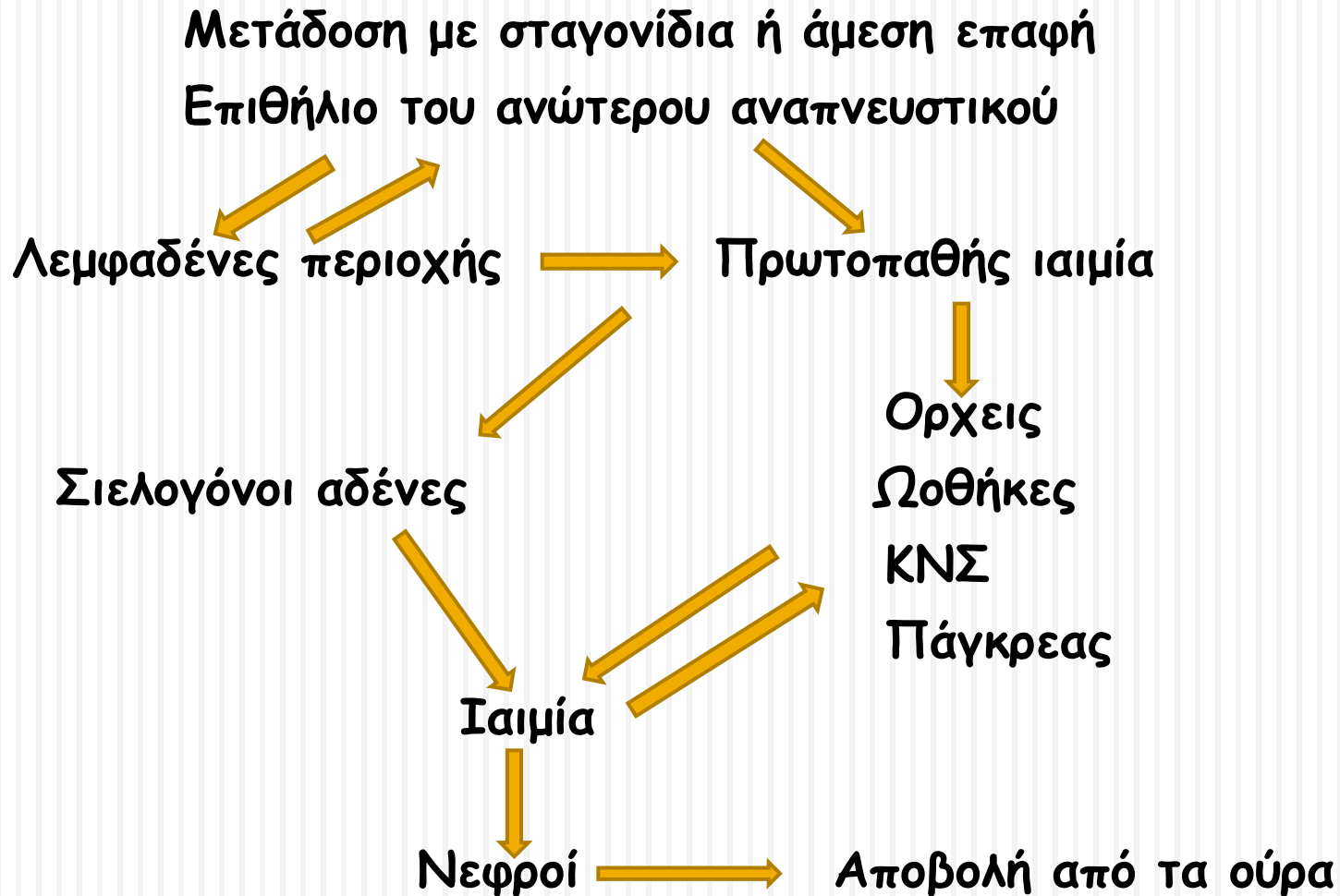
- Δεν έχει σαφή εποχιακή κατανομή
- ↓ της επίπτωσης > 99%
- Ηλικία προσβολής > 15 ετών
- Ανοσία εξαρτώμενη από το βαθμό εμβολιασμού

# Παρωτίτιδα- Παθογένεια (1)

- Μετάδοση με σταγονίδια ή άμεση επαφή
- Αρχικός πολ/μός στο επιθήλιο του ανώτερου αναπνευστικού
- Διασπορά στους λεμφαδένες της περιοχής  
Πολλαπλασιασμός → πρωτοπαθής ιαιμία
- Συστηματική λοίμωξη και προσβολή άλλων οργάνων  
(ΚΝΣ, όρχεις, επιδιδυμίδες, ωοθήκες, πάγκρεας)
- Δευτεροπαθής ιαιμία → διασπορά σε όργανα στόχους

Τόσο η πρωτοπαθής όσο και η δευτεροπαθής ιαιμία μπορεί να οδηγήσουν σε προσβολή οργάνων εκτός των σιαλογόνων αδένων

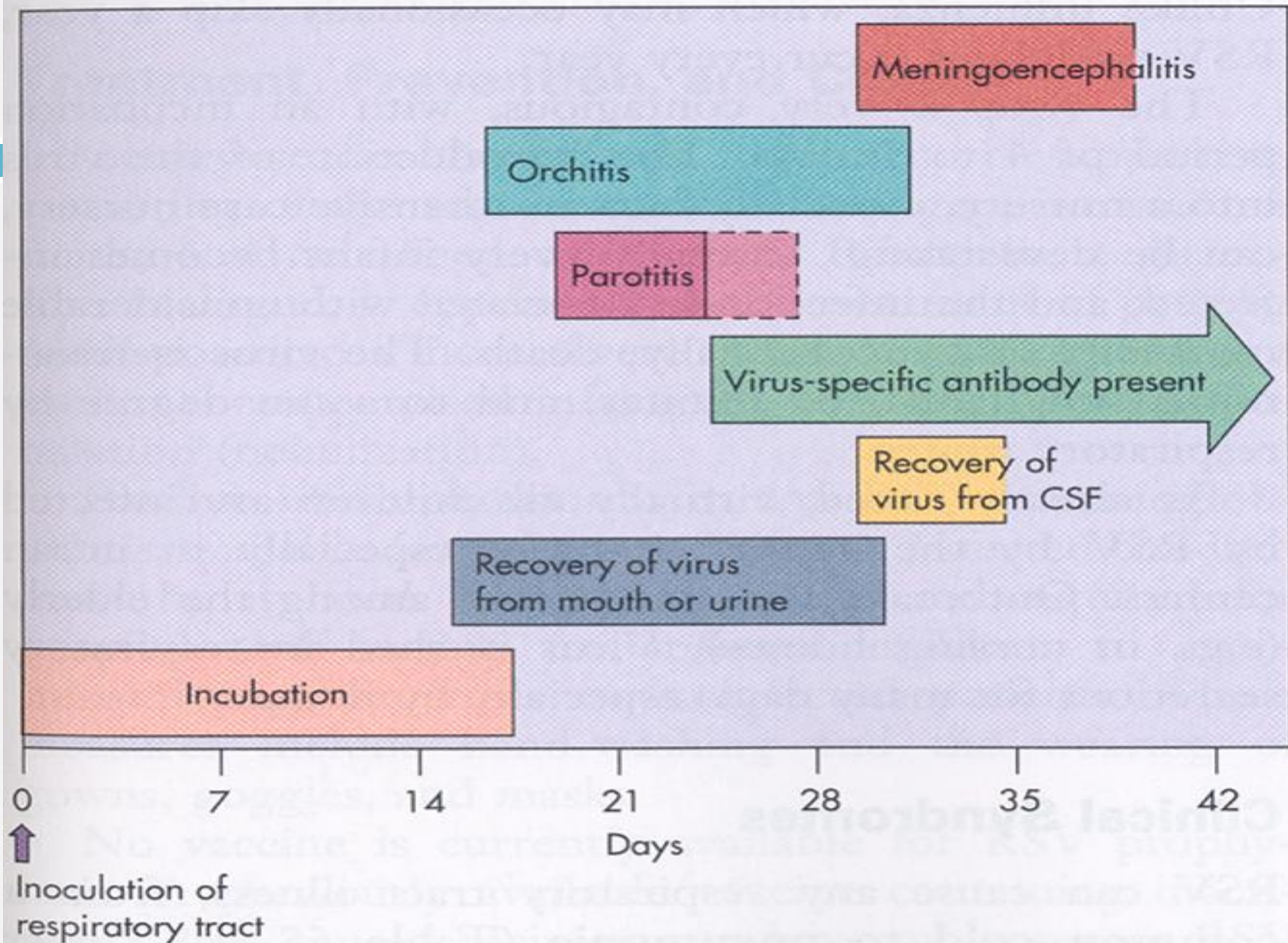
# Παρωτίτιδα - Παθογένεια





# Παρωτίτιδα - Παθογένεια (2)

- Η φλεγμονώδης απάντηση είναι υπεύθυνη για αρκετά συμπτώματα
- Η συμβολή της κυτταρικής ανοσίας ουσιώδης για την ίαση
- Οι αλλοιώσεις στα όργανα είναι μη ειδικές
- Μολύνονται τα επιθηλιακά κύτταρα του παρωτιδικού πόρου →  
→ διάχυτο οίδημα, φλεγμονώδης αντίδραση και παρουσία μ/φ και πολυμορφοπυρήνων στον συνδετικό ιστό και τον παρωτιδικό πόρο  
→ καταστροφή κυττάρων και απόφραξη
- Παρόμοιες αλλά πιο έντονες αντιδράσεις σε όρχεις και πάγκρεας
- Στο ΚΝΣ(εγκεφαλίτις) οι αλλοιώσεις είναι συνδυασμός της κυτταροπαθογόνου δράσης του ιού και της ανοσικής απάντησης



# Παρωτίτιδα - Μετάδοση

- Αερογενής με σταγονίδια
- Νοσεί το 85% των ευαίσθητων ατόμων
- Ο άνθρωπος είναι ο μόνος ξενιστής
  
- Μετάδοση 7 ημέρες πριν έως 9 ημέρες μετά τη παρωτιδική διόγκωση
- Μεταδίδουν και τα άτομα με υποκλινική νόσο

# Παρωτίτιδα - Κλινική εικόνα

- Επώαση 16-18 ημέρες
- Υποκλινική νόσηση σε ποσοστό 30%
- Πρόδρομα συμπτώματα - μη ειδικά, 1-2 ημέρες  
Πυρετός, ανορεξία, αδιαθεσία, κεφαλαλγία
- Επώδυνη διόγκωση της παρωτίδας αρχικά ετερόπλευρη
- Ακολουθεί η διόγκωση της άλλης, εντός ημερών
- Συμμετοχή των άλλων σιελογόνων 10%
- Η διόγκωση αρχίζει να υποχωρεί σε 1 εβδομάδα
- Ταχεία ανάρρωση αν δεν υπάρξουν επιπλοκές



# Παρωτίτιδα - Επιπλοκές

Μερικές θεωρούνται συστηματικές εκδηλώσεις της νόσου

|        |   |                                     |
|--------|---|-------------------------------------|
| ΚΝΣ    | Συμμετοχή χωρίς κλινικές εκδηλώσεις<br>Άσηπτη μηνιγγίτιδα<br>Εγκεφαλίτιδα                     | 50%<br>1-10 %<br>1/6000 περιστατικά |
| Αδένες | Ορχίτιδα - Επιδιδυμίτιδα<br>Μαστίτιδα - Ωοφορίτιδα<br>Παγκρεατίτιδα<br>Θυρεοειδίτιδα (σπάνια) | (25%)<br>(5%)                       |
| Άλλες  | Μεταναστευτική αρθρίτιδα<br>Ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές<br>Προβλήματα νεφρών (ήπια)       | (5-15%)                             |

# Παρωτίτιδα - ΚΝΣ

## Μηνιγγίτιδα

- 1-10% των ασθενών με διόγκωση παρωτίδων
- ΕΝΥ  
Εικόνα ιογενούς μηνιγγίτιδας
- Πρόγνωση  
Πολύ καλή με ανάρρωση χωρίς συνέπειες

## Εγκεφαλίτιδα

- 1/6000 -1/400 περιπτώσεις
- Πρώιμη: καταστροφή νευρώνων
- Οψιμη: μεταλοιμώδης
- Εικόνα μη εντοπισμένης εγκεφαλίτιδας με ↑ πυρετό
- Θνητότητα 1,4%
- Υπολειπόμενες βλάβες

# Παρωτίτιδα - ανοσιακή απάντηση

- **IgM αντι-NP**

Παραμένουν 2-6 μήνες

- **CF- αντισώματα**

Αρχικά : αντι-S (NP)

Στην έναρξη της νόσου

Παραμένουν για μήνες

Αργότερα : αντι-V (HN)

Παραμένουν για χρόνια

- **Εξουδετερωτικά**

Εναντι των γλυκοπρωτεϊνών  
HN και F του ελύτρου

Εμφανίζονται στην ανάρρωση

Παραμένουν για χρόνια

# Παρωτίτιδα - εργαστηριακή διάγνωση

## Μη ειδική

- Απουσία παρωτιδικής διόγκωσης
- Υποτροπιάζουσα νόσος
- Εξωπαρωτιδική εντόπιση
- Τεκμηρίωση λοίμωξης
  
- Ηπια λευκοπενία
- ↑ λευκά στις επιπλοκές
- Αυξημένη αμυλάση ορού

## Μέθοδοι ειδικής διάγνωσης

- Ανίχνευση αντισωμάτων
- Ανίχνευση αντιγόνων
- Απομόνωση του ιού
- Ανίχνευση του ιικού RNA



# Παρωτίτιδα

## διάγνωση πρόσφατης λοίμωξης

### Ένα δείγμα ορού

- **Ειδική IgM ELISA**  
Σε 3-4 ημέρες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων  
Παραμένει 8-12 εβδομάδες
- **CF**  
↑ τίτλος αντι-S αντισωμάτων

### 2 δείγματα ορού

- 4πλασιασμός τίτλου IgG ή τίτλου ολικών αντισωμάτων IgG ELISA - Κλασικές τεχνικές
  - Τα δείγματα απέχουν 2 εβδομάδες τουλάχιστον
- Διασταυρούμενες αντιδράσεις

# Παρωτίτιδα ελεγχος ανοσίας

- IgG ELISA

Καλή συσχέτιση με NT

Αντικατέστησε τις κλασικές

- Εναλλακτικά  
Ανοσοφθορισμός

Προστατευτικά abs  
έναντι HN πρωτεΐνης

# Παρωτίτιδα - άμεση διάγνωση

## □ Καλλιέργεια

Σίελος → 1 εβδομάδα πριν και 1  
μετά την έναρξη της νόσου

Αίμα → σπάνια απομονώνεται

Ούρα → ως 2 εβδομάδες μετά

ΕΝΥ → στη μηνιγγίτιδα

CPE και επιβεβαιωτικές δοκιμασίες

## □ Ανοσοφθορισμός

Ανίχνευση αντιγόνου

Φαρυγγικά επιχρίσματα

## □ Μοριακές τεχνικές

**Nested RT PCR (SH)**

Διαγνωστικά στο ΕΝΥ

Ταυτοποίηση ιού από κ/α

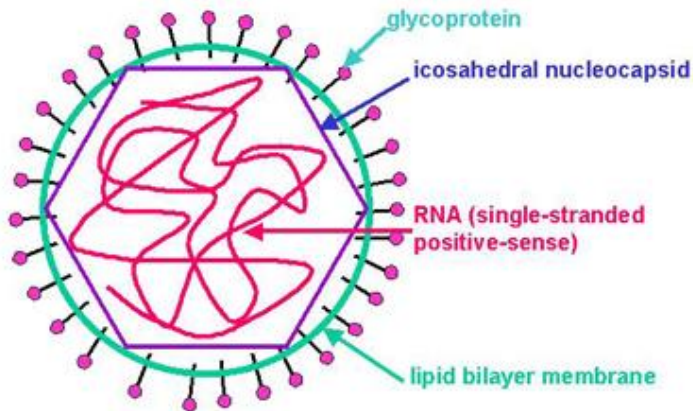
**Real-time RT PCR (M)**

Ποσοτική ανίχνευση

Σε εξειδικευμένα Εργαστήρια

# Ιός ερυθράς- Δομή

## RUBELLA VIRUS



- Μέγεθος 60-70nm
- 10.000 νουκλεοτίδια

## Δομικές πρωτεΐνες

- Γλυκοπρωτεΐνες ελύτρου E1, E2
- C πρωτεΐνη καψιδίου Αντιγόνα για HI και CF
- 7-10 γονότυποι με ελάχιστες ορολογικές διαφορές

# Ερυθρά - Επιδημιολογία

## Πριν το εμβόλιο Αναπτυσσόμενος κόσμος

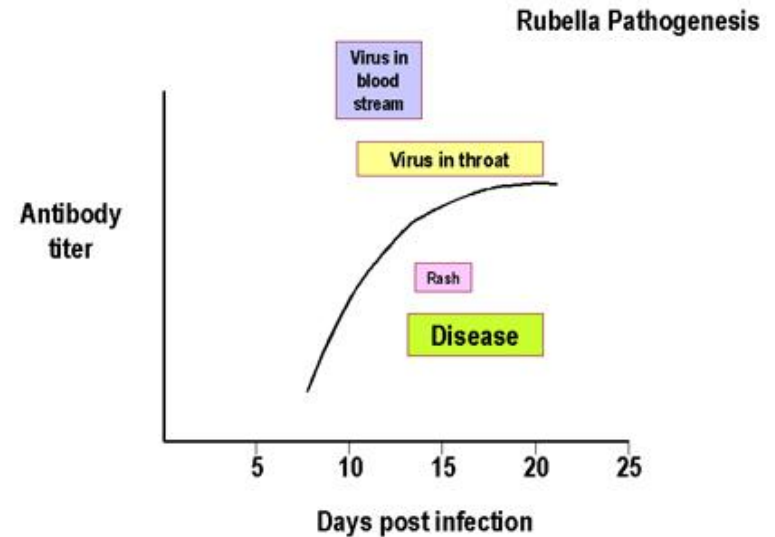
- Προσβολή παιδιών 5-9 ετών
- Μικρές επιδημίες κάθε 6-9 χρόνια και μεγάλες κάθε 30
- 80-90% ανοσία στον γενικό πληθυσμό
- Ενδημική σε πολλές χώρες με > 100.000 κρούσματα συγγενούς ερυθράς/έτος

## Χώρες με υποχρεωτική εφαρμογή εμβολιασμού

- Προσβάλλονται μεγαλύτερες ηλικίες
- Περιορισμένες επιδημίες σε οροαρνητικά άτομα σε συνθήκες στενής επαφής

# Ερυθρά - Παθογένεια

- Επώαση 18 ημέρες (12-23)
- Προσβολή ανώτερου αναπνευστικού
- Διασπορά στους λεμφαδένες τοπικά (συμπίπτει με λεμφαδενοπάθεια)
  - Απέκκριση από το ρινοφάρυγγα
  - Ανίχνευση στο αίμα
- Ιαιμία
  - Διασπορά του ιού στους ιστούς και το δέρμα → εξάνθημα
- Ανάπτυξη ειδικής ανοσολογικής απάντησης → εξαφάνιση ιού από την κυκλοφορία



# Ερυθρά - Μετάδοση

- Αερογενής με σταγονίδια από τις εκκρίσεις του αναπνευστικού
- 10 ημέρες πριν έως 15 ημέρες μετά το εξάνθημα
- Ατομα με υποκλινική νόσο μεταδίδουν τον ιό
- Νεογνά με συγγενή λοίμωξη αποβάλλουν μεγάλες ποσότητες ιού από τις εκκρίσεις και για μεγάλο χρονικό διάστημα
- Οι εμβολιασμένοι δεν μεταδίδουν

# Ερυθρά - Κλινική εικόνα

- Ασυμπτωματικές μορφές (>50%)
- Πρόδρομα συμπτώματα (ενήλικες)  
Αδιαθεσία, πυρετός, ανορεξία
- Λεμφαδενοπάθεια : οπίσθιοι τραχηλικοί, οπισθωτιαίοι, υπινιακοί
- Εξανθήμα : πρόσωπο → κορμός - κηλιδοβλατιδώδες  
Διάρκεια 3-5 ημέρες  
Ήπια καταρροή, επιπεφυκίτιδα
- Ενάνθημα : πετέχειες στη μαλακή υπερώα
- Πυρετός : ήπιος, 1<sup>η</sup> ημέρα εξανθήματος

Η λεμφαδενοπάθεια διαρκεί έως και εβδομάδες





# Ερυθρά - Επιπλοκές

| Επιπλοκή                       | Κλινική εικόνα  |
|--------------------------------|---|
| Αρθρίτις<br>ή<br>αρθραλγία     | Συχνότερη στις γυναίκες(δάκτυλα, καρποί, γόνατα)<br>Ταυτόχρονα ή λίγο μετά το εξάνθημα<br>Διάρκεια 1 μήνας - σπάνια χρόνια<br>Παθογένεια αδιεκρίνιστη - ανοσοσυμλέγματα ? |
| Αιμορραγικές<br>εκδηλώσεις     | Συχνότερες στα παιδιά - 1/3000 περιπτώσεις<br>Θρομβοκυτταροπενία σε συνδυασμό με αγγειακή βλάβη<br>Διάρκεια από εβδομάδες έως μήνες                                       |
| Μεταλοιμώδης<br>εγκεφαλοπάθεια | Συχνότερη στους ενήλικες - 1/5000 περιπτώσεις<br>7-10 ημέρες από το εξάνθημα - θνητότητα >20%<br>Οι επιζώντες χωρίς υπολειπόμενες βλάβες                                  |

# Ερυθρά - Συγγενής λοίμωξη

## Συχνότητα

- Χρήση εμβολίου
- Αριθμός ευαίσθητων ατόμων
- Κυκλοφορία του ιού στην κοινότητα

## Εκβαση

- Θάνατος εμβρύου
- Πρόωρος τοκετός
- Νεογνό με συγγενείς διαμαρτίες στη γέννηση ή αργότερα

# Ερυθρά - Συγγενής λοίμωξη

## Χρόνια νόσος με εξελικτική πορεία

- **Σημαντικός παράγοντας βαρύτητας: Η ηλικία κύησης**

|                  |     |                               |
|------------------|-----|-------------------------------|
| 1η-12η εβδομάδα  | 90% | Βαριές βλάβες (οργανογένεση)  |
| 12η-20η εβδομάδα | 50% | Απώτερες στο 1/3 των εμβρύων. |
| >20η εβδομάδα    |     | Ασυμπτωματικές λοιμώξεις      |
- **Μηχανισμός βλάβης**

|                                  |                          |
|----------------------------------|--------------------------|
| Επιβράδυνση κυτταρικής διαίρεσης | <b>Επίνοσες γυναίκες</b> |
| Ιστική νέκρωση.                  | 5-20%                    |

# Συγγενής ερυθρά-Κλινικές εκδηλώσεις

## □ Παροδικές

Υποστρέφουν

Ηπατίτις

Ανοσοσυμπλέγματα

Θρομβοπενία

Ικτερος

## □ Μόνιμες

Γέννηση

1ος χρόνος

Καρδιακές

Οφθαλμικές

Κύφωση-ΚΝΣ

Βλάβες

οργανογένεσης

## □ Απώτερες

Παιδιά - Έφηβοι

Προοδευτική πορεία

Σ.διαβήτης

Ενδοκρινοπάθειες

Πανεγκεφαλίτις

Ιστική καταστροφή

Αγγειακή βλάβη

Αυτοανοσία (:)

# Συγγενής ερυθρά-Πορεία νόσου

- **Γέννηση** Τα 2/3 από τα νεογνά είναι ασυμπτωματικά
- **5ετία** Καρδιοπάθεια - Οφθαλμική νόσος  
Κώφωση - Καθυστέρηση ανάπτυξης
- **Μακροχρόνια**

|                         |       |
|-------------------------|-------|
| Νοητική καθυστέρηση     | (25%) |
| Διαταραχές συμπεριφοράς | (20%) |
| Νευρολογικές βλάβες     | (12%) |
| Σ.Διαβήτης              | (15%) |
| Αυτισμός                | (5%)  |

**Συχνότερη βλάβη** : Κώφωση στα 2/3 των πασχόντων

# Ερυθρά - Διάγνωση

## Μέθοδοι

- Ορολογικές δοκιμασίες
- Μοριακές τεχνικές
- Κυτταροκαλλιέργεια

## Δείγμα

- Ορός αίματος  
Σίελος  
Κηλίδα αίματος σε χαρτί
- Φαρυγγικά επιχρίσματα  
Ρινοφαρυγγικά εκπλύματα  
Ούρα  
Ιστοί

# Ερυθρά - Ορολογική διάγνωση

## Πρόσφατη λοίμωξη

- Ένα δείγμα ορού
  - μ-capture ELISA
  - έμμεση IgM ELISA
- Ορομετετροπή -2 δείγματα
  - IgG ELISA
  - Τα δείγματα απέχουν χρονικά 2-3 εβδομάδες
- Διασταυρούμενες (Parvo)
- Avidity test

## Ελεγχος ανοσίας

- Ένα δείγμα ορού
  - IgG ELISA
  - Latex συγκόλληση
  - Αναστολή αιμοσυγκόλλησης

# Ερυθρά - Άμεση διάγνωση

## Καλλιέργεια ιού

- Διάγνωση επίκτητης και συγγενούς λοίμωξης
- Τελική ταυτοποίηση ιού με IFA ή RT-PCR
- Χρονοβόρος και ακριβή
- Αντικατάσταση με τις μοριακές τεχνικές

## Μοριακές τεχνικές

- Άμεση ανίχνευση του ιού στο δείγμα ή επιβεβαίωση ορολογικών δοκιμασιών RT-PCR με μεγάλη ευαισθησία ανίχνευσης ή nested PCR (3-10 αντίγραφα RNA)
- Επιδημιολογική επιτήρηση "Άγριος" ή ιός εμβολίου



# Ερυθρά - Έλεγχος εγκύου

| IgG (+)<br>IgM (-) | IgG (-)<br>IGM (-) | IgG (-) ή (+)<br>IgM (+)              |
|--------------------|--------------------|---------------------------------------|
| Άτομο άνοσο        | Άτομο επίνοσο      | 2 <sup>ο</sup> δείγμα<br>Avidity test |

# Συγγενής ερυθρά - έλεγχος εμβρύου

6-8 εβδομάδες από τη  
μητρική λοίμωξη

- Λοίμωξη 1<sup>ου</sup> τριμήνου
- Επαναλοίμωξη εγκύου
- Ασαφή ορολογικά αποτελέσματα

- **RT-PCR**

Αμνιακό υγρό  
Βιοψία χοριακής λάχνης  
Ευσαιθησία 87-100%

- **Ορολογικός**

IgM στο αίμα του εμβρύου

- **Καλλιέργεια ιού**

Δύσκολη και χρονοβόρα

# Συγγενής ερυθρά

## Διάγνωση στο νεογνό

Βασίζεται σε κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια

### □ Ορολογική

Ανίχνευση ειδικής IgM στον ορό του νεογνού

Παραμονή ειδικής IgG μετά τον 6<sup>ο</sup> - 9<sup>ο</sup> μήνα

Απουσία ειδικής IgG αποκλείει τη διάγνωση

### □ RT PCR

Ούρα, ρινοφαρυγγικό, σίελος

# Συγγενής ερυθρά \*

## Χρόνος λήψης δείγματος

| Διαγνωστική δοκιμασία     | Θετικό αποτέλεσμα %   | Θετικό αποτέλεσμα >90%      | Αρνητικό αποτέλεσμα 50% |
|---------------------------|---|-----------------------------|-------------------------|
| Απομόνωση ιού από φάρυγγα | Στην γέννηση<br>Σχεδόν 100%   | 2 εβδομάδες μετά τη γέννηση | Ηλικία 3 μηνών          |
| IgM - ELISA στον ορό      | Στη γέννηση<br>80%  | Ηλικία 1 μηνός              | Ηλικία 6 μηνών          |
| IgG - ELISA στον ορό      | Προοδευτική ελάττωση της μητρικής ειδικής IgG<br>Αύξηση της ειδικής IgG του βρέφους με συγγενή λοίμωξη<br>Υψηλά ή αυξανόμενα επίπεδα μετά τον 1 <sup>ο</sup> χρόνο ζωής |                             |                         |

\*λοίμωξη εμβρύου στο 1ο τρίμηνο

# Διάγνωση ερυθράς - Χρόνος λήψης δείγματος

| Διαγνωστική δοκιμασία     | Θετικό αποτέλεσμα %                    | Θετικό αποτέλεσμα >90%    | Αρνητικό αποτέλεσμα 50%      |
|---------------------------|--|---------------------------|------------------------------|
| Απομόνωση ιού από φάρυγγα | 1 <sup>η</sup> ημέρα εξανθήματος : 90% | 2 ημέρες πριν το εξάνθημα | 4 ημέρες μετά το εξάνθημα    |
| Απομόνωση ιού Από αίμα    | 1 <sup>η</sup> ημέρα εξανθήματος: 50%  | 5 ημέρες πριν το εξάνθημα | 1 ημέρα μετά το εξάνθημα     |
| IgM- ELISA                | 1 <sup>η</sup> ημέρα εξανθήματος : 50% | 5 ημέρες μετά το εξάνθημα | 6 εβδομάδες μετά το εξάνθημα |
| IgG- ELISA                | 3 <sup>η</sup> ημέρα εξανθήματος : 50% | 8 ημέρες μετά το εξάνθημα | Ισόβια θετικό                |

# Εμβόλιο MMR

**M** easles

**M** umps

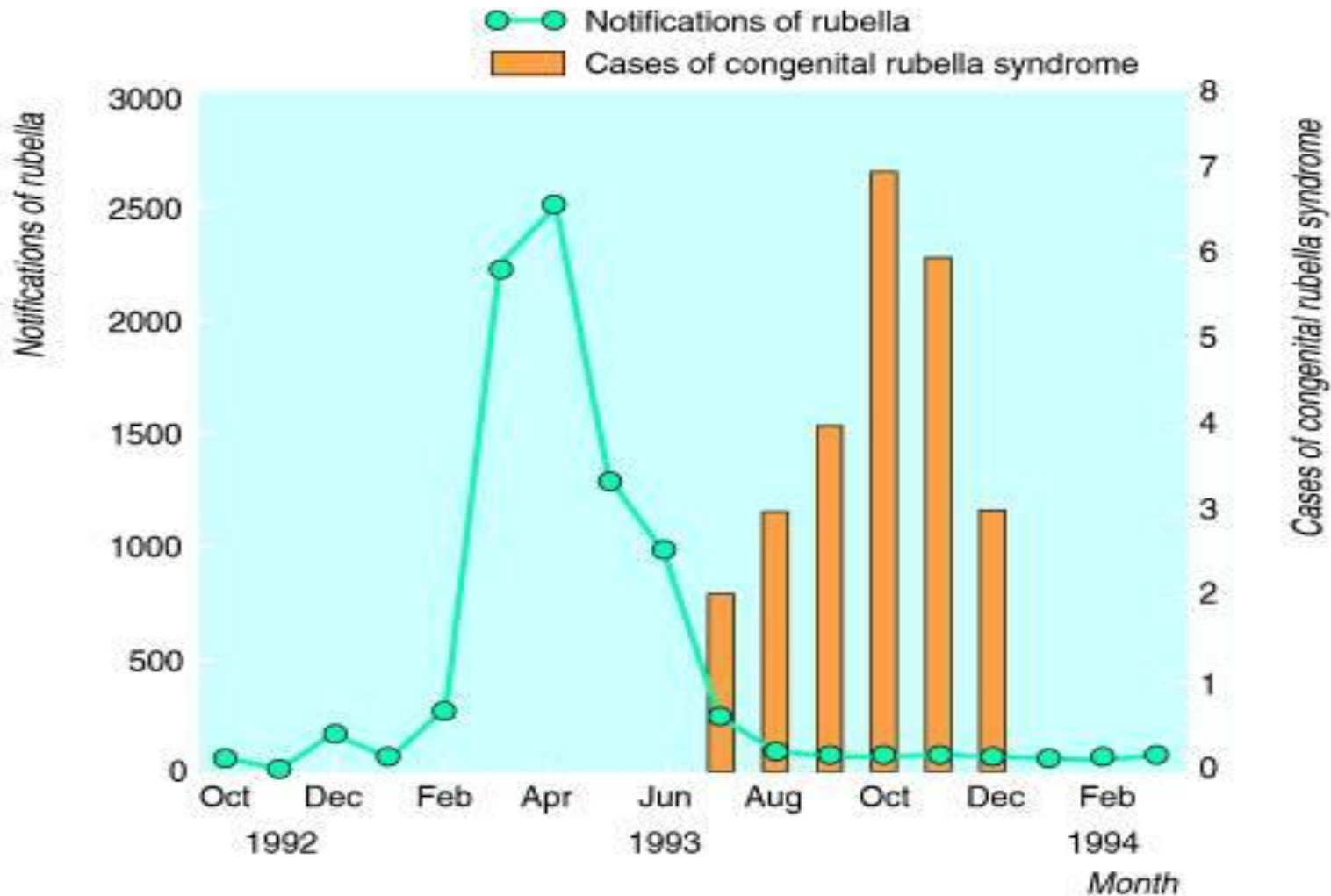
**R** ubella

- 1<sup>η</sup> δόση 12-15 μηνών
- 2<sup>η</sup> δόση 4-6 ετών

Κύριο αίτιο αποτυχίας

Η παράληψη της  
δεύτερης δόσης

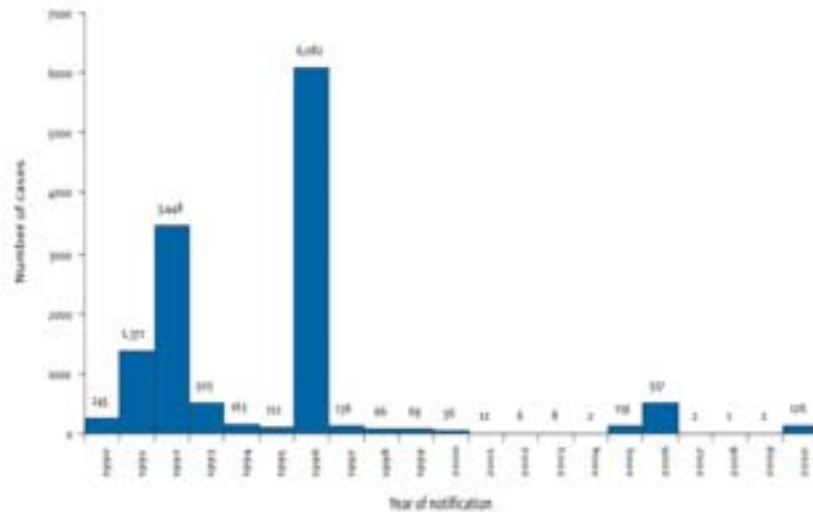
# Συγγενής ερυθρά - Ελλάδα



# Επιδημίες ιλαράς - Ελλάδα

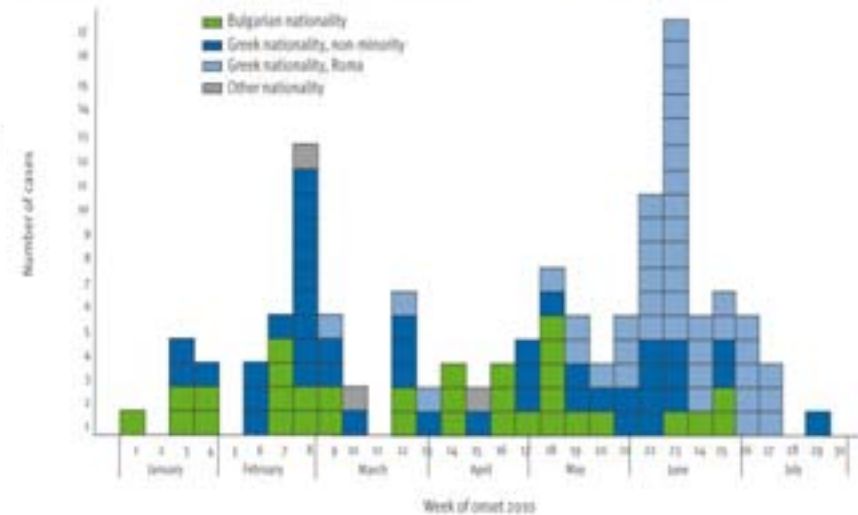
**FIGURE 1**

Reported measles cases by year of notification, Greece, 1 January 1990-25 July 2000



**FIGURE 2**

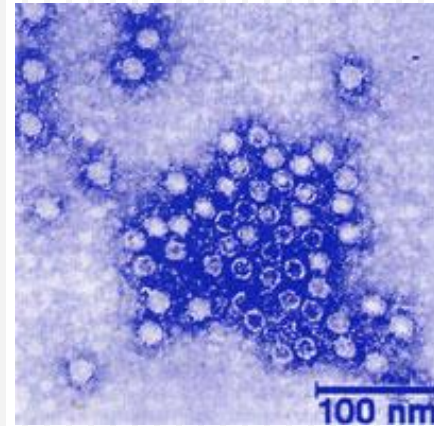
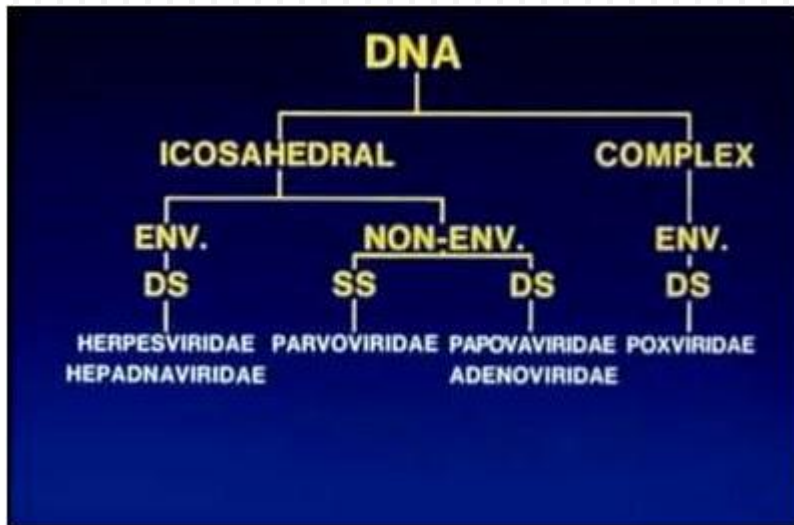
Reported measles cases by week of symptoms' onset and by population group, Greece, 1 January-25 July 2000 (n=122\*)



\* Date of onset of symptoms was known only for 122 cases.

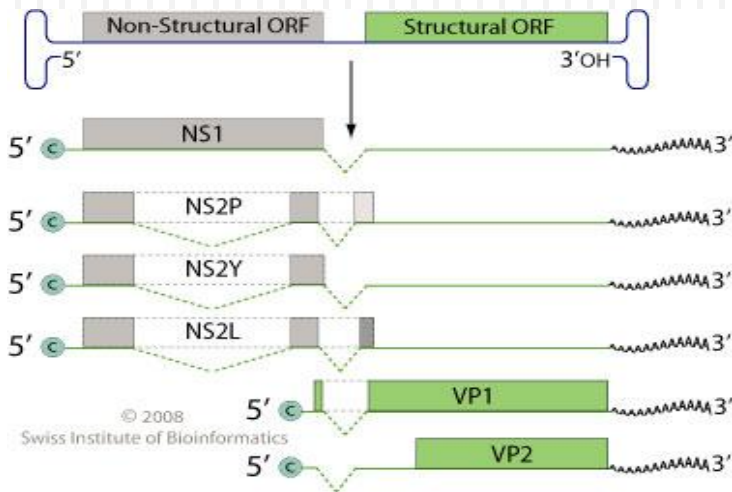


# Parvo-ϊός B19



Μέγεθος 26nm

# Parvo B19 - Δομή



- Μη δομική NS1 πρωτεΐνη
- Δομικές καψιδίου
  - VP1 4 % του καψιδίου
  - VP2 96% του καψιδίου

**NS1** Πολλαπλασιασμός ιού  
Επαγωγή απόπτωσης  
Ενεργοποιεί IL-6

**VP1** Εξωτερικά στο καψίδιο  
Εξουδετερωτικά abs

**VP2** Πρώιμη ανοσιακή απάντηση

- Ζυγονότυποι(συχνότερος ο 1)

# Ραρνο Β19 - Επιδημιολογία

## Επιπολασμός

- Παγκόσμια διασπορά
- Παιδιά 50% οροθετικά
  - Γυναίκες 50-60%
  - >50 ετών 90%
- 
- Επίπτωση στους αιμοδότες  
1/20.000 -1/50.000 μονάδες  
1/3.000 στα pool

## Τρόποι μετάδοσης

- Επιδημίες κάθε 3-5 χρόνια
  - Άνοιξη - καλοκαίρι
- 
- Αναπνευστική οδός
  - Κάθετη μέσω του πλακούντα
  - Παρεντερικά με αίμα και παράγωγα ( $>10^7$  geq/ml)

# Parvo B19 - Τροπισμός

## Υποδοχέας Αντιγόνο P

- Πρόδρομα κύτταρα ερυθράς σειράς - ερυθροβλάστες
- Μεγακαρυοκύτταρα
- Ενδοθηλιακά κύτταρα
- Εμβρυϊκό μυοκάρδιο

## Συνυποδοχέας

### Ιντεγκρίνες α5β1

- Πρόδρομα κύτταρα ερυθράς σειράς

Άτομα με συγγενή έλλειψη του αντιγόνου P δεν προσβάλλονται από τον parvovirus B19

# Parvo B19 - Παθολογία

- Ο τροπισμός του ιού στα διάφορα όργανα και ιστούς εξαρτάται από τα κύτταρα που φέρουν τους υποδοχείς του
- Ο ιός είναι λυτικός για τα κύτταρα της ερυθράς σειράς και προτιμά τα κύτταρα με ταχύ πολλαπλασιασμό
- Στη φάση της αιμίας προσβάλλει το έμβρυο μέσω του πλακούντα

Η νόσος καθορίζεται από την καταστροφή των κυττάρων και την ακόλουθη ανοσιακή απάντηση στη λοίμωξη (διφασική πορεία)

- Λοίμωξη → καταστολή της παραγωγής της ερυθράς σειράς → αιμία → εξαφάνιση ΔΕΚ από την κυκλοφορία → πτώση της Hb
- Ανάπτυξη αντισωμάτων → περιορισμός αιμίας → σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων → εξάνθημα, αρθραλγίες

# Parvo B19 - Κλινικές εκδηλώσεις

| Εκδήλωση νόσου                          | Οξεία /χρόνια | Κατάσταση ατόμου                  |
|---|---------------|-----------------------------------|
| Λοιμώδες ερύθημα (5 <sup>η</sup> νόσος) | Οξεία         | Υγιή παιδιά                       |
| Σύνδρομο πολυαρθροπάθειας               | Οξεία /χρόνια | Υγιείς ενήλικες                   |
| Παροδική απλαστική κρίση                | Οξεία         | Ταχύς ρυθμός ερυθροποίησης        |
| Επιμένουσα αναιμία                      | Χρόνια        | Ανοσοανεπάρκεια<br>Ανοσοκαταστολή |
| Εμβρυϊκός ύδρωπας<br>Συγγενής αναιμία   | Οξεία /χρόνια | Εμβρυο (<20 εβδομάδων)            |

# Ραρνο Β19 - λοιμώδες ερύθημα

## Φάση ιαιμίας

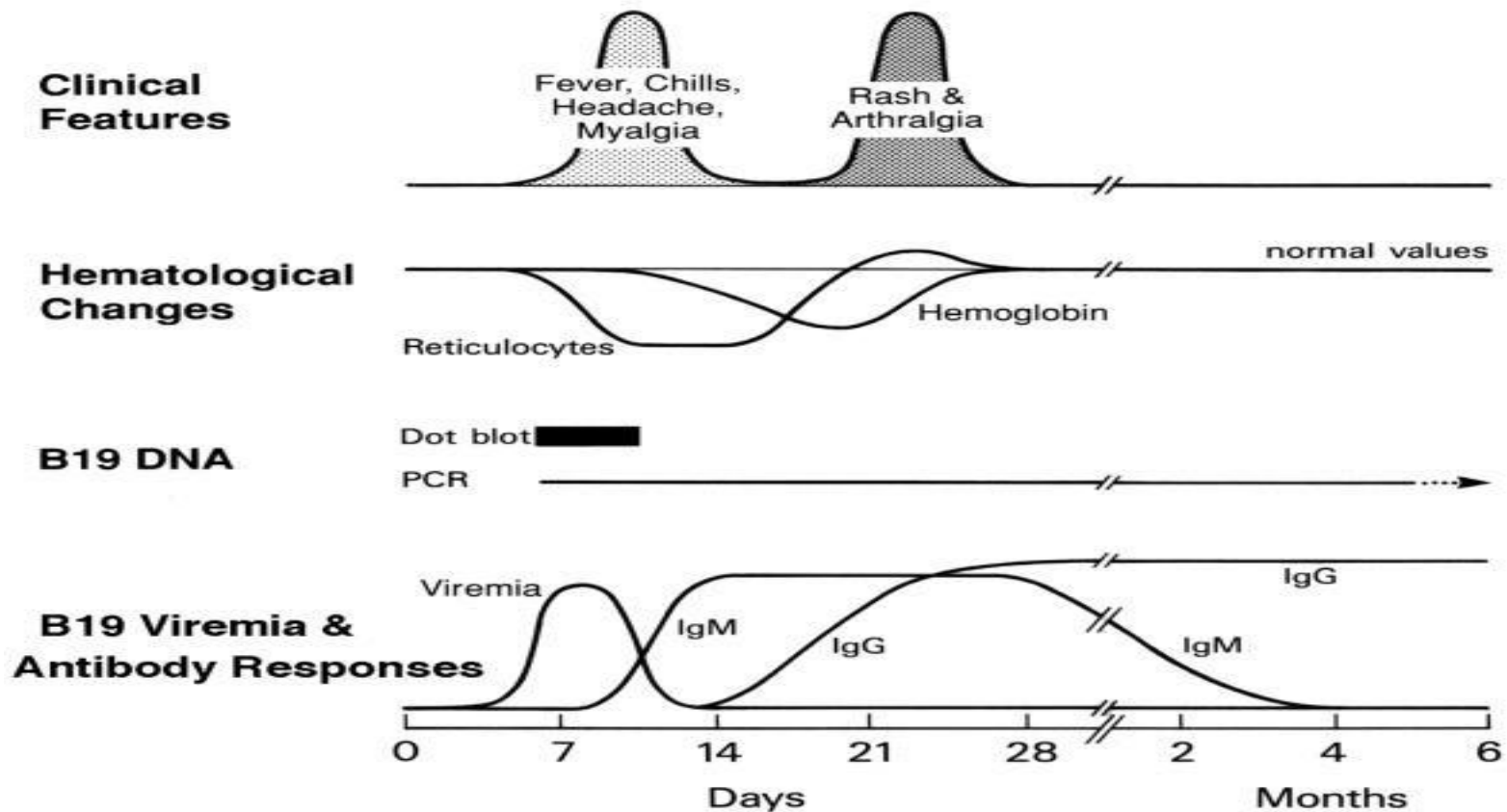
- Επώαση 6-10 ημέρες
- Μη ειδικά συμπτώματα  
Πυρετός, καταρροή, ναυτία
- Σταματά η ερυθροποίηση
- Ιός στις εκκρίσεις
  
- Peak ιαιμίας 8<sup>η</sup> -9<sup>η</sup> ημέρα  
( $10^{10}$  - $10^{12}$  gc/ml)

## Φάση εξανθήματος

- 17<sup>η</sup> -18<sup>η</sup> ημέρα  
Εξάνθημα προσώπου
- Εξάνθημα κορμού-άκρων



# Parvo B19 - λοίμωξη σε ανοσοεπαρκείς



*Manual of Clinical Microbiology 9<sup>th</sup> edition 2007*



# Parvo B19 - Απλασία

## Παροδική απλαστική κρίση TAC\*

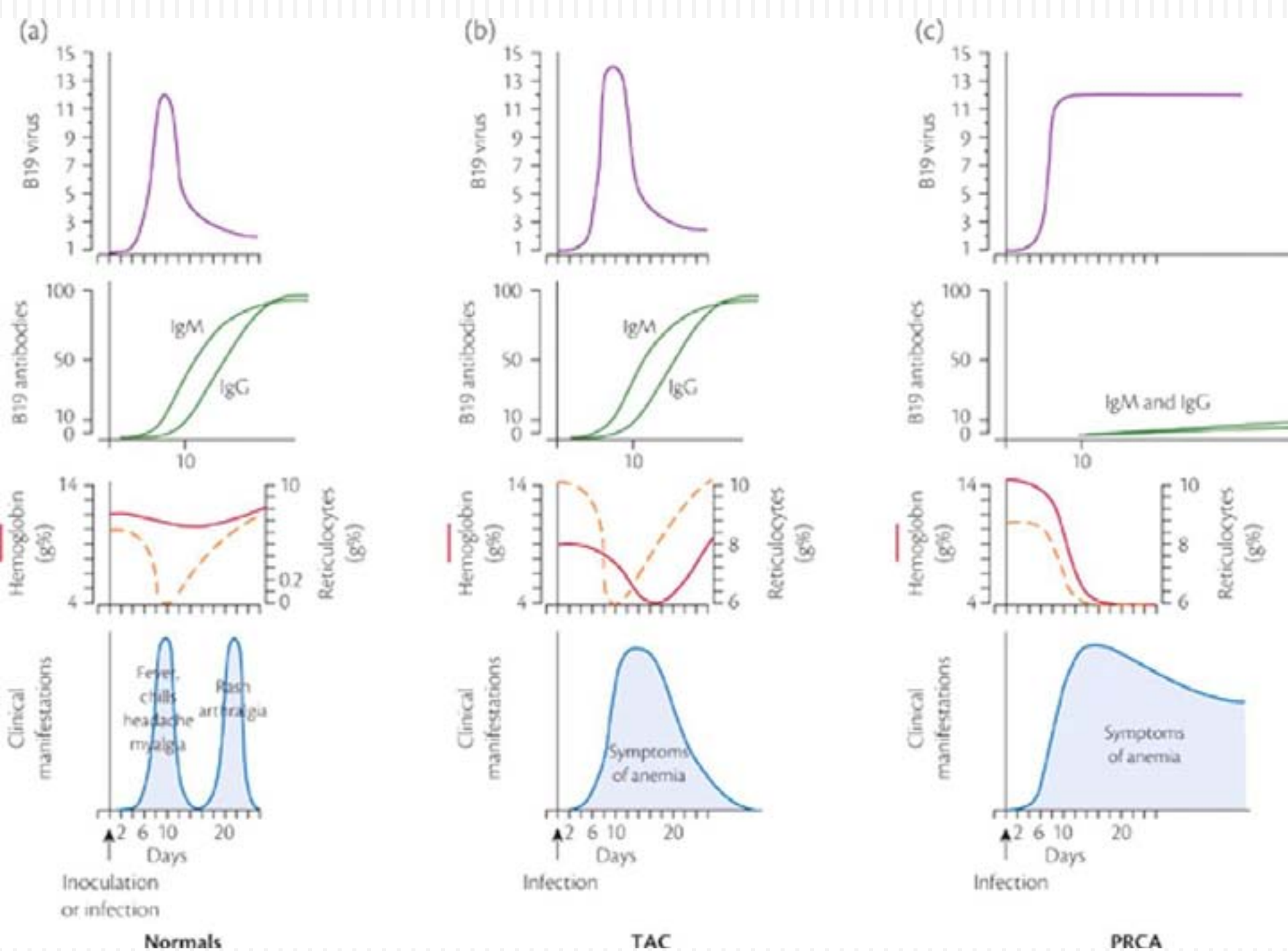
- Απουσία ΔΕΚ και προδρόμων κυττάρων στον μυελό
- Απότομη σοβαρή αναιμία
- Χρόνιο αιμολυτικό νόσημα
- Καταστάσεις stress
- Συχνή ιαιμία στην προσέλευση
- Ανοσία μετά την ανάρρωση

\*TAC Transient aplastic crisis

## Χρόνια λοίμωξη - απλασία PRCA\*

- Επιμένουσα αναιμία
- ↓ επίπεδα ή απουσία abs
- Επιμένουσα ή διαλείπουσα ιαιμία
- Ανοσοανεπάρκεια  
Συγγενής ή επίκτητη
- Ανοσοκαταστολή

\*PRCA Pure red cell aplasia



# Parvo B19 - Κύηση

- Αυτόματη αποβολή - Εμβρυϊκός ύδρωπας
- Προσβολή εμβρύου 6 εβδομάδες μετά τη μητρική λοίμωξη
- ↑ κίνδυνος αυτόματης αποβολής -20 πρώτες εβδομάδες 9%
  
- 10-15% του ύδρωπα (μη άνοσου)  
Ταχεία αιμοποίηση + Ανώριμο ανοσοποιητικό  
Κρίσιμη περίοδος 11<sup>η</sup> - 23<sup>η</sup> εβδομάδα(ηπατική αιμοποίηση)
  
- Διάγνωση  
PCR στο αμνιακό υγρό, εμβρυϊκό αίμα, ιστούς  
Ελεγχος της μητέρας για πρόσφατη λοίμωξη

# Parvo B19 - ανοσιακή απάντηση

## Ανοσοεπαρκείς

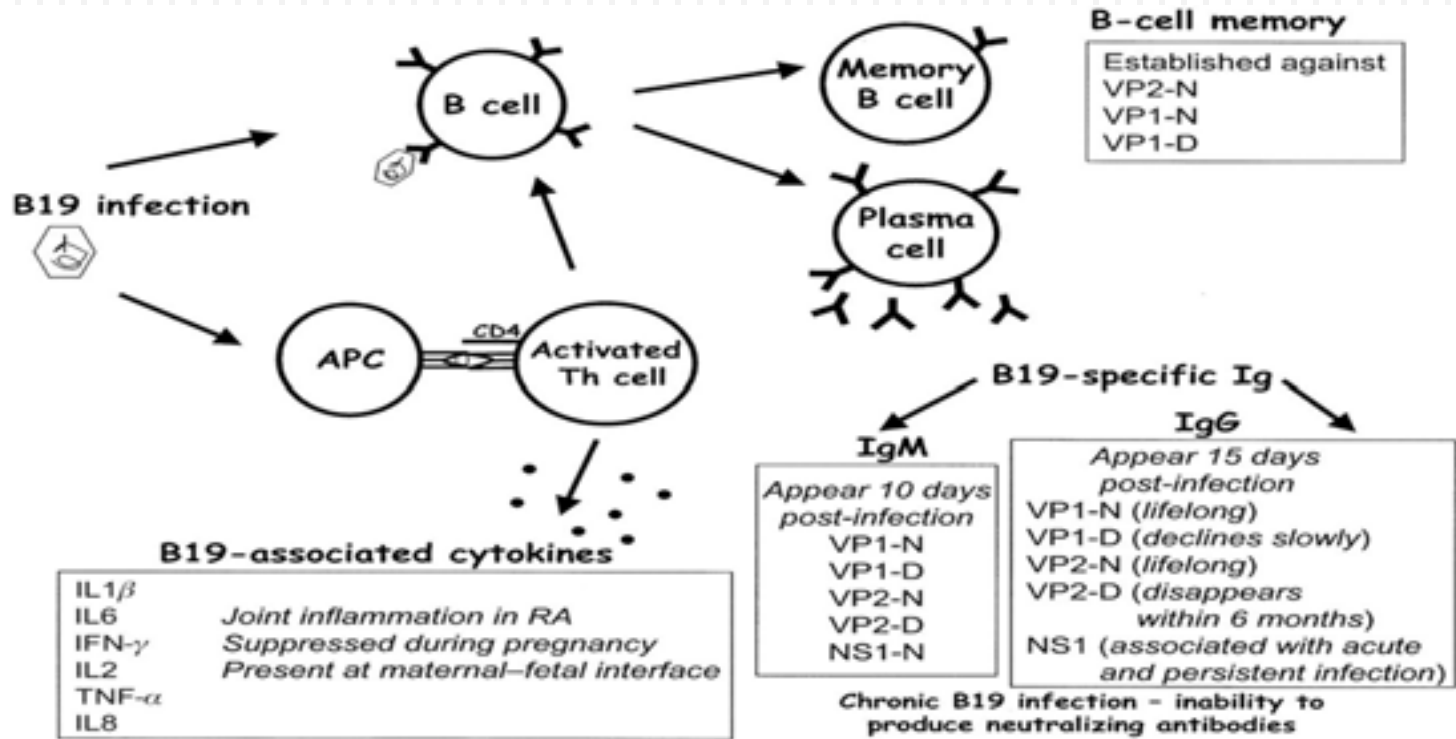
- IgM → 10<sup>η</sup> -12<sup>η</sup> ημέρα  
Παραμονή για μήνες
- IgG → 2<sup>η</sup> εβδομάδα  
Ισόβια παραμονή

Πρώιμη απάντηση έναντι VP2  
Ωριμη απάντηση έναντι VP1  
Αντι-VP1 abs προστατευτικά

## Ανοσοκατασταλμένοι

- Η αδυναμία παραγωγής εξουδετερωτικών αντισωμάτων είναι το αίτιο της χρόνιας απλασίας στην ανοσοκαταστολή
- Οροί ασθενών με PRCA  
Παρουσία αντι-VP2 abs  
Απουσία αντι-VP1 abs

# Parvo B19 - ανοσιακή απάντηση



N=conformational (Διαμορφωμένα)

D=linear (Γραμμικά -μετουσιωμένη πρωτεΐνη)

Corcoran, J Med Microbiol 53(2004),459-75

# Ραρνο Β19 - Ρόλος της ανοσίας

## Χυμική

Σημαντική για τον έλεγχο της λοίμωξης

- Ανάρρωση με την εμφάνιση των αντισωμάτων
- Βελτίωση της PRCA με τη χορήγηση ανοσοσφαιρίνης

## Κυτταρική

Έχει μελετηθεί λιγότερο

Η λοίμωξη από ραρνο Β19 επάγει έντονη CD8 και CD4 ανοσιακή απάντηση



Περιορισμός της λοίμωξης

# Parvo B19 - Διάγνωση σε ανοσοεπαρκείς

## Ελεγχος ανοσίας

### □ IgG ELISA

Η χρήση ενός διαμορφωμένου (conformational) αντιγόνου καψιδίου είναι απαραίτητη για την ασφαλή διάγνωση

### □ Εναλλακτικά

IFA (conformational VP1 ag)

Wb (VP1, VP2, NS1 ags)

## Διάγνωση πρόσφατης λοίμωξης

### □ μ-capture ELISA

Ευαισθησία >90%

EI Φάση εξανθήματος

TAC 3<sup>η</sup> ημέρα νόσου

Παραμένει θετική 2-3 μήνες

### □ Εναλλακτικά: IFA, Wb

### □ Ορομετατροπή: σπάνια

### □ Avidity test

# Parvo B19 - Μοριακές τεχνικές

## Δείγμα

- Μυελός οστών
- Αμνιακό υγρό-βιοψίες ιστών
- Αίμα, ορός
  
- **Ανοσοανεπάρκεια**
- **Ανοσοκαταστολή**
- **Έμβρυο ή νεογνό**
- **Οξεία φάση ΤΑC**

## Μέθοδοι

- **Real-time PCR**  
Ποσοτική, ταχεία  
Ψ(+) αποτελέσματα
  
- **Εξασφάλιση γραμμικότητας για  
μεγάλο εύρος ιικού φορτίου**
  
- **Εναλλακτικά**  
Υβριδισμός DNA



# Ραρο Β19

## Αποτελέσματα διαγνωστικών εξετάσεων

| Κλινική εικόνα     | IgM | IgG | DNA υβριδισμός | PCR |
|--------------------|-----|-----|----------------|-----|
| Λοιμώδες ερύθημα   | +++ | ++  | -              | +   |
| Αρθροπάθεια        | ++  | +   | -              | +   |
| Απλαστική κρίση    | +/- | +/- | ++             | ++  |
| Επιμένουσα αναιμία | +/- | +/- | ++             | ++  |
| Εμβρυϊκός ύδρωπας  | +/- | +   | +/-            | ++  |
| Ανοσία             | -   | ++  | -              |     |

Ευαισθησία DNA υβριδισμού  $10^6$  gc/ml  
Ευαισθησία PCR  $10^2$  gc/ml