

## Νοσήματα που μεταδίδονται με κρότωνα στην Ελλάδα,

Ιούνιος 2015

1

Οι κρότωνα (κοιν. τσιμπούρια) ανήκουν στα αρθρόποδα και δυνητικά μεταδίδουν διάφορους ιούς, βακτήρια, ρικέτσιες και παράσιτα που μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές λοιμώξεις σε ανθρώπους και ζώα. Στην Ευρώπη, τα νοσήματα που μεταδίδονται μέσω κροτώνων περιλαμβάνουν μπορελλιώσεις (νόσο Lyme), αναπλάσμοις, ρικετσιώσεις, μπαμπεσίωση, την ιογενή κροτωνογενή εγκεφαλίτιδα (tick-borne encephalitis TBE) και τον αιμορραγικό πυρετό Κριμαίας-Κονγκό (CCHF). Τις τελευταίες δεκαετίες καταγράφεται στην Ευρώπη σταθερή αύξηση των κρουσμάτων κροτωνογενούς εγκεφαλίτιδας και νόσου Lyme, ενώ η αναπλάσμωση και οι ρικετσιώσεις αποτελούν αναδυόμενα νοσήματα. Η αλλαγή του κλίματος επηρεάζει τους κρότωνα και τα ενδιαυτήματά τους, τους ξενιστές, τα υποδόχα και την κατανομή των παθογόνων που μεταδίδονται με τους κρότωνα, και κατά συνέπεια είναι πιθανό τα νοσήματα αυτά να αναδειχθούν σε σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας στην Ευρώπη και στη χώρα μας τα επόμενα έτη. Η μετάδοση παθογόνων από μολυσμένους κρότωνα συμβαίνει συνήθως από τα μέσα της άνοιξης έως και το φθινόπωρο. Οι άνθρωποι είναι συνήθως τυχαίοι και αδιέξοδοι ξενιστές των παθογόνων αυτών.

Οι αναπλάσμοις και οι ρικετσιώσεις δεν υπάγονται -μέχρι στιγμής- στα υποχρεωτικώς δηλούμενα νοσήματα στη Ελλάδα, ωστόσο στην ιατρική βιβλιογραφία έχουν δημοσιευθεί περιστατικά αυτών των νόσων σε κατοίκους της χώρας και έχουν γίνει μεμονωμένες άτυπες αναφορές στο ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.. Είναι σίγουρο ότι τα νοσήματα αυτά υπάρχουν στη χώρα μας, αλλά υποδιαγιγνώσκονται και δεν καταγράφονται. Εκτός από τις μεταδιδόμενες μέσω κροτώνων ρικετσιώσεις στην Ελλάδα έχουν αναφερθεί επίσης περιστατικά που οφείλονται σε ρικέτσιες που μεταδίδονται με τους ψύλλους.

Η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών μειώνει τον κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση του θεράποντος ιατρού, τόσο σε ταξιδιώτες που έχουν επιστρέψει από χώρες του εξωτερικού ενδημικές για αυτά τα παθογόνα, όσο και σε άτομα χωρίς ιστορικό ταξιδιού που αναφέρουν έκθεση σε κρότωνα ή έχουν συμβατά συμπτώματα ή κλινικά σημεία.

### Αναπλάσμωση

Η ανθρώπινη κοκκιοκυτταρική αναπλάσμωση είναι μία νόσος που οφείλεται στο Gram αρνητικό βακτήριο *Anaplasma phagocytophilum* και μπορεί να περιγραφεί ως λοίμωξη των ουδετερόφιλων πολυμορφοκυττάρων. Το παθογόνο μεταδίδεται στον άνθρωπο κυρίως με το δήγμα μολυσμένου κρότωνα, ενώ υπάρχουν επίσης αναφορές μετάδοσης μέσω μετάγγισης αίματος.

Η ανθρώπινη νόσος αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 1990 στις ΗΠΑ. Στην Ευρώπη το πρώτο κρούσμα καταγράφηκε το 1997 στη Σλοβενία και έκτοτε έχουν καταγραφεί μερικές δεκάδες κρούσματα της νόσου (περίπου 100) σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες, κυρίως στην κεντρική Ευρώπη και στη Σκανδιναβία: Σλοβενία, Σουηδία, Νορβηγία, Πολωνία, Τσεχία, Ολλανδία, Γερμανία, Γαλλία, Ιταλία, Ισπανία, Αυστρία, Ελβετία, Βέλγιο και Ελλάδα. Τα περισσότερα περιστατικά καταγράφονται κατά τους μήνες Απρίλιο έως Οκτώβριο, με κορύφωση τους θερινούς μήνες.

Στην Ευρώπη ο κρότωνα *Ixodes ricinus* είναι -με βάση την τρέχουσα γνώση- ο κύριος διαβιβαστής του *Anaplasma phagocytophilum*. Το δήγμα του κρότωνα είναι συνήθως ανώδυνο και μερικοί ασθενείς με αναπλάσμωση δεν αναφέρουν σχετικό ιστορικό. Επίσης, μικρότερα ανώριμα στάδια του κρότωνα (νύμφες, μεγέθους κεφαλής καρφίτσας, 1-2 χιλ.) μπορεί να μην ανιχνεύονται εύκολα, όμως μπορούν να μεταδώσουν τη λοίμωξη.

Διάφορα είδη θηλαστικών -ιδίως τρωκτικά- έχουν αναγνωρισθεί ή προταθεί ως βασικά υποδόχα (reservoir) του γένους *Anaplasma*. Κάποια είδη ελαφιών θεωρούνται βασικά υποδόχα, αλλά για στελέχη που δεν είναι παθογόνα για τον άνθρωπο, ενώ και οι σκύλοι έχουν προταθεί ως πιθανά υποδόχα σε αστικό περιβάλλον. Μηρυκαστικά και πτηνά έχουν επίσης προταθεί ή αναγνωρισθεί ως ικανά υποδόχα. Στην Ευρώπη πιθανά υποδόχα μπορεί να είναι τόσο τα μηρυκαστικά παραγωγικά ζώα της κτηνοτροφίας, όσο και τα άγρια σπληφόρα, καθώς και τα άγρια τρωκτικά.

Διάφορα είδη ζώων (συμπεριλαμβανομένων σκύλων, ιπποειδών, μηρυκαστικών) μπορεί επίσης να προσβληθούν από αναπλάσωση και να νοσήσουν.

Η λοίμωξη μπορεί να είναι ασυμπτωματική, να εκδηλωθεί με ήπιες ή σοβαρές εκδηλώσεις. Τα αρχικά συμπτώματα της αναπλάσωσης τυπικά παρουσιάζονται συνήθως μέσα σε 1-2 εβδομάδες (εύρος: 5-21 ημέρες) μετά το δήγμα μολυσμένου κρότωνα. Τα πιο κοινά συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν: αιφνίδια έναρξη εμπυρέτου, κεφαλαλγία, μυαλγίες, αρθραλγίες, κακουχία, ρίγος, ναυτία/εμέτους, κοιλιακό άλγος, διάρροιες, βήχα, διόγκωση λεμφαδένων/ήπατος/σπληνός, σύγχυση, εξάνθημα (σπάνια), επιπεφυκίτιδα. Λίγοι μόνο ασθενείς αναπτύσσουν όλα τα συμπτώματα και ο αριθμός και συνδυασμός των συμπτωμάτων ποικίλλει από άτομο σε άτομο. Στις περισσότερες περιπτώσεις υπάρχει θρομβοκυττοπενία, λευκοπενία και αυξημένα ηπατικά ένζυμα, αν και αυτά τα εργαστηριακά ευρήματα μπορεί να απουσιάζουν.

Παρόλο που συνήθως η αναπλάσωση είναι στις περισσότερες περιπτώσεις μία ήπια, αυτό-περιοριζόμενη νόσος, **μπορεί να εξελιχθεί σε σοβαρή νόσο και να έχει θανατηφόρο έκβαση εάν δεν αντιμετωπισθεί έγκαιρα και καταλλήλως, ακόμη και σε προηγούμενως υγιή άτομα.** Οι σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις και επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν: αναπνευστική δυσχέρεια, ARDS, πνευμονίτιδα, αιμορραγίες, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νευρολογικές εκδηλώσεις από το περιφερικό και πιο σπάνια το κεντρικό νευρικό σύστημα, σηπτική καταπληξία ή σύνδρομο που προσομοιάζει με τοξικό shock, καρδιαγγειακή καταπληξία, καρδίτιδα, διαταραχές πήξης αίματος, ευκαιριακές λοιμώξεις. Η εκτιμώμενη θνητότητα είναι <1% (πηγή: CDC) και οι περισσότεροι θάνατοι προκαλούνται από τις επιπλοκές, τις ευκαιριακές λοιμώξεις ή άλλες συνυπάρχουσες νόσους. Στην Ευρώπη τα θανατηφόρα κρούσματα είναι σπάνια. Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς αναπτύσσουν συνήθως πιο σοβαρή νόσο με υψηλότερη θνητότητα.

## Διάγνωση

Η διάγνωση της αναπλάσωσης είναι δύσκολη (μη ειδικά συμπτώματα, αρνητικές ορολογικές δοκιμασίες τις πρώτες 7-10 ημέρες της νόσου) και συχνά βασίζεται στην κλινική υποψία. Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να εκτιμήσουν και να κρίνουν εάν θα αντιμετωπίσουν θεραπευτικά ασθενείς με κλινική υποψία της νόσου.

Στην κλινική διάγνωση της νόσου μπορούν να βοηθήσουν το ιστορικό του ασθενούς και η κλινική εξέταση, όπως ιστορικό πρόσφατου δήγματος κρότωνα, έκθεση - υπαίθριες δραστηριότητες σε περιοχές που πιθανά υπάρχουν κρότωνες (π.χ. κάμπινγκ, ορειβασία, κυνήγι, κηπευτικές εργασίες, βόλτες σε ύπαιθρο, επαγγελματική έκθεση σε θαμνώδεις, δασώδεις, αγροτικές περιοχές ή περιοχές με βλάστηση). Επίσης, είναι χρήσιμο να διερευνηθεί η επαφή με κατοικίδια ζώα (ιδίως σκύλους) και η ανίχνευση προσκολλημένων σε αυτά κροτώνων, καθώς μέσω των κατοικίδιων ζώων αυξάνεται και η πιθανότητα έκθεσης των ανθρώπων σε κρότωνες.

Οι εργαστηριακές μέθοδοι διάγνωσης της νόσου περιλαμβάνουν:

- Μοριακές μεθόδους -PCR και real-time PCR- κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της νόσου, με μεγαλύτερη ευαισθησία την πρώτη εβδομάδα της νόσου, η οποία μειώνεται ταχέως μετά τη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής. Μία αρνητική PCR δεν αποκλείει τη λοίμωξη.
- Απομόνωση του Αναπλάσματος σε καλλιέργεια (διαθέσιμη μόνο σε εξειδικευμένα εργαστήρια),
- Ορολογικές εξετάσεις: η διάγνωση επιβεβαιώνεται με ορομετατροπή ή τετραπλασιασμό του τίτλου των αντισωμάτων σε διαδοχικά δείγματα ορού. Αντισώματα έναντι του Αναπλάσματος ανιχνεύονται συνήθως την 7<sup>η</sup> - 10<sup>η</sup> ημέρα νόσου. Ως εκ τούτου, ένα αρνητικό αποτέλεσμα ορολογικού ελέγχου κατά την πρώτη εβδομάδα της νόσου δεν αποκλείει τη διάγνωση της αναπλάσωσης. Η ορολογική μέθοδος αναφοράς για τη διάγνωση της αναπλάσωσης είναι ο έμμεσος ανοσοφθορισμός, σε δύο διαδοχικά δείγματα ορού, ώστε να αποτυπωθεί η αύξηση του τίτλου (τετραπλασιασμός τίτλου αντισωμάτων). Ως εκ τούτου, είναι σκόπιμο να λαμβάνεται ένα δείγμα όσο πιο νωρίς γίνεται την πρώτη εβδομάδα της νόσου και ένα δεύτερο δείγμα 2-4 εβδομάδες μετά. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο τίτλος των IgG αντισωμάτων συνήθως είναι χαμηλός ή «αρνητικός» στο πρώτο δείγμα ορού, ενώ στο δεύτερο δείγμα τυπικά παρατηρείται σημαντική αύξηση. Τα IgM αντισώματα συνήθως αυξάνονται παράλληλα με τα IgG (περίπου στο τέλος της πρώτης εβδομάδας νόσου) και παραμένουν ανιχνεύσιμα για μήνες. Επίσης, τα IgM αντισώματα είναι λιγότερο ειδικά από τα IgG αντισώματα, και είναι πιο πιθανό να προκύψει ψευδώς θετικό αποτέλεσμα αυτών. Ως εκ τούτου, οι τίτλοι των IgM αντισωμάτων πρέπει να αξιολογούνται παράλληλα με αυτούς των IgG αντισωμάτων.
- Μικροσκοπική εξέταση επιχρίσματος αίματος: παρουσία ενδοκυττάρων έγκλειστων (μικρο-αποικιών Αναπλάσματος), τα οποία καλούνται βολία (στην Αγγλική γλώσσα «mojulae») εντός των κοκκιοκυττάρων κατά τη

διάρκεια κυρίως της πρώτης εβδομάδας της νόσου και πριν τη χορήγηση αντιβιοτικών. Εμφανίζονται στο 20% περίπου των ασθενών (Δ/Δ: τοξική κοκκίωση, σωματία Dohle).

Η αναπλάσμωση συνιστάται να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση όταν ο ασθενής παρουσιάζει εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως όταν αυτό συνδυάζεται με εργαστηριακά ευρήματα κυτταροπενίας και ηπατικής συμμετοχής, και το ιστορικό του ασθενούς περιλαμβάνει έκθεση ή αυξημένη πιθανότητα έκθεσης σε κρότωνες.

## Θεραπεία

Επί κλινικής υποψίας αναπλάσμωσης (ιδίως αν η κλινική κατάσταση του ασθενούς είναι επηρεασμένη ή βαίνει επιδεινούμενη) και ανάλογα με την εκτίμηση του θεράποντος ιατρού, η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή συνιστάται να ξεκινάει άμεσα και να μην καθυστερεί εν αναμονή της εργαστηριακής επιβεβαίωσης, και δεν θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση αρχικά αρνητικών διαγνωστικών ορολογικών εξετάσεων.

Η **δοξυκυκλίνη** είναι η θεραπεία εκλογής και θα πρέπει να χορηγείται άμεσα σε περίπτωση υποψίας της νόσου, πριν την εργαστηριακή επιβεβαίωση της διάγνωσης (δόση ενηλίκων= 100mg κάθε 12 ώρες). Σε παιδιά συνιστάται επικοινωνία με παιδίατρο λοιμωξιολόγο για τον καθορισμό της αγωγής. Η αγωγή πρέπει να συνεχίζεται τουλάχιστον για 3 ημέρες μετά την ύφεση του πυρετού και μέχρι να υπάρξουν ενδείξεις κλινικής βελτίωσης. Η συνήθης διάρκεια της αγωγής είναι 7-14 ημέρες. Η θεραπευτική αγωγή είναι περισσότερο αποτελεσματική στην πρόληψη σοβαρών επιπλοκών εάν ξεκινήσει πρώιμα στην πορεία της νόσου. Ως εκ τούτου, η **θεραπεία συνιστάται να στηρίζεται στην κλινική υποψία** και να ξεκινάει πρώιμα πριν την εργαστηριακή επιβεβαίωση. Εάν ο ασθενής λάβει τη θεραπεία εντός των πρώτων 5 ημερών της νόσου, ο πυρετός γενικά υποχωρεί μέσα σε 24-72 ώρες.

Ανεπαρκής ανταπόκριση στη δοξυκυκλίνη (π.χ. επιμονή εμπυρέτου για >48 ώρες μετά την έναρξη αγωγής) μπορεί να υποδηλώνει άλλη νόσο, αν και ασθενείς με σοβαρή νόσο μπορεί να χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα αγωγής πριν την ύφεση του πυρετού.

Σε περίπτωση αλλεργίας στη δοξυκυκλίνη ή σε περίπτωση εγκύων ασθενών, συνιστώνται εναλλακτικά φάρμακα σε συνεργασία με ειδικό λοιμωξιολόγο. Δεν πρέπει να χορηγείται αντιβιοτική αγωγή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με αντισώματα έναντι του Αναπλάσματος.

## Ρικετσιώσεις

Οι ρικέτσιες είναι Gram αρνητικά, υποχρεωτικά ενδοκυττάρια βακτήρια που μεταδίδονται συνήθως με αρθρόποδα, όπως κρότωνες, ψύλλοι, ψείρες, ακάρεα. Οι ρικετσιώσεις έχουν παγκόσμια κατανομή. Τα είδη των ρικετσιών και οι σχετιζόμενες κλινικές νόσοι ποικίλλουν ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή.

Οι ρικετσιώσεις κατατάσσονται σε δύο κύριες ομάδες: την **ομάδα των κηλιδωδών πυρετών** (spotted fever group) που περιλαμβάνει είδη ρικετσιών που μεταδίδονται κυρίως με κρότωνες και την **ομάδα του τύφου** (typhus group) που περιλαμβάνει τον ενδημικό (murine) και τον επιδημικό τύφο, με διαβιβαστές τους ψύλλους και τις ψείρες αντίστοιχα. Νέα παθογονικά είδη ρικετσιών συνεχίζουν να αναγνωρίζονται τα τελευταία έτη.

Στην Ευρώπη καταγράφονται ρικετσιώσεις της **ομάδας των κηλιδωδών πυρετών** που προκαλούνται από διάφορα είδη ρικετσιών που έχουν ως διαβιβαστές διάφορα είδη κροτώνων. Από τις ρικετσιώσεις της **ομάδας του τύφου** (typhus group) σε χώρες της Ευρώπης αναφέρεται ο ενδημικός τύφος με αιτιολογικό παράγοντα τη *Rickettsia typhi* που μεταδίδεται με τους ψύλλους (κυρίως των τρωκτικών). Ένα νέο είδος ρικέτσιας, η *Rickettsia felis*, η οποία μεταδίδεται με τους ψύλλους, αναφέρεται σε χώρες της Ευρώπης και θεωρείται αναδυόμενο παθογόνο.

Γενικά τα κλινικά συμπτώματα των κροτωνο-μεταδιδόμενων ρικετσιώσεων ξεκινούν 4-10 ημέρες μετά το δήγμα μολυσμένου κρότωνα και τυπικά περιλαμβάνουν πυρετό, κεφαλαλγία, μυαλγίες, κακουχία, εξάνθημα, τοπική λεμφαδενοπάθεια. Στις περισσότερες κροτωνο-μεταδιδόμενες ρικετσιώσεις παρατηρείται χαρακτηριστική εσχάρα ενοφθαλμισμού στο σημείο του δήγματος από κρότωνα (μπορεί -ωστόσο- να απουσιάζει ή να υπάρχουν πολλαπλές εσχάρες ανάλογα με το είδος της ρικέτσιας). Μη ειδικά εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν λευκοπενία, αναιμία και θρομβοκυττοπενία. Ωστόσο, τα σημεία ποικίλλουν ανάλογα με το είδος της ρικέτσιας και μπορεί να απουσιάζουν τα τυπικά συμπτώματα ή ενίοτε το μόνο σύμπτωμα να είναι ο πυρετός. Η θνητότητα των ρικετσιώσεων ποικίλλει.

Η συχνότερη ρικετσιώση στην Ευρώπη και στη χώρα μας είναι ο **Μεσογειακός κηλιδωδής πυρετός**, που οφείλεται στη *R. conorii*. Απαντάται κυρίως στη νότια και ανατολική Ευρώπη και κρούσματα έχουν αναφερθεί και στην Ελλάδα. Ο διαβιβαστής της είναι ο κρότωνας *Rhipicephalus sanguineus* («καφέ τσιμπούρι σκύλων»). Η περίοδος επώασης είναι συνήθως 5-7 ημέρες. Η τυπική κλινική μορφή της νόσου περιλαμβάνει συμπτώματα γριπώδους συνδρομής,

εμπύρετο, καταβολή, περιφερική λεμφαδενοπάθεια, κηλιδοβλατιδώδες ή πετεχειώδες εξάνθημα και παθογνομονική εσχάρα (tache noire) στο σημείο δήγματος του κρότωννα. Σπανιότερα αναφέρονται άτυπες σοβαρές εκδηλώσεις της νόσου, με καρδιολογικά συμπτώματα (μυοκαρδίτιδα, κολπική μαρμαρυγή, εκτασία στεφανιαίων αγγείων), οφθαλμολογικά συμπτώματα (αμφιβληστροειδοπάθεια, ραγοειδίτιδα), νευρολογικά συμπτώματα (εγκεφαλικά ισχαιμικά έμφρακτα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, πολυνευροπάθεια, απώλεια ακοής αισθητηριακού τύπου), παγκρεατική συμμετοχή, ρήξη σπληνός, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο. Η θνητότητα μπορεί να είναι υψηλή. Άτομα μεγάλης ηλικίας και με υποκείμενα νοσήματα έχουν πιο μεγάλο κίνδυνο να εκδηλώσουν σοβαρή μορφή νόσου.

Η αρχική διάγνωση στηρίζεται συνήθως στην κλινική εικόνα και επιβεβαιώνεται εν συνεχεία εργαστηριακά. Η ανταπόκριση στην κατάλληλη συνιστώμενη θεραπεία αποτελεί ένδειξη υπέρ της ορθότητας της αρχικής κλινικής διάγνωσης.

Η εργαστηριακή διάγνωση γίνεται:

- έμμεσα, με τη χρήση ορολογικών μεθόδων με τις οποίες ανιχνεύονται ειδικά αντισώματα έναντι των διαφορετικών ειδών ρικετσιών. Η μέθοδος του έμμεσου ανοσοφθορισμού θεωρείται η ορολογική δοκιμασία αναφοράς. Η εργαστηριακή επιβεβαίωση της λοίμωξης βασίζεται στον τετραπλασιασμό του τίτλου αντισωμάτων σε δυο διαδοχικά δείγματα ορού. Ορομετατροπή συνήθως συμβαίνει 7-15 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Ως εκ τούτου, είναι σκόπιμο να λαμβάνεται ένα δείγμα όσο πιο νωρίς γίνεται την πρώτη εβδομάδα της νόσου και ένα δεύτερο δείγμα 2-3 εβδομάδες μετά, ώστε να αποτυπωθεί η αύξηση του τίτλου. Διασταυρούμενες αντιδράσεις ανάμεσα στα διάφορα είδη ρικετσιών, αλλά και με άλλα παθογόνα βακτήρια, είναι συχνές.
- άμεσα: με τη χρήση PCR, real-time PCR, καλλιέργεια σε κυτταρικές σειρές ή άμεση ανίχνευση σε δερματικές βλάβες ή ιστό με τη χρήση άμεσου ανοσοφθορισμού ή ειδικών χρώσεων.

Οι ρικετσιώσεις αντιμετωπίζονται επιτυχώς με τη χρήση τετρακυκλινών, με τη δοξυκυκλίνη να αποτελεί τη θεραπεία πρώτης εκλογής (συνήθως 200mg την ημέρα για 7-14 ημέρες στους ενήλικες), ενώ εναλλακτικά χρησιμοποιούνται μακρολίδες ιδίως επί εγκυμοσύνης και σε απουσία σοβαρής νόσου. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι φθοριοκινολόνες συσχετίζονται με κακή έκβαση σε λοιμώξεις από *R.conorii* και δεν συνιστάται η χρήση τους στη θεραπεία του μεσογειακού κηλιδώδους πυρετού. Καθυστέρηση στην αγωγή μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή νόσο και θανατηφόρο έκβαση και ως εκ τούτου εμπειρική αγωγή συνιστάται να ξεκινάει άμεσα σε κάθε περιστατικό με κλινική υποψία κροτωννο-μεταδιδόμενης ρικετσιώσεως, πριν την επιβεβαίωση της διάγνωσης, ιδίως αν η κλινική κατάσταση του ασθενούς είναι επηρεασμένη ή βαίνει επιδεινούμενη και ανάλογα με την εκτίμηση του θεράποντος ιατρού. Ο πυρετός συνήθως υφείται εντός 2 ημερών μετά τη έναρξη της αγωγής, όταν ο ασθενής λάβει δοξυκυκλίνη ή άλλη τετρακυκλίνη κατά τη διάρκεια των πρώτων 4-5 ημερών της νόσου. Εάν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί στην πρώιμη θεραπεία με τετρακυκλίνη, αυτό συνήθως αποτελεί ένδειξη ότι η νόσος δεν πρόκειται για ρικετσιώση μεταδιδόμενη με κρότωνες. Ασθενείς με σοβαρή νόσο μπορεί να χρειασθούν μεγαλύτερο διάστημα αγωγής πριν την κλινική βελτίωση, ιδίως εάν έχουν ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων.

Οι κρότωνες, εκτός από το ρόλο τους στην επιδημιολογία των ρικετσιώσεων ως διαβιβαστές, θεωρείται ότι αποτελούν και τα βασικά υποδόχα-δεξαμενές (reservoir) για τα περισσότερα κροτωννο-μεταδιδόμενα είδη ρικετσιών. Στον κρότωννα οι ρικέτσιες μεταδίδονται διασταδιακά (από το ένα στάδιο εξέλιξης του κρότωννα στο άλλο), ενώ επίσης κάθετη μετάδοση στους απογόνους συμβαίνει για κάποια είδη.

Ο ρόλος άγριων και οικόσιτων θηλαστικών ως υποδόχων είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Ρικέτσιες που μεταδίδονται μέσω κροτώνων έχουν απομονωθεί από πολλά είδη ζώων, συμπεριλαμβανομένων ποντικών, σκίουρων, λαγών, ελαφιών, κατοικίδιων ζώων κλπ. Ο άνθρωπος θεωρείται ευκαιριακός και αδιέξοδος ξενιστής. Οι ρικέτσιες θεωρείται ότι κυκλοφορούν και διατηρούνται στη φύση σε πολύπλοκους κύκλους μετάδοσης μεταξύ άγριων θηλαστικών και των κροτώνων τους. Για τις ρικέτσιες που έχουν ως διαβιβαστές κρότωνες, πιστεύεται ότι μεταδίδονται σε ένα θηλαστικό ξενιστή μέσω των σιελογόνων αδένων του κρότωννα καθώς αυτός απομυζεί αίμα κατά την προσκόλληση του στον ξενιστή. Το χρονικό διάστημα προσκόλλησης του κρότωννα στον ξενιστή που απαιτείται για τη μετάδοση της ρικέτσιας ποικίλλει από λίγες ώρες έως ημέρες. Για κάποια ρικετσιακά είδη χρειάζονται μερικές ώρες προσκόλλησης και αιμομύζησης πριν μεταδοθούν οι ρικέτσιες από τον κρότωννα στον ξενιστή.

Στην Ελλάδα έχουν αναφερθεί κρούσματα και άλλων κροτωννο-μεταδιδόμενων ρικετσιώσεων της ομάδας του κηλιδώδους πυρετού, όπως: «ρικετσιώση που συσχετίζεται με λεμφαγγειίτιδα» με αιτιολογικό παράγοντα τη *R.sibirica subsp. mongolitimoniae*), καθώς και ρικετσιώσεις που οφείλονται στη *Rickettsia aeschlimannii* και τη *Rickettsia slovaca*. Αναφέρονται επίσης, κρούσματα ενδημικού τύπου (murine typhus) που οφείλεται στη *Rickettsia*

*typhi* και μεταδίδεται σε ανθρώπους μέσω των ψύλλων των τρωκτικών (αρουραίων), καθώς επίσης και της *R. felis* που επίσης μεταδίδεται μέσω των ψύλλων.

Οι ρικετσιώσεις μπορεί εμφανίζονται καθ' όλη τη διάρκεια του έτους. Στην Ευρώπη τα περισσότερα κρούσματα μεσογειακού κηλιδώδους πυρετού συμβαίνουν το καλοκαίρι.

## Διάγνωση στην Ελλάδα

Για τη διάγνωση ρικετσιώσεως/αναπλάσματος σε ύποπτα κρούσματα στην Ελλάδα, μπορείτε να απευθυνθείτε και αποστείλετε δείγματα σε ένα από τα παρακάτω εργαστήρια, κατόπιν επικοινωνίας (σχετικά με τις συνθήκες λήψης, διατήρησης και αποστολής των δειγμάτων και τις συνοδευτικές πληροφορίες):

- **Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας, Παρασιτολογίας Ζωνόσων & Γεωγραφικής Ιατρικής- Μονάδα Ζωνόσων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης ή Περιφερειακό Εργαστήριο Δημόσιας Υγείας Κρήτης,** Ιατρική Σχολή, Σταυράκια-Βούτες, Ηράκλειο Κρήτης (Επικ. Καθ. κα Α. Ψαρουλάκη, τηλ. 2810 394739, 2810 394624, 2810 394743),
- Μονάδα Ανοσολογίας Λοιμώξεων, Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (Καθ. κος Α. Τσακρής, τηλ. 210 746 2011, 210 746 2133, 210 746 2140),
- Α' Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (Καθ. κα Α. Παπά, τηλ. 2310 999 006, 2310 999 151).

5

## Ιογενή νοσήματα που μεταδίδονται με κρότωνα στην Ελλάδα

- Ο ιογενής **αιμορραγικός πυρετός Κριμαίας-Κονγκό (CCHF)** είναι ενδημικός σε περιοχές της ΝΑ Ευρώπης (Βαλκάνια, πρώην ΕΣΣΔ) και στην Τουρκία. Η νόσος μεταδίδεται με δήγμα μολυσμένου κρότωνα ή επαφή με βιολογικά υγρά κρότωνα, με άμεση ή έμμεση επαφή με αίμα ή ιστούς μολυσμένων ζώων/ανθρώπων και με κατανάλωση μολυσμένου γάλακτος. Έχει υψηλή θνητότητα (30%) και δυναμική πρόκλησης επιδημιών, ειδικά καθώς μπορεί να μεταδοθεί από άνθρωπο σε άνθρωπο μέσα στο νοσοκομείο. Στην Ελλάδα καταγράφηκε ένα θανατηφόρο κρούσμα της νόσου το 2008 στη Θράκη ([περισσότερες πληροφορίες για τον αιμορραγικό πυρετό Κριμαίας-Κονγκό](#) στην ιστοσελίδα του ΚΕΕΛΠΝΟ [www.keelpno.gr](http://www.keelpno.gr)).
- Η **κροτωνογενής εγκεφαλίτιδα (tick-borne encephalitis-TBE)** οφείλεται στο ομώνυμο φλαβοϊό και μεταδίδεται κυρίως με δήγμα μολυσμένου κρότωνα, καθώς και με την κατανάλωση μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών από μολυσμένα παραγωγικά ζώα. Η νόσος ενδημεί σε ορισμένες χώρες της κεντρικής, βόρειας και ανατολικής Ευρώπης και ένα κρούσμα της νόσου καταγράφηκε στην Ελλάδα, στην Ανατολική Μακεδονία, το 2014. Περίπου 2/3 των μολυνθέντων είναι ασυμπτωματικοί. Στα κλινικά περιστατικά, η περίοδος επώασης είναι συνήθως 7-14 ημέρες (εύρος: 4-28 ημέρες), ενώ σε τροφιμογενή μετάδοση η επώαση είναι μικρότερη (περίπου 4 ημέρες). Εκδηλώνεται συνήθως ως διφασική νόσος: στην πρώτη φάση, που διαρκεί συνήθως 2-5 (1-10) ημέρες, ο ασθενής εμφανίζει συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, πυρετό, κόπωση, κεφαλαλγία, μυαλγίες, γαστρεντερικά συμπτώματα, λευκοπενία, θρομβοκυττοπενία και αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ενώ μετά από περίοδο 7 (1-33) ημερών χωρίς συμπτώματα ακολουθεί η δεύτερη φάση, όπου προσβάλλεται το κεντρικό νευρικό σύστημα, με νευρολογικές εκδηλώσεις (μηνιγγίτιδας ή εγκεφαλίτιδας, μυελίτιδας, ριζίτιδας). Ο Ευρωπαϊκός υπότυπος της νόσου σχετίζεται με πιο ήπια νόσο, με 20-30% των ασθενών να παρουσιάζουν τη δεύτερη φάση της νευρολογικής συνδρομής, θνητότητα 0,5-2% και σοβαρές μακροχρόνιες νευρολογικές επιπτώσεις έως στο 10% των ασθενών (κυρίως μεγαλύτερης ηλικίας). Υποδόχα της νόσου είναι κυρίως μικρά τρωκτικά, αλλά και εντομοφάγα και σαρκοφάγα ζώα, ενώ πολλά άλλα άγρια και οικόσιπα ζώα υποστηρίζουν έμμεσα την κυκλοφορία του ιού επιτρέποντας τον πολλαπλασιασμό των κροτώνων.

Για τη διάγνωση αρμποϊώσεων και αιμορραγικών πυρετών στην Ελλάδα μπορείτε να αποστείλετε δείγματα στο **Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αρμποϊών και Αιμορραγικών Πυρετών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης** (Καθ. κα Α. Παπά, τηλ. 2310 999 006, 2310 999 151, 6945 708 450), κατόπιν επικοινωνίας.

## Προφύλαξη - Πρόληψη

Συνήθως δεν συνιστάται προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή μετά το δήγμα ενός κρότωνα στην Ελλάδα.

Η αποφυγή των δηγμάτων κροτώνων και της επαφής με κρότωνα και η σωστή και έγκαιρη απομάκρυνση των προσκολλημένων κροτώνων αποτελούν τα βασικά μέτρα πρόληψης των νόσων που μεταδίδονται με κρότωνα.

Αναλυτικές οδηγίες για την αποφυγή της επαφής με κρότωνα και την προφύλαξη από τα δήγματα κροτώνων υπάρχουν διαθέσιμες στην ιστοσελίδα του ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. ([www.keelpno.gr](http://www.keelpno.gr)), και περιλαμβάνουν: προσοχή κατά τη διαμονή στην ύπαιθρο, κατάλληλο ρουχισμό, χρήση εντομοαπωθητικού, προσεκτικό και συχνό έλεγχο του σώματος και των ρούχων για κρότωνα κατά τη διαμονή στην ύπαιθρο και μετά την επιστροφή στο σπίτι, προστασία των κατοικίδιων ζώων από κρότωνα, καθημερινός έλεγχος κατοικίδιων για κρότωνα, προσεκτική και γρήγορη απομάκρυνση του προσκολλημένου κρότωνα με συγκεκριμένο τρόπο κτλ.

Η διάρκεια του διαστήματος προσκόλλησης του κρότωνα που απαιτείται για τη μετάδοση ρικετσιών ποικίλλει από λίγες ώρες έως ημέρες και ως εκ τούτου **είναι σημαντικό οι κρότωνα να εντοπίζονται και να αφαιρούνται - σύμφωνα με τις συνιστώμενες οδηγίες και προφυλάξεις- όσο το δυνατόν γρηγορότερα.**

Τα άτομα που έχουν τσιμπηθεί από κρότωνα θα πρέπει επίσης να είναι -τις επόμενες εβδομάδες- σε εγρήγορση για ύποπτα συμπτώματα νόσων που μεταδίδονται με κρότωνα και να αναζητούν ιατρική εκτίμηση σε περίπτωση που παρουσιάσουν εμπύρετο, εξάνθημα ή άλλα συμπτώματα.

## Βιβλιογραφία

1. CDC. Anaplasmosis. Symptoms, Diagnosis and Treatment. Διαθέσιμο από: <http://www.cdc.gov/anaplasmosis/symptoms/index.html>
2. Center for Food Security & Public Health, Institute for International Cooperation in Animal Biologics, Iowa State University. Ehrlichiosis and Anaplasmosis: Zoonotic Species. Jan 2013. Διαθέσιμο από: <http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/ehrlichiosis.pdf>
3. ECDC. Rickettsiosis. Διαθέσιμο από: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/rickettsial\\_infection/Pages/index.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/rickettsial_infection/Pages/index.aspx)
4. ECDC Technical report. Epidemiological situation of rickettsioses in EU/EFTA countries. 2013. Διαθέσιμο από: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Rickettsioses\\_2010\\_final.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Rickettsioses_2010_final.pdf)
5. Philippe Parola, Christopher D. Paddock, Cristina Socolovschi, Marcelo B. Labruna, Oleg Mediannikov, Tahar Kernif, Mohammad Yazid Abdad, John Stenos, Idir Bitam, Pierre-Edouard Fournier, and Didier Raoult. Update on Tick-Borne Rickettsioses around the World: a Geographic Approach. *Clin Microbiol Rev.* 2013 Oct; 26(4): 657–702. Διαθέσιμο από: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3811236/#B247>
6. Heyman P, Cochez C, Hofhuis A, van der Giessen J, Sprong H, Porter SR, Losson B, Saegerman C, Donoso-Mantke O, Niedrig M, Papa A. A clear and present danger: tick-borne diseases in Europe. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 Jan;8(1):33-50.
7. Chochlakis D1, Psaroulaki A, Kokkini S, Kostanatis S, Arkalati E, Karagrannaki E, Tsiatis K, Tselentis Y, Gikas A. First evidence of Anaplasma infection in Crete, Greece. Report of six human cases. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Dec;15 Suppl 2:8-9.
8. Germanakis A, Chochlakis D, Angelakis E, Tselentis Y, Psaroulaki A. Skin lesions and inoculation eschars at the tick bite site in spotted fever group rickettsioses: experience from a patient series in eastern Crete, Greece. *Dermatology.* 2014;228(4):332-7.
9. Germanakis A, Chochlakis D, Angelakis E, Tselentis Y, Psaroulaki A. *Rickettsia aeschlimannii* infection in a man, Greece. *Emerg Infect Dis.* 2013 Jul;19(7):1176-7.
10. Germanakis A, Psaroulaki A, Gikas A, Tselentis Y. Mediterranean spotted fever in Crete, Greece: clinical and therapeutic data of 15 consecutive patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Oct;1078:263-9.
11. Psaroulaki A, Germanakis A, Gikas A, Scoulica E, Tselentis Y. Simultaneous detection of "*Rickettsia mongolotimonae*" in a patient and in a tick in Greece. *J Clin Microbiol.* 2005 Jul;43(7):3558-9.
12. Psaroulaki A, Germanakis A, Gikas A, Scoulica E, Tselentis Y. First isolation and genotypic identification of *Rickettsia conorii* Malish 7 from a patient in Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005 Apr;24(4):297-8.
13. Tsioutis C, Chaliotis G, Kokkini S, Doukakis S, Tselentis Y, Psaroulaki A, Gikas A. Murine typhus in elderly patients: a prospective study of 49 patients. *Scand J Infect Dis.* 2014 Nov;46(11):779-82.
14. Gikas A, Kokkini S, Tsioutis C, Athenessopoulos D, Balomenaki E, Blasak S, Matheou C, Tselentis Y, Psaroulaki A. Murine typhus in children: clinical and laboratory features from 41 cases in Crete, Greece. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Dec;15 Suppl 2:211-2.

15. Gikas A, Doukakis S, Pediaditis J, Kastanakis S, Psaroulaki A, Tselentis Y. Murine typhus in Greece: epidemiological, clinical, and therapeutic data from 83 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002 May-Jun;96(3):250-3.
16. Papa A, Dalla V, Petala A, Maltezou HC, Maltezos E. 2010. Fatal Mediterranean spotted fever in Greece. *Clin. Microbiol. Infect.* 16:589–592.
17. Papa A, Maltezou HC, Tsiodras S, Dalla VG, Papadimitriou T, Pierrotsakos I, Kartalis GN, Antoniadis A. A case of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Greece, June 2008. *Euro Surveill.* 2008;13(33):pii=18952. Διαθέσιμο από:  
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18952>