

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ
ΤΟΜΕΑΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Εργαστήριο Βακτηριολογίας Παρασιτολογίας
Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής

**Οικογεωγραφική μελέτη των ρικετσιών
στην περιοχή της Σητείας**



Αντώνης Γερμανάκης
Παθολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΓ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ 2011

Σύνθεση τριμελούς επιτροπής

Τσελέντης Ιωάννης
Γκίκας Αχιλλέας
Αντωνίου Μαρία

Καθηγητής Μικροβιολογίας
Καθηγητής Γενικής Παθολογίας
Επίκουρος Καθηγήτρια Παρασιτολογίας

Σύνθεση επταμελούς εξεταστικής επιτροπής

Τσελέντης Ιωάννης
Γκίκας Αχιλλέας
Σαμόνης Γεώργιος
Παπαχατζή – Καλμαντή Μαρία
Αντωνίου Μαρία
Σκούλικα Ευσταθία
Ψαρουλάκη Άννα

Καθηγητής Μικροβιολογίας
Καθηγητής Γενικής Παθολογίας
Καθηγητής Παθολογίας – Ογκολογίας
Καθηγήτρια Ογκολογίας – Αιματολογίας Παιδών
Επίκουρος Καθηγήτρια Παρασιτολογίας
Επίκουρος Καθηγήτρια Κλινικής Βακτηριολογίας
Λέκτορας Ζωονόσων

Στους γονείς μου
Μανώλη και Νυφούλα
Στα παιδιά μου
Μανώλη και Κατερίνα
Στα αδέρφια μου
Γιάννη και Μαρία

για όσα τους οφείλω

Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε στις Παθολογικές κλινικές του Γ.Ν.-Κ.Υ. Σητείας και του Γ.Ν. Αγ. Νικολάου και στο Εργαστήριο Βακτηριολογίας – Παρασιτολογίας Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Κρήτης υπό την επίβλεψη του καθηγητή Ιωάννη Τσελέντη.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όσους συνέβαλαν στην πραγματοποίησή της:

Τον Καθηγητή Ιωάννη Τσελέντη για το ότι μου ανάθεσε την εκπόνηση της παρούσας διατριβής και για τον καθοριστικό του ρόλο στην μελέτη των ρικετσιώσεων στην Ελλάδα.

Τον Καθηγητή Αχιλλέα Γκίκα και την Επίκουρο Καθηγήτρια Μαρία Αντωνίου για την τιμή που μου έκαναν να αποτελούν μέλη της τριμελούς επιτροπής και για τις πολύτιμες συμβουλές τους.

Τους συναδέλφους μου, ειδικευμένους και ειδικευόμενους, στις Παθολογικές κλινικές των Νοσοκομείων Σητείας και Αγ. Νικολάου για την συνεργασία μας.

Την Επίκουρο Καθηγήτρια Ευσταθία Σκούλικα για την βοήθειά της στην εκπόνηση του εργαστηριακού τμήματος της μελέτης.

Τον εντομολόγο Παπαδόπουλο Βύρωνα για την συλλογή και ταυτοποίηση των κροτώνων.

Το προσωπικό του Εργαστηρίου Βακτηριολογίας – Παρασιτολογίας Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής για την άριστη συνεργασία μας.

Τον αδελφό μου Επίκουρο Καθηγητή Γιάννη Γερμανάκη για την προτροπή του να ολοκληρώσω την συγγραφή της διατριβής μετά από μια υποχρεωτική διακοπή...

Και τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την Λέκτορα Άννα Ψαρουλάκη για τον καθοριστικό ρόλο που διαδραμάτισε στην οργάνωση και πραγματοποίηση της παρούσης μελέτης και για το ότι έδωσε το πραγματικό νόημα στην λέξη ‘συνεργάτης’.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

| | |
|-----------------------|---|
| Επώνυμο | Γερμανάκης |
| Όνομα | Αντώνιος |
| Όνομα πατέρα | Εμμανουήλ |
| Όνομα μητέρας | Νυμφούλα |
| Ημ/νία-Τόπος γέννησης | 30-1-1964 Αγ. Νικόλαος Κρήτης |
| Διεύθυνση κατοικίας | Παπανικολάου 10, ΤΘ: 1113, Αγ. Νικόλαος |
| Τηλ. επικοινωνίας | 6972576134 |
| E-mail | agermanakis@med.uoc.gr |

- Το 1981 αποφοίτησα από το Γενικό Λύκειο Αγ. Νικολάου με βαθμό «Άριστα».
- 1981-82 Φοίτησα επί 1 έτος στο Φυσικό Τμήμα του Πανεπιστημίου Κρήτης.
- 1982-1990 Φοίτησα στο τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Πατρών από όπου αποφοίτησα με βαθμό πτυχίου «λίαν καλώς».
- 1990-1992 Υπηρέτησα την στρατιωτική μου θητεία.
- 1992-1993 Εκπλήρωσα την υπηρεσία υπαίθρου στο Κέντρο Υγείας Άνω Βιάννου Ηρακλείου
- 1993-1998 Ειδικεύτηκα στην Παθολογία, αρχικά στην Παθολογική κλινική του Γ.Ν. Αγ. Νικολάου και ακολούθως στην Α΄ Παθολογική κλινική του Γ.Ν. Ηρακλείου “Βενιζελείου – Παναειού”.
- 1999-2003 Υπηρέτησα ως ιατρός Ε.Σ.Υ. στην Παθολογική κλινική του Γ.Ν.-Κ.Υ. Σητείας με τον βαθμό του Επιμελητή Α΄.
- 2004-2010 Υπηρέτησα ως ιατρός Ε.Σ.Υ. στην Παθολογική κλινική του Γ.Ν. Αγ. Νικολάου με τον βαθμό του Επιμελητή Α΄.
- 2011 Υπηρετώ στην Παθολογική κλινική του Γ.Ν. Αγ. Νικολάου με τον βαθμό του Διευθυντή.
- 2011 Πρόεδρος της επιτροπής Ενδονοσοκομειακών Λοιμώξεων Γ.Ν. Αγ. Νικολάου.
- 2011 Πρόεδρος της Πρωτοβάθμιας Υγειονομικής Επιτροπής Λασιθίου.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Α. Δημοσίευση άρθρων σε διεθνή περιοδικά σχετιζόμενων με την διδακτορική διατριβή

- 1) 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. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2005; 24: 297-298
- 2) Psaroulaki A., **Germanakis A.**, Gikas A., Scoulica E., Tselentis Y. Simultaneous detection of “*Rickettsia mongolotimonae*” in a patient and in a tick in Greece. *Journal of Clinical Microbiology*, 2005; 43(7): 3558-3559
- 3) **Germanakis A.**, Psaroulaki A., Gikas A., Tselentis Y. Mediterranean Spotted fever in Crete Greece: Clinical and Therapeutic Data of 15 Consecutive Patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006; 1078: 263-269

B. Ανακοινώσεις σε συνέδρια σχετικές με την διατριβή

Διεθνή συνέδρια

- 1) **A. Germanakis**, A. Psaroulaki, A. Gikas, Y. Tselentis
Mediterranean spotted fever in Crete Greece. Clinical and therapeutic data of 15 consecutive patients 4th International Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases
June 18-21, 2005 Logrono (La Rioja), Spain P-206
- 2) A. Psaroulaki, **A. Germanakis**, E. Scoulica, B. Papadopoulos, A. Gikas, Y. Tselentis
Detection, isolation and molecular identification of spotted fever Group rickettsiae derived from patients' specimens in Crete Greece
4th International Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases
June 18-21, 2005 Logrono (La Rioja), Spain P-207
- 3) **Antonis Germanakis**, Achilleas Gikas, Sofia Kokkini, Anna Psaroulaki, Yannis Tselentis
Skin lesions and inoculation eschar at the tick bite site in spotted fever group rickettsioses. The experience from a case-patient series in Eastern Crete (Greece).
6th International Meeting on Rickettsiae and Rickettsial diseases
June 5-7, 2011 Heraklion Crete, Greece O-006

Ελληνικά συνέδρια

- 1) **A. Γερμανάκης**, Μ. Δασενάκη, Ε. Μηντζαρίδης, Κ. Ρέλλος, Φ. Καραβής, Γ. Αποστολάκης, Κ. Παπαγεωργίου, Κ. Δρακάκη
Περίπτωση Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού στην Ανατολική Κρήτη
ΝΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική Κλινική, 10^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο Ρέθυμνο, 9-12 Νοεμβρίου 2000 (Τόμος Περιλήψεων σελ. 25)
- 2) Α. Ψαρουλάκη, Ε. Σκούλικα, **A. Γερμανάκης**, Β. Παπαδόπουλος, Α. Γκίκας, Ι. Τσελέντης
Ανίχνευση και γονοτυπικός χαρακτηρισμός 2 ρικετσιακών στελεχών σε ασθενείς στην περιοχή της Σητείας
30^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 27 Απριλίου – 1 Μαΐου 2004 Τόμος περιλήψεων σελ. 67
- 3) **A. Γερμανάκης**, Α. Ψαρουλάκη, Α. Γκίκας, Ε. Μηντζαρίδης, Μ. Δασενάκη, Ι. Τσελέντης
Κλινικοεργαστηριακή μελέτη 15 περιπτώσεων Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού σε περιοχή της Ανατολικής Κρήτης
30^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
Αθήνα 27 Απριλίου – 1 Μαΐου 2004 Τόμος περιλήψεων σελ. 61
- 4) **A. Γερμανάκης**, Α. Ψαρουλάκη, Α. Γκίκας, Ι. Τσελέντης.
Θεραπευτική αντιμετώπιση και έκβαση 15 περιπτώσεων Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού σε περιοχή της Ανατολικής Κρήτης,
30^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
Αθήνα 27 Απριλίου – 1 Μαΐου 2004 (Τόμος περιλήψεων σελ. 119)
- 5) Α. Ψαρουλάκη, **A. Γερμανάκης**, Β. Παπαδόπουλος, Μ. Αντωνίου, Α. Γκίκας, Ι. Τσελέντης
Επιδημιολογική διερεύνηση μιας νέας ενδημικής εστίας Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού
32^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 9-13 Μαΐου 2006 (Τόμος περιλ. σελ. 55)
Έλαβε Έπαινο καλύτερης εργασίας στην ενότητα της εφαρμοσμένης έρευνας.

6) **Α. Γερμανάκης**, Α. Ψαρουλάκη, Α. Γκίκας, Ι. Τσελέντης
Δερματική βλάβη ενοφθαλμισμού στους κηλιδώδεις πυρετούς στην Ανατολική Κρήτη
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα 30 Οκτωβρίου- 3 Νοεμβρίου
2006 (Αναρτημένη ανακοίνωση ΑΑ109)

7) **Α. Γερμανάκης**, Α. Ψαρουλάκη, Α. Γκίκας, Ι. Τσελέντης
Χαρακτήρες του εξανθήματος στους Κηλιδώδεις Πυρετούς από την Ανατολική Κρήτη
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα 30 Οκτωβρίου- 3 Νοεμβρίου
2006 (Αναρτημένη ανακοίνωση ΑΑ108)

8) **Α. Γερμανάκης**, Δ. Χοχλάκης, Ε. Μακρινιάκη, Χ. Κοκκινάκη, Γ. Τσελέντης, Α.
Ψαρουλάκη
Πρώτο περιστατικό ρικετσίωσης από *Rickettsia aeschlimannii* σε ασθενή στην Ελλάδα
37^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 17-21 Μαΐου 2011
(Τόμος περιλήψεων, σελ. 76)

9) **Α. Γερμανάκης**, Δ. Χοχλάκης, Ι. Ιωάννου, Β. Σανδαλάκης, Α. Γκίκας, Α. Ψαρουλάκη
Γονοτυπική ανίχνευση και χαρακτηρισμός ενός νέου είδους ρικέτσιας ‘*Candidatus Rickettsia
tselentii*’
37^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 17-21 Μαΐου 2011 (Τόμος περιλήψεων,
σελ. 30)

Άλλες ανακοινώσεις σε διεθνή Ιατρικά Συνέδρια

1) Ε.Γ. Χαραλάμπους, Γ.Τ. Βρούχος, **Α. Γερμανάκης**, Π. Παζαρακιώτης, Ν. Παπανικολάου, Γ.
Χαιρέτης, Ε. Αστρινάκη, Κ.Α. Μαλλάς
Η μερική πίεση οξυγόνου στο διδρωματικό πλευριτικό υγρό, λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, θα
μπορούσε να διαφοροδιαγνώσει τον καθ’ υπεροχήν τύπο της καρδιακής ανεπάρκειας.
Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο Ηρακλείου «Βενιζελείου – Παναγιώτου», Μονάδα Εντατικής
Θεραπείας.
2^ο Μεσογειακό Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα, Αθήνα 4-7 Μαρτίου 1998
Προφορική παρουσίαση 49, τόμος περιλήψεων σελ. 65

2) Α.Papadaki, Α. Galatsanos D. Xydakis, E. Bounialetos, E. Patronidou, E. Klironomos, **A.
Germanakis**
Undetermined hypoxemia in a patient without any pulmonary disease
Pneumology Department of General Hospital of Agios Nikolaos, Internal Medicine Department of
General Hospital of Agios Nikolaos
8th State of the Art – Interdisciplinary Review Course on Thoracic, Critical Care and Emergency
Medicine, Athens May 7-9 2004 Poster P51

3) Α Galatsanos, Α. Papadaki, E. Patronidou, E. Klironomos, **A. Germanakis**, N. Tsapakis, E.
Volonaki, E. Dimitrulaki
Mental state of patients with COPD and hypoxemia or hypercapnia based on mini mental state
examination.
General Hospital of Ag. Nikolaos
9th State of the Art – Interdisciplinary Review Course on Thoracic, Critical Care and Emergency
Medicine, Athens April 22-24, 2005 Poster P023

4) Α Galatsanos, Α. Papadaki, E. Klironomos, E. Patronidou, **A. Germanakis**, N. Tsapakis, E.
Volonaki, I. Zareas
Hyperlipidemia and COPD
General Hospital of Ag. Nikolaos
9th State of the Art – Interdisciplinary Review Course on Thoracic, Critical Care and Emergency
Medicine, Athens April 22-24, 2005 Poster P024

- 5) A Galatsanos, A. Papadaki, E. Klironomos, E. Patronidou, **A. Germanakis**, N. Tsapakis, M. Nikolaidou, I. Tranaka
Arrhythmias in patients with COPD
General Hospital of Ag. Nikolaos
9th State of the Art – Interdisciplinary Review Course on Thoracic, Critical Care and Emergency Medicine, Athens April 22-24, 2005 Poster P022
- 6) A. Papadaki, A. Galatsanos, P. Kanellos, A. Patronidou, **A. Germanakis**, E. Klironomos, E. Bounialetos, I. Papadakis
Study based on new x-ray finding and diagnostic approach of smokers
General Hospital of Ag. Nikolaos
10th State of the Art – Interdisciplinary Review Course on Thoracic, Critical Care and Emergency Medicine, Athens April 6-9, 2006 Poster P006
- 7) A. Galatsanos, A. Papadaki, P. Kanellos, E. Klironomos, **A. Germanakis**, I. Zareas, E. Psathakis, A. Patronidou
Bronchic asthma exacerbations in greenhouse workers
10th State of the Art – Interdisciplinary Review Course on Thoracic, Critical Care and Emergency Medicine, Athens April 6-9, 2006 Poster P013
- 8) A. Papadaki, A. Galatsanos, E. Bounialetos, I. Papadakis, P. Kanellos, **A. Germanakis**, I. Saloustris, A. Patronidou (General Hospital of Ag. Nikolaos)
Computer tomography findings in immunisupressed non-HIV related patients with respiratory infection
10th State of the Art – Interdisciplinary Review Course on Thoracic, Critical Care and Emergency Medicine, Athens April 6-9, 2006 Poster P014

Άλλες ανακοινώσεις σε Ελληνικά Ιατρικά Συνέδρια

- 1) Πυρετός άγνωστης αιτιολογίας και εξωπνευμονική φυματίωση
E. Κυριακάκης, B. Κισσαμιτάκη, Δ. Αρετουλάκη, E. Ζώης, **A. Γερμανάκης**, K. Χουρσανίδης
Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο Ηρακλείου «Βενιζέλειο – Πανάνειο», Α΄ Παθολογικό τμήμα
8^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Αγ. Νικόλαος Κρήτης, 24-27 Οκτωβρίου 1996 Τόμος περιλήψεων σελ. 87
- 2) Περίπτωση νευροψυχιατρικών διαταραχών από ινσουλίωμα
M. Χριστοφοράτου, E. Κυριακάκης, E. Ματαλλιωτάκης, **A. Γερμανάκης**, N. Κεφαλογιάννης
Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο Ηρακλείου «Βενιζέλειο – Πανάνειο», Α΄ Παθολογικό τμήμα, Διαβητολογικό Ιατρείο
8^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Αγ. Νικόλαος Κρήτης, 24-27 Οκτωβρίου 1996 Τόμος περιλήψεων σελ. 111
- 3) Οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη από συγχρόνηση καρβαμαζεπίνης και μεθυλπρεδνιζολόνης
A. Γερμανάκης, M. Δασενάκη, Γ. Χαμηλός
ΝΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική Κλινική
10^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Ρέθυμνο, 9-12 Νοεμβρίου 2000 Τόμος Περιλήψεων σελ. 55
- 4) Αναφυλακτική αντίδραση από δήγμα κρότωνα
A. Γερμανάκης, K. Ρέλλος, M. Δασενάκη, Γ. Αποστολάκης, K. Παπαγεωργίου, Φ. Καράβης
ΝΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική Κλινική
10^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Ρέθυμνο, 9-12 Νοεμβρίου 2000 Τόμος Περιλήψεων σελ. 411
- 5) Αυτόματη ρήξη σπληνός σε ασθενή με λοιμώδη μονοπυρήνωση
Γ. Δελιμπαλαδάκης, E. Ανδρεαδάκης, Σ. Παπαηλιάδης, Αικ. Ατζαράκη, M. Δασενάκη, **A. Γερμανάκης**
Χειρ/κή και Παθολογική Κλινική ΝΓΝ-ΚΥ Σητείας
10^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Ρέθυμνο, 9-12 Νοεμβρίου 2000 Τόμος Περιλήψεων σελ. 459

- 6)Μελέτη είδους και προδιαθεσικών παραγόντων ΑΕΕ
Μ. Δασενάκη, Γ. Αποστολάκης, Π. Αγγελόπουλος, Κ. Ρέλλος, **Α. Γερμανάκης**
ΝΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική Κλινική
7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογίας, Αθήνα, 16-20 Οκτωβρίου 2001 Τόμος Περιλήψεων σελ. 72
- 7)Υπερασβεστιαϊκή κρίση από τοξίκωση με αλφακαλσιδόλη (1 α-υδροξυβιταμίνη D3)
Α. Γερμανάκης, Μ. Δασενάκη, Κ. Ρέλλος, Π. Αγγελόπουλος, Γ. Αποστολάκης
ΝΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική Κλινική
7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογίας, Αθήνα, 16-20 Οκτωβρίου 2001 Τόμος Περιλήψεων σελ. 126
- 8)Λοιμώξεις νοσηλευθέντων υπερηλικών σε Παθολογική Κλινική
Α. Γερμανάκης, Κ. Ρέλλος, Π. Αγγελόπουλος, Γ. Αποστολάκης, Χ. Λιναρδάκης, Μ. Δασενάκη
ΝΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική Κλινική
7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γηριατρικής – Γηριατρικής, Αθήνα, 24-26 Ιανουαρίου 2002
Τόμος Περιλήψεων σελ. 11
- 9)Μελέτη είδους και προδιαθεσικών παραγόντων Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων ατόμων τρίτης ηλικίας
Α. Γερμανάκης, Κ. Ρέλλος, Π. Αγγελόπουλος, Γ. Αποστολάκης, Χ. Λιναρδάκης, Δ. Βαλασιάδης, Μ. Δασενάκη
ΝΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική Κλινική
7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γηριατρικής – Γηριατρικής, Αθήνα, 24-26 Ιανουαρίου 2002 Τόμος Περιλήψεων σελ. 36
- 10)Προδιαθεσικοί παράγοντες αθηρωμάτωσης σε υπερήλικες ≤ 85 και > 85 ετών
Α. Γερμανάκης, Π. Αγγελόπουλος, Χ. Λιναρδάκης, Κ. Ρέλλος, Γ. Αποστολάκης, Δ. Βαλασιάδης, Μ. Δασενάκη
ΝΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική Κλινική
7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γηριατρικής – Γηριατρικής, Αθήνα, 24-26 Ιανουαρίου 2002 Τόμος Περιλήψεων σελ. 43
- 11)Αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού σε υπερήλικες
Α. Γερμανάκης, Χ. Λιναρδάκης, Κ. Ρέλλος, Γ. Αποστολάκης, Π. Αγγελόπουλος, Μ. Φραγκούλη, Μ. Δασενάκη
ΝΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική Κλινική
7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γηριατρικής – Γηριατρικής, Αθήνα, 24-26 Ιανουαρίου 2002 Τόμος Περιλήψεων σελ. 20
- 12)Υποθυρεοειδισμός και τρίτη ηλικία
Α. Γερμανάκης, Γ. Αποστολάκης, Χ. Λιναρδάκης, Κ. Ρέλλος, Π. Αγγελόπουλος, Μ. Φραγκούλη, Μ. Δασενάκη
ΝΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική Κλινική
7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γηριατρικής – Γηριατρικής, Αθήνα, 24-26 Ιανουαρίου 2002 Τόμος Περιλήψεων σελ. 18
- 13)Αιτίες νοσηλείας ατόμων τρίτης ηλικίας στην Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου Σητείας
Α. Γερμανάκης, Κ. Ρέλλος, Γ. Αποστολάκης, Π. Αγγελόπουλος, Χ. Λιναρδάκης, Μ. Δασενάκη
ΝΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική Κλινική
7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γηριατρικής – Γηριατρικής, Αθήνα, 24-26 Ιανουαρίου 2002 Τόμος Περιλήψεων σελ. 17
- 14)Λεγεωνέλλωση (Pontiac Fever) σε πυροσβέστη
Α. Γερμανάκης, Π. Αγγελόπουλος, Χ. Λιναρδάκης, Γ. Αποστολάκης, Κ. Ρέλλος, Μ. Δασενάκη
ΝΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική Κλινική
28^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 21-25 Μαΐου 2002 Τόμος Περιλήψεων σελ.64
- 15)Ψευδώς θετικό latex test για λοιμώδη μονοπυρήνωση σε οξεία λοίμωξη από *Coxiella burnetii*
Α. Γερμανάκης, Γ. Αποστολάκης, Π. Αγγελόπουλος, Χ. Λιναρδάκης, Κ. Ρέλλος, Μ. Δασενάκη
ΝΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική Κλινική
28^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 21-25 Μαΐου 2002 Τόμος Περιλήψεων σελ. 126

- 16) Δερμοαντίδραση Mantoux σε Παθολογική κλινική
Π. Αγγελόπουλος, Χ. Λιναρδάκης, Γ. Αποστολάκης, Σ. Σοκολάκη, **Α. Γερμανάκης**, Μ. Δασενάκη
ΝΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική Κλινική
11^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Χανιά, 1-3 Νοεμβρίου 2002 Τόμος Περιλήψεων σελ. 115
- 17) Είδος λοιμώξεων σε διαβητικούς ασθενείς
Π. Αγγελόπουλος, Γ. Αποστολάκης, Χ. Λιναρδάκης, Σ. Σοκολάκη, Α. Γερμανάκης, Μ. Δασενάκη
ΝΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική Κλινική
11^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Χανιά, 1-3 Νοεμβρίου 2002 Τόμος Περιλήψεων σελ. 115
- 18) Προδιαθεσικοί παράγοντες στεφανιαίας νόσου
Γ. Αποστολάκης, Π. Αγγελόπουλος, Χ. Λιναρδάκης, Σ. Σοκολάκη, **Α. Γερμανάκης**, Μ. Δασενάκη
ΝΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική Κλινική
11^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Χανιά, 1-3 Νοεμβρίου 2002 Τόμος Περιλήψεων σελ. 115
- 19) Η κλινική χρησιμότητα των ηλεκτρολυτών ρουτίνας (Να, Κ) σε νέα, υγιή άτομα με οξύ κοιλιακό άλγος
Κ. Κατσογριδάκης, Μ. Δασκαλάκη, Σ. Ιορδανίδου, Δ. Νιώτης, **Α. Γερμανάκης**, Κ. Ρέλλος,
Μ. Αθανασιάδου, Μ. Δασενάκη
ΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική Κλινική, Κέντρο Υγείας, Βιοχημικό – Μικροβιολογικό εργαστήριο.
15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής, Σιθωνία Χαλκιδικής 30 Απριλίου – 4 Μαΐου 2003 Τόμος περιλήψεων σελ. 179
- 20) Νόσος εξ αμυχής γαλής και εντοπισμένη φλυκταινώδης ψωρίαση
Α. Γερμανάκης, Μ. Δασενάκη, Κ. Ρέλλος, Κ. Κατσογριδάκης, Γ. Δελιμπαλταδάκης, Λ. Κακλαμάνης,
Χ. Λιναρδάκης, Ε. Μπαστάκης, Μ. Δασκαλάκη
ΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική κλινική, Χειρ/κή κλινική, Ωνάσειο καρδιοχειρουργικό κέντρο – τμήμα
Παθολογικής ανατομικής.
29ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 20-24 Μαΐου 2003 Τόμος περιλήψεων σελ. 106
- 21) Σχέση ελαικομικών εργασιών με εμφάνιση πυρετού Q σε αγροτοκτηνοτροφική περιοχή της Κρήτης
Α. Γερμανάκης, Μ. Δασενάκη, Κ. Ρέλλος, Π. Αγγελόπουλος, Χ. Λιναρδάκης, Γ. Αποστολάκης
ΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική κλινική
29^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 20-24 Μαΐου 2003 Τόμος περιλήψεων σελ. 26
- 22) Ελεύθερος αέρας υποδιαφραγματικά μετά από λαπαροσκοπικές επεμβάσεις
Γ. Δελιμπαλταδάκης, Δ. Γιαννακάκου-Ραζέλου, Ελ. Αναστασάκης, Ερ. Παπαγεωργίου, Αικ.
Ατζαράκη, **Α. Γερμανάκης**, Ε. Ανδρεαδάκης
ΓΝ-ΚΥ Σητείας, Χειρ/κή και Παθολογική κλινική
Πανελλήνιο Συνέδριο Λαπαροενδοσκοπικής Χειρουργικής και International Symposium on Advanced
Laparoscopic Surgery
Αθήνα 22-24 Μαΐου 2003 Τόμος περιλήψεων σελ. 156
- 23) Ατελεκτασίες πνευμόνων μετά από επεμβάσεις λαπαροσκοπικής χειρουργικής
Αικ. Ατζαράκη, Γ. Δελιμπαλταδάκης, Δ. Γιαννακάκου-Ραζέλου, Ελ. Αναστασάκης, Ερ.
Παπαγεωργίου, Ε. Ανδρεαδάκης, **Α. Γερμανάκης**
ΓΝ-ΚΥ Σητείας, Αναισθησιολογικό τμήμα και Χειρ/κή κλινική
Πανελλήνιο Συνέδριο Λαπαροενδοσκοπικής Χειρουργικής και International Symposium on Advanced
Laparoscopic Surgery
Αθήνα 22-24 Μαΐου 2003 Τόμος περιλήψεων σελ. 138
- 24) Νόσος εξ ονύχων γαλής μετά από τραυματισμό του δέρματος
Γερμανάκης Α., Κατσογριδάκης Κ., Δασενάκη Μ., Ρέλλος Κ., Δασκαλάκη Μ., Μπαστάκης Ε.,
Λάσκος Δ.
ΓΝ-ΚΥ Σητείας Παθολογική Κλινική
9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογίας
Αθήνα 6-11 Οκτωβρίου 2003 Τόμος περιλήψεων σελ. 157

25)Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά πνευμονιών από *Coxiella burnetii* σε αγροτοκτηνοτροφική περιοχή της Κρήτης

A. Γερμανάκης, Κ. Ρέλλος, Κ. Κατσογριδάκης, Δ. Λάσκος, Μ. Δασκαλάκη, Ε. Μπαστάκης, Μ. Δασενάκη

ΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική κλινική

12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος

Αθήνα 3-7 Δεκεμβρίου 2003 Τόμος περιλήψεων σελ. 71

26)Πνευμονίες κοινότητας με φυσιολογική τιμή λευκών αιμοσφαιρίων στην γενική αίματος ή/και αυξημένες τρανσαμινάσες σε αγροτοκτηνοτροφική περιοχή της Κρήτης

A. Γερμανάκης, Γ. Δρακωνάκης, Κ. Ρέλλος, Κ. Κατσογριδάκης, Δ. Λάσκος, Μ. Δασκαλάκη, Μ. Μπαστάκης, Μ. Δασενάκη

ΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική και Πνευμονολογική Κλινική

12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος

Αθήνα 3-7 Δεκεμβρίου 2003 Τόμος περιλήψεων σελ. 73

27)Ακτινολογική εμφάνιση και κατά εποχή έτους τιμές τρανσαμινασών και αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων αίματος σε πνευμονίες στην τριετία 1998-2000

Γ. Δρακωνάκης, **A. Γερμανάκης**, Α. Κουμουκέλη, Σ. Γκούντρας

ΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική και Πνευμονολογική Κλινική

12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος

Αθήνα 3-7 Δεκεμβρίου 2003 Τόμος περιλήψεων σελ. 99

28) Πλευριτική συλλογή, μια σπάνια επιπλοκή λοιμώδους μονοπυρηνώσεως

A. Γερμανάκης, Κ. Κατσογριδάκης, Κ. Ρέλλος, Δ. Λάσκος, Μ. Μπαστάκης, Μ. Δασκαλάκη, Μ. Δασενάκη

ΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική και Πνευμονολογική Κλινική

12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος

Αθήνα 3-7 Δεκεμβρίου 2003 Poster αρ. 97

29) Ενδείξεις, δοσολογία και παρενέργειες φαρμάκων. Πόσο γνώστες είναι οι ηλικιωμένοι ασθενείς μας;

Κατσογριδάκης Κ., Αθανασιάδου Μ., Ιορδανίδου Σ., Κατσαφάδου Α., Λάσκος Δ., **Γερμανάκης Α.**, Βαλασιάδης Δ., Δασενάκη Μ.

ΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική και Καρδιολογική Κλινική

8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γεροντολογίας – Γηριατρικής

Αθήνα 22-24 Ιανουαρίου 2004

30) Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης σε ηλικιωμένους ασθενείς

Δασκαλάκη Μ., Μπαστάκης Ε., Λάσκος Δ., Κατσαφάδου Α., Κατσογριδάκης Κ., **Γερμανάκης Α.**, Ρέλλος Κ., Δασενάκη Μ.

ΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική Κλινική

8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γεροντολογίας – Γηριατρικής

Αθήνα 22-24 Ιανουαρίου 2004

31) Παράγοντες στεφανιαίας νόσου στην τρίτη ηλικία

Δασκαλάκη Μ., Λάσκος Δ., Μπαστάκης Ε., Κατσογριδάκης Κ., Κατσαφάδου Α., Βαλασιάδης Δ., **Γερμανάκης Α.**, Ρέλλος Κ., Δασενάκη Μ.

ΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική και Καρδιολογική Κλινική

8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γεροντολογίας – Γηριατρικής

Αθήνα 22-24 Ιανουαρίου 2004

32) Παρεντερική χορήγηση αλοπεριδόλης σε νοσηλεύομενους ηλικιωμένους ασθενείς με οξεία ψυχοκινητική διέγερση. Ένα ασφαλές και αποτελεσματικό φάρμακο.

Κατσογριδάκης Κ., Λάσκος Δ., Σ., Κατσαφάδου Α., **Γερμανάκης Α.**, Βαλασιάδης Δ., Ρέλλος Κ., Δασκαλάκη Μ., Δασενάκη Μ.

ΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική και Καρδιολογική Κλινική

8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γεροντολογίας – Γηριατρικής

Αθήνα 22-24 Ιανουαρίου 2004

- 33) Ταχυαρρυθμία στην τρίτη ηλικία και η σχέση της με την θυρεοειδική λειτουργία
Κατσαφάδου Α., Δασκαλάκη Μ., Λάσκος Δ., Κατσογριδάκης Κ., Μπαστάκης Ε., **Γερμανάκης Α.**,
Βαλασιάδης Δ., Νιώτης Δ., Δασενάκη Μ.
ΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική και Καρδιολογική Κλινική
8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γεροντολογίας – Γηριατρικής
Αθήνα 22-24 Ιανουαρίου 2004
- 34) Το ΑΕΕ σοβαρότατη αιτία αναπηρίας στους ηλικιωμένους ασθενείς
Δασκαλάκη Μ., Μπαστάκης Ε., Λάσκος Δ., Κατσαφάδου Α., Κατσογριδάκης Κ., **Γερμανάκης Α.**,
Ρέλλος Κ., Δασενάκη Μ.
ΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική Κλινική
8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γεροντολογίας – Γηριατρικής
Αθήνα 22-24 Ιανουαρίου 2004
- 35) Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός στους ηλικιωμένους. Μπορούμε να τον προβλέψουμε;
Κατσογριδάκης Κ., Λάσκος Δ., Σ., Κατσαφάδου Α., **Γερμανάκης Α.**, Βαλασιάδης, Μπαστάκης Ε.,
Νιώτης Δ., Δασενάκη Μ.
ΓΝ-ΚΥ Σητείας, Παθολογική και Καρδιολογική Κλινική
8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γεροντολογίας – Γηριατρικής
Αθήνα 22-24 Ιανουαρίου 2004
- 36) Κλινικοεργαστηριακή μελέτη 31 περιπτώσεων πυρετού Q από περιοχή της Ανατολικής Κρήτης
Γερμανάκης Α., Ψαρουλάκη Α., Γκίκας Α., Τζαγκαράκης Ν., Δασενάκη Μ., Τσελέντης Ι.
Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας Παρασιτολογίας Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής του
Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Παθολογική Κλινική ΓΝ-ΚΥ Σητείας
30^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
Αθήνα 27 Απριλίου – 1 Μαΐου 2004 Τόμος περιλήψεων σελ. 62
- 37) Θεραπευτική αντιμετώπιση και έκβαση 31 περιπτώσεων πυρετού Q από περιοχή της Ανατολικής
Κρήτης
Γερμανάκης Α., Ψαρουλάκη Α., Γκίκας Α., Τσελέντης Ι.
Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας Παρασιτολογίας Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής του
Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Παθολογική Κλινική ΓΝ-ΚΥ Σητείας
30^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 27 Απριλίου – 1 Μαΐου 2004 Τόμος περιλήψεων
σελ. 119
- 38) Η επίδραση της χρήσης αναστολέων της αγγειοτενσίνης στην θεραπεία της αναιμίας με
ερυθροποιητίνη (EPO) στους αιμοκαθαρόμενους ασθενείς
Σφακιανάκη Μ., Παπαδογιαννάκης Α., Βολανάκη Ε., Σημαιάκης Α., Τζιράκη Μ., Ξυδάκης Δ.,
Πατρωνίδου Κ., Κληρονόμος Ε., **Γερμανάκης Α.**, Παπαχριστοφόρου Κ.
Γ. Νοσοκομείο Αγ. Νικολάου
12^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 28-31 Οκτωβρίου 2004 Poster PV 152
- 39) Η επίδραση του γινομένου ασβεστίου φωσφόρου με τους δείκτες φλεγμονής στους
αιμοκαθαρόμενους ασθενείς
Σφακιανάκη Μ., Παπαδογιαννάκης Α., Σημαιάκης Α., Τζιράκη Μ., Βολανάκη Ε., Ξυδάκης Δ.,
Κληρονόμος Ε., Πατρωνίδου Κ., **Γερμανάκης Α.**, Παπαχριστοφόρου Κ.
Γ. Νοσοκομείο Αγ. Νικολάου
12^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο , 28-31 Οκτωβρίου 2004 Poster PV 153
- 40) Ουρολοιμώξεις και μόνιμος ουροκαθετήρας
Κληρονόμος Ε., Πατρωνίδου Κ., **Γερμανάκης Α.**, Ξυδάκης Δ., Γαλατσάνος Α., Παπαδάκη Α.,
Βολανάκη Ε., Τζιράκη Μ.
Γ. Νοσοκομείο Αγ. Νικολάου
12^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 28-31 Οκτωβρίου 2004 Poster PV 36
- 41) Έλεγχος λιπιδίων σε τυχαίο δείγμα πληθυσμού
Πατρωνίδου Κ., Κληρονόμος Ε., **Γερμανάκης Α.**, Σημαιάκης Α., Γαλατσάνος Α., Παπαδάκη Α.,
Ξυδάκης Δ., Παπανικολάου Θ. Γ. Νοσοκομείο Αγ. Νικολάου
12^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 28-31 Οκτωβρίου 2004 Poster PV 34

- 42) Ουρολοιμώξεις σε νοσηλευόμενους ασθενείς στην Παθολογική Κλινική Γ.Ν. Αγ. Νικολάου
Κληρονόμος Ε., Πατρωνίδου Κ., **Γερμανάκης Α.**, Βολανάκη Ε., Γαλατσάνος Α., Παπαδάκη Α.,
Ξυδάκης Δ., Σημαιάκης Α.
Γ. Νοσοκομείο Αγ. Νικολάου
12^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 28-31 Οκτωβρίου 2004 Poster PV 35
- 43) Μελέτη φυματινοαντίδρασης σε αλλοδαπούς που διαμένουν και εργάζονται στο Νομό Λασιθίου
Γαλατσάνος Α., Παπαδάκη Α., Κληρονόμος Ε., Πατρωνίδου Κ., Φινοκαλιώτης Μ., **Γερμανάκης Α.**,
Τζιράκη Μ.
Γ. Νοσοκομείο Αγ. Νικολάου
12^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 28-31 Οκτωβρίου 2004 Poster PV 21
- 44) Παρακολούθηση φυματικής επιμόλυνσης μετά από κρούσμα ενεργού φυματίωσης σε σχολή
φοιτητών
Γαλατσάνος Α., Παπαδάκη Α., Πατρωνίδου Κ., Κληρονόμος Ε., **Γερμανάκης Α.**, Τζιράκη Μ.,
Βολανάκη Ε., Σημαιάκης Α.
Γ. Νοσοκομείο Αγ. Νικολάου
12^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 28-31 Οκτωβρίου 2004 Poster PV 15
- 45) Ανασκόπηση των περιστατικών πνευμοθώρακα την τελευταία 4ετία (2001-2004)
Παπαδάκη Α., Γαλατσάνος Α., Πατρωνίδου Κ., Μπουνιαλέτος Ε., Κληρονόμος Ε., Ασπρινάκη Ε.,
Γερμανάκης Α., Βολανάκη Ε.
Γ. Νοσοκομείο Αγ. Νικολάου
12^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 28-31 Οκτωβρίου 2004 Poster PV 19
- 46) Υπερηχογραφικά ευρήματα σε τυχαίο δείγμα πληθυσμού
Πατρωνίδου Κ., Ταβλά Ε., Κληρονόμος Ε., **Γερμανάκης Α.**, Γαλατσάνος Α., Σημαιάκης Α.,
Γιαννακουδάκης Ε., Παπανικολάου Θ.
Γ. Νοσοκομείο Αγ. Νικολάου
12^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 28-31 Οκτωβρίου 2004 Poster PV 168
- 47) Ηπατική βλάβη σε ασθενείς με πνευμονία από *Coxiella burnetii*
Α. Γερμανάκης, Α. Πατρωνίδου, Ε. Κληρονόμος, Δ. Σίτης, Α. Παπαδάκη, Θ. Παπανικολάου, Μ.
Καρακωνσταντή, Ε. Γιαννακουδάκης
Γενικό Νοσοκομείο Αγ. Νικολάου, Παθολογική Κλινική
24^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 6-9 Νοεμβρίου 2004 Τόμος περιλήψεων σελ. 76
- 48) Συχνότητα υπερηχογραφικών ενδείξεων λιπώδους διήθησης ήπατος
Ε. Κληρονόμος, Κ. Πατρωνίδου, **Α. Γερμανάκης**, Ε. Βολανάκη, Α. Γαλατσάνος, Μ. Φινοκαλιώτης,
Α. Παπαδάκη, Α. Σημαιάκης, Δ. Ξυδάκης
Γενικό Νοσοκομείο Αγ. Νικολάου, Παθολογική Κλινική
24^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 6-9 Νοεμβρίου 2004 Τόμος περιλήψεων σελ. 77
- 49) Επιπολασμός ηπατίτιδων σε περιοχή του νομού Λασιθίου
Κ. Πατρωνίδου, Ε. Κληρονόμος, **Α. Γερμανάκης**, Δ. Ξυδάκης Α. Γαλατσάνος, Α. Παπαδάκη, Ε.
Βολανάκη, Α. Σημαιάκης, Θ. Παπανικολάου
Γενικό Νοσοκομείο Αγ. Νικολάου, Παθολογική Κλινική
24^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 6-9 Νοεμβρίου 2004 Τόμος περιλήψεων σελ. 78
- 50) Η συχνότητα των παραπνευμονικών συλλογών και η αποτελεσματικότητα της ινωδολύσης με
ουροκινάση
Α. Παπαδάκη, Α. Γαλατσάνος, Ε. Μπουνιαλέτος, Κ. Πατρωνίδου, Ε. Κληρονόμος, **Α. Γερμανάκης**, Μ.
Λεοντάκη, Μ. Νικολαΐδου
Γενικό Νοσοκομείο Αγ. Νικολάου
Θεσσαλονίκη 1-4 Δεκεμβρίου 2005, 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος Τόμος
περιλήψεων σελ. 60

- 51) Παρ' ολίγον πνιγμός
Α. Παπαδάκη, Ε. Κληρονόμος, Α. Γαλατσάνος, Κ. Πατρωνίδου, Ε. Μπουνιαλέτος, **Α. Γερμανάκης**,
Μ. Νικολαΐδου, Γ. Τρουλάκης
Γενικό Νοσοκομείο Αγ. Νικολάου
Θεσσαλονίκη 1-4 Δεκεμβρίου 2005, 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος Τόμος
περιλήψεων σελ. 62
- 52) Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και δείκτες φλεγμονής σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2
Μ. Λεοντάκη, Ε. Κληρονόμος, **Α. Γερμανάκης**, Α. Παπαδάκη, Α. Γαλατσάνος, Η. Ζαρέας, Ε.
Ψαθάκης, Η. Σαλούστρος, Κ. Πατρωνίδου.
Γενικό Νοσοκομείο Αγ. Νικολάου
32^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 9-13 Μαΐου 2006 Τόμος περιλήψεων σελ. 18
- 53) Συσχέτιση λοίμωξης από ηπατίτιδα C με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.
Ε. Κληρονόμος, **Α. Γερμανάκης**, Μ. Λεοντάκη, Α. Γαλατσάνος, Δ. Ξυδάκης, Η. Σαλούστρος,
Π. Κανέλλου, Ι. Κλινάκη, Κ. Πατρωνίδου.
Γενικό Νοσοκομείο Αγ. Νικολάου
32^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 9-13 Μαΐου 2006 Τόμος περιλήψεων σελ. 133
- 54) Ανθρώπινη Κοκκιοκυτταρική Αναπλάσωση
Γερμανάκης Α.¹, Ψαρουλάκη Α.², Γκίκας Α.², Χοχλάκης Δ.², Κοκκίνη Σ.², Τσελέντης Ι.²
1. Παθολογική κλινική Γ.Ν. Αγ. Νικολάου
2. Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας Παρασιτολογίας Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής του
Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα 30 Οκτωβρίου- 3 Νοεμβρίου 2006
Αναρτημένη ανακοίνωση ΑΑ018
- 55) Μεταναστευτικό ερύθημα νόσου Lyme
Γερμανάκης Α.¹, Κληρονόμος Ευ.¹, Πατρωνίδου Αικ.¹, Ζαρέας Η.¹, Ξυδάκης Δ.¹, Ψαθάκης Ε.¹,
Παπαδάκη Α.¹, Γαλατσάνος Α.¹, Ψαρουλάκη Α.²
1. Παθολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Αγ. Νικολάου
2. Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας Παρασιτολογίας Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής του
Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα 30 Οκτωβρίου- 3 Νοεμβρίου 2006
Αναρτημένη ανακοίνωση ΑΑ110
- 56) Νόσος ORF, μια επαγγελματική ιογενής δερματική νόσος των κτηνοτρόφων.
Γερμανάκης Α., Κληρονόμος Ευ., Πατρωνίδου Αικ., Λαμπράκης Ε., Λεοντάκη Μ.¹, Τριτάκης Β.,
Παπαδάκης Ι., Αλεξανδρόπουλος Α., Ζαχαριάδου Γ., Κόσσυβα Ν.
Γενικό Νοσοκομείο Αγ. Νικολάου, Παθολογική Κλινική
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα 30 Οκτωβρίου- 3 Νοεμβρίου 2006
Αναρτημένη ανακοίνωση ΑΑ107
- 57) Mollaret's μηνιγγίτις από HSV τύπου 1
Γερμανάκης Α.¹, Κληρονόμος Ευ.¹, Πατρωνίδου Αικ.¹, Γαλατσάνος Α.¹, Παπαδάκη Α.¹, Τράνακα
Ειρ.², Κανέλλου Π.¹, Σαλούστρος Η.¹, Σπυριδάκη Ειρ.¹, Ζαραβίνος Α.³
1. Παθολογική Κλινική Γ.Ν. Αγ. Νικολάου,
2. Μικροβιολογικό Τμήμα Γ.Ν. Αγ. Νικολάου
3. Εργαστήριο Κλινικής Ιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης
12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας
Αθήνα 30 Οκτωβρίου- 3 Νοεμβρίου 2006 Αναρτημένη ανακοίνωση ΑΑ093
- 58) Ορολογική ένδειξη οξείας λοίμωξης από Bartonella quintana (trench fever) σε ασθενή με ψείρες
τριχωτού κεφαλής.
Α. Γερμανάκης¹, Δ. Χοχλάκης², Γ. Μηναδάκης², Χ. Βασιλοκωνσταντάκη², Α. Γκίκας³, Ι. Τσελέντης²,
Α. Ψαρουλάκη²
¹Παθολογική κλινική Γ.Ν. Αγ. Νικολάου, ²Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας
Παρασιτολογίας, Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Ηράκλειο, ³Παθολογική
κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Ηράκλειο
37^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 17-21 Μαΐου 2011 Τόμος περιλήψεων, σελ. 114

Συγγραφή επιστημονικών βιβλίων

1) Κεφάλαιο του βιβλίου « Σύγχρονη Γεροντολογία και Γηριατρική», με τίτλο «Παράγοντες Κινδύνου για αθηροσκλήρυνση σε υπερήλικες ≤ 85 και > 85 ετών ». Σελ. 245-246

Εκδόσεις ΣΥΝΕΔΡΟΝ, εκδότης Ελληνική Γεροντολογική και Γηριατρική Εταιρεία.
ISSN: 1108-3611, ISBN: 960-8004-05-7

Αθήνα 2002

2) Κεφάλαιο του βιβλίου « Σύγχρονες διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις στην Γεροντολογία και Γηριατρική», με τίτλο «Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός στους ηλικιωμένους: Μπορούμε να τον προβλέψουμε;» σελ. 107-108

Εκδόσεις ΣΥΝΕΔΡΟΝ

3) Κεφάλαιο του βιβλίου « Σύγχρονες διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις στην Γεροντολογία και Γηριατρική», με τίτλο «Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης σε ηλικιωμένους ασθενείς» σελ. 152-154

Εκδόσεις ΣΥΝΕΔΡΟΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

| | |
|--|----|
| 1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ | 2 |
| 1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ | 5 |
| 1.3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ | 10 |
| 1.4 ΦΥΛΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΣΧΕΣΕΙΣ | 15 |
| 1.5 ΒΑΚΤΗΡΙΟΛΟΓΙΑ | 21 |
| 1.6 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ | 27 |
| 1.7 ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΤΗΤΑ | 33 |
| 1.8 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ..... | 40 |
| 1.8.1 Φυσική ανοσία | 40 |
| 1.8.2 Επίκτητη ανοσία | 42 |
| 1.8.3 Ρυθμιστικοί μηχανισμοί της ανοσολογικής απάντησης..... | 44 |
| 1.9 Ανταπόκριση οξείας φάσης | 45 |
| 1.10 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ | 45 |
| 1.11 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ | 46 |
| 2 ΑΡΘΡΟΠΟΔΑ ΚΑΙ ΡΙΚΕΤΣΙΕΣ | 48 |
| 2.1 Κρότωνες | 48 |
| 2.1.1 Rhipicephalus sanguineus..... | 51 |
| 2.1.2 Rhipicephalus turanicus | 53 |
| 2.1.3 Hyalomma anatolicum excavatum..... | 53 |
| 2.1.4 Σχέσεις κροτώνων - ρικετσιών | 55 |
| 2.1.5 Προφύλαξη | 59 |
| 2.2 Mites (ακάρεα)..... | 59 |
| 2.3 Ψείρες..... | 61 |
| 2.4 Ψύλλοι..... | 64 |
| 3. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ..... | 66 |
| 3.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ | 66 |
| 3.2 ΜΗ ΕΙΔΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ..... | 70 |
| 3.3 ΕΙΔΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ | 71 |
| 3.3.1 Χρώσεις Gimenez και Giemsa..... | 71 |
| 3.3.2 Ανοσοπροσδιορισμός ρικετσιών στο αίμα και σε ιστούς..... | 71 |
| 3.3.3 Ορολογικές μέθοδοι..... | 72 |
| 3.3.4 Απομόνωση ρικετσιών..... | 75 |
| 3.3.5 Μοριακές μέθοδοι ανίχνευσης..... | 76 |
| 3.3.6 Έλεγχος των αρθροπόδων..... | 77 |
| 3.4 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΡΙΚΕΤΣΙΩΣΕΩΝ | 77 |
| 3.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ..... | 79 |
| 3.5.1 Έλεγχος ευαισθησίας σε αντιβιοτικά..... | 79 |
| 3.5.2 Μοριακή βάση αντίστασης στα αντιβιοτικά..... | 80 |
| 3.5.3 Θεραπεία στην κλινική πράξη | 80 |
| 3.5.4 Προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών..... | 82 |
| 3.6 ΕΜΒΟΛΙΑ | 83 |
| 3.7 ΟΙ ΡΙΚΕΤΣΙΕΣ ΩΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΟΠΛΑ..... | 85 |
| 4. ΟΙ ΡΙΚΕΤΣΙΩΣΕΙΣ | 87 |
| 4.1 Ρικεττιώσεις της Ομάδας του Τύφου (ΟΤ) | 87 |
| 4.1.1 Rickettsia prowazekii - Επιδημικός τύφος (Επ.Τ) | 87 |
| 4.1.1.1 Γεωγραφική κατανομή..... | 88 |
| 4.1.1.2 Κλινικές εκδηλώσεις..... | 89 |
| 4.1.1.3 Θεραπεία | 90 |

| | |
|---|-----|
| 4.1.2 R. typhi – ενδημικός τύφος (ET) | 90 |
| 4.1.2.1 Μετάδοση | 91 |
| 4.1.2.2 Γεωγραφική κατανομή | 91 |
| 4.1.2.3 Κλινική εικόνα | 92 |
| 4.2 Ρικετσιώσεις της ομάδας των Κηλιδώδων Πυρετών | 93 |
| 4.2.1 R. rickettsii – Κηλιδώδης Πυρετός των Βραχωδών Ορέων (ΚΠΒΟ) | 93 |
| 4.2.1.1 Μετάδοση | 93 |
| 4.2.1.2 Γεωγραφική κατανομή | 93 |
| 4.2.1.3 Κλινικές εκδηλώσεις | 94 |
| 4.2.2 Rickettsia conorii | 95 |
| 4.2.2.1 Rickettsia conorii subsp. conorii - Μεσογειακός Κηλιδώδης Πυρετός | 95 |
| 4.2.2.1.1 Μετάδοση | 96 |
| 4.2.2.1.2 Επιδημιολογία - Γεωγραφική κατανομή | 97 |
| 4.2.2.1.3 Κλινικές εκδηλώσεις | 97 |
| 4.2.2.2 R. conorii subsp. israelensis - Ισραηλινός κηλιδώδης πυρετός ή Ισραηλινός κροτωνογενής τύφος | 99 |
| 4.2.2.3 R. conorii subsp. caspia – Astrakhan fever | 100 |
| 4.2.2.4 R. conorii subsp. indica - Κροτωνογενής Ινδικός τύφος | 100 |
| 4.2.3 Rickettsia sibirica | 101 |
| 4.2.3.1 Rickettsia sibirica subsp sibirica | 101 |
| 4.2.3.2 R. sibirica subsp mongolotimonae | 102 |
| 4.2.4 Rickettsia australis – Queensland tick typhus | 104 |
| 4.2.5 Rickettsia akari – Rickettsialprox | 104 |
| 4.2.6 Rickettsia japonica – Ιαπωνικός Κηλιδώδης Πυρετός ή Ανατολικός Κηλιδώδης Πυρετός | 105 |
| 4.2.7 Rickettsia africae – Αφρικανικός κροτωνογενής πυρετός (ΑΚΠ) | 106 |
| 4.2.8 Rickettsia honei – Flinders island spotted fever (FISF) | 108 |
| 4.2.9 Rickettsia slovaca – Tickborne lymphadenopathy (TIBOLA) Dermacentor– borne necrosis, erythema, lymphadenopathy (DEBONEL) | 108 |
| 4.2.10 Rickettsia felis – Flea-borne spotted fever | 110 |
| 4.2.11 Rickettsia heilongjiangensis - Κροτωνογενής ρικετσιώση της Άπω Ανατολής | 111 |
| 4.2.12 Rickettsia aeschlimannii | 112 |
| 4.2.13 Rickettsia parkeri | 113 |
| 4.2.14 Rickettsia massiliae | 114 |
| 4.2.15 Candidatus Rickettsia monacensis | 115 |
| 4.2.16 Rickettsia raoultii | 115 |
| 4.2.17 Candidatus Rickettsia kellyi | 115 |
| 4.2.18 Rickettsia helvetica | 116 |
| 4.2.19 Rickettsia 364D | 116 |
| 4.2.20 Ρικέτσιες πιθανής ή αγνώστου παθογενετικότητας | 116 |
| ΣΤΟΧΟΙ | 119 |
| ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ | 120 |
| ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ | 128 |
| 1.1 ΣΥΝΟΛΟ ΚΡΟΥΣΜΑΤΩΝ ΣΗΤΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓ. ΝΙΚΟΛΑΟΥ | 128 |
| 1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ | 133 |
| 1.3 ΤΟΠΟΣ ΔΙΑΜΟΝΗΣ – ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΠΡΟΣΦΑΤΗΣ ΕΠΙΣΚΕΨΗΣ | 134 |
| 1.4 ΕΤΗΣΙΑ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΚΡΟΥΣΜΑΤΩΝ ΚΗΛΙΔΩΔΩΝ ΠΥΡΕΤΩΝ | 136 |
| 1.5 ΕΠΟΧΙΑΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΥΝΟΛΟΥ ΚΡΟΥΣΜΑΤΩΝ | 137 |
| 1.6 ΗΛΙΚΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ | 139 |

| | |
|---|------|
| 1.7 ΦΥΛΟ ΑΣΘΕΝΩΝ..... | 139 |
| 1.8 ΚΥΡΙΟ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ..... | 140 |
| 1.9 ΑΓΡΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΚΗ ΕΝΑΣΧΟΛΗΣΗ..... | 140 |
| 1.10 ΕΠΑΦΗ ΜΕ ΖΩΑ..... | 141 |
| 1.11 ΕΚΘΕΣΗ Ή ΔΗΓΜΑ ΚΡΟΤΩΝΑ..... | 143 |
| 1.12 ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ..... | 145 |
| 1.13 ΧΡΟΝΙΚΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ..... | 160 |
| 1.15 ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ..... | 160 |
| 1.16 ΘΕΡΑΠΕΙΑ..... | 160 |
| 1.17 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ..... | 161 |
| 1.18 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ..... | 161 |
| 1.19 ΟΙΚΟΛΟΓΙΑ - ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ..... | 169 |
| 1.20 ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΔΙΑΒΙΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ..... | 172 |
| ΣΥΖΗΤΗΣΗ..... | 180 |
| 1.1 Οι ρικετσιώσεις στην Ελλάδα..... | 180 |
| 1.2 Ρικετσιώσεις στην Κρήτη..... | 182 |
| 1.3 Συμπεράσματα από την παρούσα μελέτη..... | 182 |
| 1.4 <i>Rickettsia conorii</i> | 185 |
| 1.5 <i>Rickettsia sibirica mongolotimonae</i> | 188 |
| 1.6 <i>Rickettsia aeschlimannii</i> | 191 |
| 1.7 <i>Candidatus R. Tselentii</i> | 1922 |
| 1.8 <i>Rickettsia massiliae</i> | 193 |
| 1.9 <i>Rickettsia felis</i> | 194 |
| 1.10 Γενικά συμπεράσματα..... | 196 |
| 1.11 Επιδημιολογικά δεδομένα..... | 199 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... | 208 |

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ρικέτσιες είναι Gram (-) υποχρεωτικά ενδοκυττάρια βακτήρια που παρασιτούν σε ευκαρυωτικά κύτταρα είτε ως συμβιωτικά, είτε ασκώντας παθογόνο δράση. Ορισμένες τουλάχιστον από αυτές προκαλούν νοσήματα μετρίου ή μεγάλης βαρύτητας σε ανθρώπους και σε ζώα.

Στο βιολογικό τους κύκλο εμπλέκονται αρθρόποδα ως μεταβιβαστές (vectors) ή/και υπόδοχα - δεξαμενές (reservoirs) των ρικετσιών και σπονδυλωτά ως δεξαμενές ή ως ξενιστές των αρθροπόδων. Στα αρθρόποδα περιλαμβάνονται αιματοφάγα, όπως κρότωνα, φθείρες, ψύλλοι και ακάρεα και μη αιματοφάγα. Τα αιματοφάγα αρθρόποδα είναι αυτά που μεταδίδουν τις ρικέτσιες στα σπονδυλωτά προκαλώντας συμπτωματική ή ασυμπτωματική λοίμωξη, ενώ στα μη αιματοφάγα οι ρικέτσιες δρουν κυρίως ως συμβιωτικά. Μάλιστα τα τελευταία χρόνια το εύρος των ξενιστών των ρικετσιών έχει διευρυνθεί πολύ, καθώς διαπιστώθηκε με την βοήθεια μοριακών μεθόδων πως πολλές ρικέτσιες σχετίζονται με μη αιματοφάγα αρθρόποδα, με άλλα ασπόνδυλα και με πρωτόζωα.

Στους σπονδυλωτούς ξενιστές περιλαμβάνονται κατοικίδια ή άγρια ζώα, πτηνά και ερπετά. Ο ενοφθαλμισμός των ρικετσιών στα σπονδυλωτά λαμβάνει χώρα είτε κατά την διάρκεια του δήγματος των αρθροπόδων (κρότωνα, ψύλλοι) μέσω των εκκρίσεων των σιελογόνων αδένων τους είτε με τα κόπρανά τους (φθείρες, ψύλλοι). Θα μπορούσε κάποιος να χαρακτηρίσει γενικά τις ρικέτσιες ως «παράσιτα παρασίτων».

Ο ρόλος των αρθροπόδων στην διατήρηση των ρικετσιών στην φύση είναι ουσιώδης είτε μέσω της κάθετης μετάδοσης των ρικετσιών διαωοθηκικά από γενιά σε γενιά, είτε μέσω της οριζόντιας μετάδοσής τους από το ένα σπονδυλωτό – δεξαμενή στο άλλο. Η γεωγραφική κατανομή των διαφόρων ρικετσιών έχει άμεση σχέση με την γεωγραφική κατανομή των αρθροπόδων ξενιστών τους, αφού δεν μπορούν να μεταδοθούν στα σπονδυλωτά χωρίς την μεσολάβηση συγκεκριμένων αρθροπόδων.

Δεν είναι όλες οι ρικέτσιες παθογόνες για τον άνθρωπο. Οι παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για την παθογονικότητά τους μπορεί να είναι άμεσοι, όπως για παράδειγμα η ικανότητα μιας συγκεκριμένης ρικέτσιας να προκαλεί νόσο, ή έμμεσοι όπως για παράδειγμα η σχέση της με αρθρόποδο το οποίο είναι ικανό να παρασιτεί στον άνθρωπο και έτσι την φέρει σε εγγύτητα μαζί του καθώς και η εντόπισή της σε όργανα του αρθροπόδου (σιελογόνους αδένες, έντερο) που μέσω των εκκρίσεών τους παρέχουν την δυνατότητα μεταφοράς της στον άνθρωπο.

Ορισμένες ρικέτσιες είναι γνωστά παθογόνα για τον άνθρωπο από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα, σε πολλές η παθογενετικότητά τους αποδείχτηκε μόλις τα τελευταία 25 έτη, σε άλλες θεωρείται πιθανή, ενώ οι περισσότερες χαρακτηρίζονται αγνώστου παθογονικότητας αφού έχουν απομονωθεί ή ανιχνευτεί μόνο σε αρθρόποδα.

Οι ρικέτσιες που έχουν μελετηθεί περισσότερο κατατάσσονται παραδοσιακά σε δύο κύριες ομάδες, την **Ομάδα του Τύφου (OT)** και την **Ομάδα των Κηλιδωδών Πυρετών (OKP)**.

Η Ομάδα του Τύφου περιλαμβάνει 2 είδη ενώ η Ομάδα των Κηλιδωδών Πυρετών δεκάδες είδη από τα οποία τα 20 έχουν αποδειχθεί παθογόνα για τον άνθρωπο.

Η λίστα με τις παθογόνες ρικέτσιες εμπλουτίζεται συνεχώς με νέα μέλη, πολλές από τις οποίες στο παρελθόν είχαν απομονωθεί ή ανιχνευτεί μόνο σε αρθρόποδα και θεωρούνταν μη παθογόνες. Η κλινική εικόνα και τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των αναδυόμενων ρικετσιώσεων δεν έχουν επαρκώς διερευνηθεί έως σήμερα γιατί για τις περισσότερες έχει αναφερθεί πολύ μικρός αριθμός περιστατικών.

Οι ρικετσιώσεις έχουν παγκόσμια κατανομή. Οι γνώσεις μας για την γεωγραφική εξάπλωση συγκεκριμένων ρικετσιώσεων συνεχώς εμπλουτίζονται, με την διαπίστωση ευρύτερης διασποράς από αυτήν που αρχικά είχε θεωρηθεί ότι είχαν. Σε μια συγκεκριμένη περιοχή στην οποία έως πρόσφατα θεωρούνταν ότι εμφανιζόταν μία μόνο ρικετσιώση διαπιστώνεται πλέον πολύ συχνά η παρουσία πολλών ρικετσιώσεων. Τα κύτταρα τα οποία προσβάλλουν οι ρικέτσιες στα σπονδυλωτά είναι τα ενδοθηλιακά των μικρών αγγείων και το κύριο παθολογοανατομικό εύρημα είναι της λεμφοκυτταρικής νεκρωτικής ενδαγγείτιδας. Ως αποτέλεσμα κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να υπάρχουν από όλα τα συστήματα. Οι ρικετσιώσεις γενικά είναι εμπύρετα εξανθηματικά νοσήματα. Στην κλινική τους εικόνα περιλαμβάνεται ένας συνδυασμός των παρακάτω κλινικών ευρημάτων: πυρετός συνήθως υψηλός, εξάνθημα (κηλιδώδες, κηλιδοβλατιδώδες, πετεχειώδες ή βλατιδοφουσαλιδώδες), δερματική βλάβη ενοφθαλμισμού (εσχάρα συνήθως, βλατίδα ή φουσαλίδα), κεφαλαλγία, μυαλγίες, αρθραλγίες, κακουχία, συμπτώματα από το πεπτικό (κοιλιακό άλγος, έμετοι, διάρροιες), βήχας, λεμφαδενίτιδα. Στα εργαστηριακά ευρήματα μπορεί να διαπιστωθεί λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία, αυξημένη ΤΚΕ και CRP, τρανσαμινασαιμία, αυξημένη LDH, αυξημένες τιμές ουρίας και κρεατινίνης. Ανάλογα με το είδος της ρικέτσιας διαφέρει η παρουσία και η συχνότητα εμφάνισης των παραπάνω κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων, όπως και η βαρύτητα γενικά της κλινικής εικόνας. Επίσης υπάρχουν διαφορές σε επιδημιολογικά τους χαρακτηριστικά, ορισμένα από τα οποία σχετίζονται με το είδος των αρθροπόδων – μεταβιβαστών τους. Γενικά παρουσιάζουν αλληλεπικαλυπτόμενο κλινικό φάσμα και η ακριβής διάγνωση βασιζόμενη μόνο στην κλινική εικόνα είναι συνήθως αδύνατη. Η κλινική υποψία ρικετσιώσης βάση των παραπάνω κλινικοεργαστηριακών και επιδημιολογικών χαρακτηριστικών πρέπει να είναι αρκετή για την έγκαιρη έναρξη ειδικής θεραπείας, χωρίς την αναμονή των αποτελεσμάτων του ειδικού εργαστηριακού ελέγχου (ορολογικών εξετάσεων, κυτταροκαλλιιεργειών και μεθόδων μοριακής βιολογίας). Η θεραπεία τους είναι κοινή με φάρμακο εκλογής τις τετρακυκλίνες στις οποίες παρουσιάζουν ταχεία κλινική ανταπόκριση ιδίως αν χορηγηθούν έγκαιρα.

Στην Δ. Ευρώπη, η μόνη ουσιαστικά αναγνωριζόμενη ρικετσιώση της ΟΚΠ πριν το 2000 ήταν ο Μεσογειακός Κηλιδώδης Πυρετός (ΜΚΠ), οφειλόμενος στην *R. conorii*, με μεταβιβαστή τον καφέ κρότωνα του σκύλου *Rhipicephalus sanguineus*. Είχαν αναφερθεί επίσης περιορισμένος αριθμός περιστατικών αναδυόμενων ρικετσιώσεων από την *R. sibirica mongolotimonae* και την *R. slovaca*. Από τις ρικετσιώσεις της ΟΤ, υπήρχαν σε πολλές χώρες αναφορές κρουσμάτων ενδημικού τύφου (*R. typhi*), ενώ δεν υπήρχαν αναφορές κρουσμάτων επιδημικού τύφου (*R. prowazekii*).

Στην Ελλάδα πριν το 2000 είχαν μελετηθεί δύο εστίες ενδημικού τύφου (σε Χανιά και Εύβοια), είχαν γίνει οροεπιδημιολογικές μελέτες για τον Μεσογειακό Κηλιδώδη Πυρετό (ΜΚΠ) και υπήρχαν μεμονωμένες αναφορές περιστατικών ΜΚΠ με ορολογική τεκμηρίωση. Απομόνωση ή ανίχνευση της *R. conorii* ή άλλης ρικέτσιας την ΟΚΠ σε βιολογικό υλικό ασθενούς δεν είχε γίνει.

Στην Σητεία υπήρχε μια ορολογικά τεκμηριωμένη περίπτωση ρικετσίωσης της ομάδας των Κηλιδωδών Πυρετών σε παιδί που αντιμετωπίστηκε στην Παιδιατρική κλινική του Νοσοκομείου Σητείας, καθώς και περιπτώσεις με συμβατή κλινική εικόνα σε ενηλίκους, όπως ανέφεραν ιδιώτες ιατροί της περιοχής, στις οποίες δεν είχε γίνει ορολογικός έλεγχος.

1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η πρώτη ρικετσίωση που αναγνωρίστηκε ως ξεχωριστή κλινική οντότητα ήταν ο επιδημικός τύφος. Η αναγνώριση έγινε από τον Girolamo Fracastoro, τον 16^ο αιώνα. Στην συγγραφή του «De contagione et contagiosis morbis et eorum curatione» (η μεταδοτικότητα, τα μεταδοτικά νοσήματα και η θεραπεία τους) το 1546, υποθέτει την μεταδοτικότητα ορισμένων νοσημάτων και μεταξύ άλλων παρουσιάζει μια λεπτομερή κλινική περιγραφή του επιδημικού τύφου, από την εμπειρία του από επιδημία στην Ιταλία το 1528. Ονομάζει την νόσο “lenticulae or puncticulae fever” επειδή οι ασθενείς παρουσίαζαν κόκκινες κηλίδες στο σώμα τους, που θύμιζαν φακή, ή τσιμπήματα ψύλλων.

Ο όρος «τύφος» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1760, ως περιγραφή του παραληρήματος που εμφάνιζαν οι ασθενείς καθώς τον όρο αυτό χρησιμοποιούσε και ο Ιπποκράτης για την περιγραφή του παραληρήματος. Διαχωρίστηκε από τον τυφοειδή πυρετό το 1836 από τον W. Gerhard ο οποίος καθιέρωσε κριτήρια για την διάκριση των δύο νοσημάτων, καταγράφοντας την συμπτωματολογία που εμφάνιζαν οι ασθενείς σε μια επιδημία εξανθηματικού τύφου στην Φιλαδέλφεια και εκτελώντας αυτοψία σε ασθενείς που κατέληξαν όπου διαπίστωσε ότι δεν εμφάνιζαν εξελκώσεις στις πλάκες του Peyer, ένα κλασικό παθολογοανατομικό εύρημα στον τυφοειδή πυρετό.

Επιδημίες Επιδημικού τύφου (Επ.Τ) πιθανόν είχαν παρουσιαστεί πολλούς αιώνες πριν την περιγραφή του από τον Girolamo Fracastoro. Υπάρχουν πολλές περιγραφές νοσήματος με συμπτωματολογία συμβατή με επιδημικό τύφο σε πολλές εποχές. Η νόσος παρουσιαζόταν σε πολέμους όπως στον τριακονταετή πόλεμο, στον επταετή πόλεμο, στις Ναπολεόντειες εκστρατείες στην Ρωσία το 1812, στον πόλεμο της Κριμαίας, στον Πρώτο και Δεύτερο Παγκόσμιο πόλεμο και αφορούσε συνήθως αμφότερα τα εμπόλεμα μέρη επηρεάζοντας την έκβαση των πολεμικών συγκρούσεων. Πολλά θύματα υπήρχαν και στο ιατρικό προσωπικό. Έτσι το 1915 σε μια επιδημία στην Σερβία και οι 400 γιατροί προσβλήθηκαν και από αυτούς οι 126 πέθαναν. Στην Ιρλανδία μέσα σε 25 χρόνια πέθαναν από τύφο οι 550 από τους 1230 κλινικούς γιατρούς. Στην Ρωσία κατά τον Πρώτο Παγκόσμιο Πόλεμο μεταξύ 1918 – 1922 υπολογίζεται ότι 30 εκατομμύρια άνθρωποι νόσησαν από Επ.Τ, από τους οποίους 3 εκατομμύρια πέθαναν.

Είχε υποτεθεί ότι ο λοιμός των Αθηνών (460 πΧ) κατά την πολιορκία της Αθήνας από τους Σπαρτιάτες που περιγράφηκε από τον Θουκυδίδη οφειλόταν σε Επ.Τ, όμως πρόσφατη μελέτη σε ομαδικό τάφο εκείνης της περιόδου έδειξε πως στον οδοντικό πομφό 3 νεκρών που ελέγχθηκαν βρέθηκε DNA *Salmonella typhi* (1). Αντιθέτως σε ομαδικό τάφο στρατιωτών του στρατού του Ναπολέοντα στην Λιθουανία, ανιχνεύτηκε σε οδοντικό πομφό 3 νεκρών DNA της *Rickettsia prowazekii*, ενώ σε άλλους 7 στρατιώτες ανιχνεύτηκε DNA της *Bartonella quintana* (2). Ένας μεγάλος αριθμός από τους 550.000 στρατιώτες του Ναπολέοντα που εκστράτευσαν στην Ρωσία πέθαναν από τύφο. Επέστρεψαν πίσω στην πατρίδα τους μόνο 3000, από τους οποίους διαδόθηκε ο τύφος στην Ευρώπη σκοτώνοντας 2 εκατομμύρια άτομα.

Το 1896 ο Marshall W. Wood, στρατιωτικός ιατρός στο Boise του Idaho των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής, περιοχής πλησίον των Βραχωδών Ορέων, στην μηνιαία αναφορά του προς τους προϊσταμένους του περιέγραψε την παρουσία ενός Κηλιδώδους Πυρετού που εμφανιζόταν στους κατοίκους του Boise, τα συμπτώματα, την παρουσία του εξανθήματος, την διάρκεια της νόσου, την γεωγραφική της εξάπλωση και την θνησιμότητά της.

Το 1899 ο Edward E. Maxey, κλινικός ιατρός στο Caldwell Idaho, δημοσίευσε σε ιατρικό περιοδικό την πρώτη κλινική περιγραφή του Κηλιδώδους Πυρετού των Βραχωδών Ορέων (ΚΠΒΟ).

Το 1902 οι Wilson και Chowning στο JAMA δημοσίευσαν άρθρο με τίτλο “The so-called Spotted Fever of the Rocky Mountains”. Το νόσημα παρουσίαζε μεγάλη θνητότητα, εποχιακή κατανομή την άνοιξη, στερούνταν μεταδοτικότητας, παρουσιαζόταν στην δυτική πλευρά του Bitterroot River στην Μοντάνα και οι καλλιέργειες ήταν αρνητικές. Το 1904 οι ίδιοι ερευνητές δημοσίευσαν αντίστοιχη μελέτη με 126 περιστατικά Κηλιδώδους Πυρετού από την ίδια περιοχή. Η θνησιμότητα ήταν μεγαλύτερη του 70%. Διαπίστωσαν ότι ήταν μια νόσος που αφορούσε την τριχοειδική κυκλοφορία και την συσχέτισαν από το ιστορικό των ασθενών με δήγματα κροτώνων. Υπέθεσαν όμως ότι επρόκειτο περί προπλάσματος. Το 1905 ο Lucien McCalla που ήταν συνεργάτης του Maxey, έδειξε πειραματικά ότι η νόσος μπορούσε να μεταδοθεί από άνθρωπο σε άνθρωπο μέσω κροτώνων. Η εργασία του δημοσιεύτηκε το 1908 στο Medical Sentinel.

Ο Howard Ricketts κλήθηκε το 1906 στην Μοντάνα των ΗΠΑ να μελετήσει το παραπάνω νόσημα. Στην μελέτη του “Observations on the Virus and Means of Transmission of Rocky Mountain Spotted Fever” που δημοσιεύτηκε στο *Journal* το 1907, περιέγραψε ουσιαστικά την πρώτη ρικέτσια (που αργότερα ονομάστηκε *Rickettsia rickettsii*) και παρείχε την θεμελιώδη προσέγγιση και μεθοδολογία στην σύγχρονη πειραματική διερεύνηση των ρικετσιώσεων.

Προηγουμένως είχε δημοσιεύσει άλλες 3 αναφορές πάνω σε ορισμένες πτυχές της εργασίας του. Στις δημοσιεύσεις του περιέγραψε την μετάδοση του νοσήματος από το αίμα ασθενών σε πίθηκους και ινδικά χοιρίδια, αποδεικνύοντας έτσι την παρουσία λοιμώδους παράγοντα στο αίμα και την εμφάνιση συστηματικής λοίμωξης, την ικανότητα των κροτώνων των ξύλων (wood ticks - *Dermacentor andersoni*) να αποκτούν την λοίμωξη αιμομυζώντας μολυσμένα ινδικά χοιρίδια και ακολούθως να μεταδίδουν την λοίμωξη αιμομυζώντας άλλα υγιή ινδικά χοιρίδια, την ισχυρή ανοσία που παρουσιαζόταν μετά την ορομετατροπή σε πιθήκους και ινδικά χοιρίδια και τον κύκλο ζωής του κρότωνα διαβιβαστή, εξηγώντας έτσι την εποχιακή εμφάνιση των κρουσμάτων την άνοιξη. Παρουσίασε επίσης την ειδική παθολογοανατομική εικόνα ιστών μολυσμένων ινδικών χοιριδίων, προσφέροντας έτσι ένα σημαντικό διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο που διαχώριζε τον Κηλιδώδη Πυρετό των Βραχωδών Ορέων από άλλα νοσήματα με παρόμοια κλινική εικόνα, όπως ο εξανθηματικός τύφος. Ο Ricketts προσπάθησε να διερευνήσει την φύση του λοιμώδους παράγοντα πλένοντας 10-12 φορές μολυσμένα κύτταρα αίματος και παρατηρώντας ότι ο λοιμώδης παράγοντας συνέχιζε να υπάρχει στα πλυμένα κύτταρα. Έτσι συμπέρανε ότι οι μικροοργανισμοί είτε ήταν ενδοκυττάριοι είτε στερεά συνδεδεμένοι με

κύτταρα του αίματος. Επιπλέον διαπίστωσε πως υπήρχαν εξωκυττάριοι μικροοργανισμοί που απομακρύνονταν με την διήθηση μολυσμένου ορού σε φίλτρο Berkefeld και έτσι υπέθεσε πως έπρεπε να είναι είτε μικρόβια, είτε πρωτόζωα, είτε μύκητες. Μέσα σε λίγους μήνες από την έναρξη της μελέτης του διερεύνησε σημαντικές πτυχές αυτής της ρικετσιώσης.

Το 1909 ο Nikolle παρατήρησε ότι ασθενείς με Επ.Τ σταματούσαν να μεταδίδουν την νόσο όταν έμπαιναν για νοσηλεία στο νοσοκομείο όπου πλένονταν και άλλαζαν ρούχα. Κατάλαβε ότι κάτι υπήρχε πάνω στα ρούχα που μετέδιδε την νόσο και αυτό δεν θα μπορούσε να είναι τίποτα άλλο από τις ψείρες του σώματος. Ακολουθώντας απέδειξε ότι ένας χιμπατζής μπορούσε να μολυνθεί με Επ.Τ με την ένεση μικρής ποσότητας αίματος ασθενούς στην οξεία φάση της νόσου και ότι το νόσημα μπορούσε να μεταδοθεί από ζώο σε ζώο με το δήγμα μολυσμένης ψείρας του σώματος. Έλυσε έτσι το μυστήριο που υπήρχε για αιώνες, για τον τρόπο μετάδοσης του τύφου και πρότεινε απλά μέτρα υγιεινής για προφύλαξη από την νόσο. Το 1928 πήρε για αυτή του την ανακάλυψη το βραβείο Νόμπελ.

Το 1910 ο Ricketts και ο βοηθός του Wilder μελέτησαν τον εξανθηματικό τύφο (Tabardillo) σε μια επιδημία στο Μεξικό. Επιβεβαίωσαν την μετάδοσή του μέσω της ψείρας του σώματος, διέκριναν ότι ο εξανθηματικός τύφος και ο κηλιδώδης πυρετός ήταν διαφορετικά νοσήματα και το σημαντικότερο διαπίστωσαν ότι ο αιτιολογικός παράγοντας ήταν ένας βακιλλόμορφος μικροοργανισμός που βρισκόταν στο αίμα των ασθενών και στο έντερο της ψείρας. 10 ημέρες μετά την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της εργασίας του ο Ricketts πέθανε από εξανθηματικό (επιδημικό) τύφο σε ηλικία 39 ετών. Οι ρικετσιώσεις πήραν το όνομά τους προς τιμήν του.

Το 1910 οι Conor και Bruch περιέγραψαν τον Fievre Boutonneuse (Μεσογειακό Κηλιδώδη Πυρετό) από 7 περιστατικά στην Τυνησία.

Μεταξύ 1896 και 1910 ο Nathan Brill μελέτησε στην Νέα Υόρκη 221 περιπτώσεις εμπύρετου νοσήματος που έμοιαζαν με Επ.Τ και όχι με τυφοειδή πυρετό. Περιέγραψε με εκπληκτική λεπτομέρεια τα επιδημιολογικά, κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα αυτής της άγνωστης νόσου καθώς και τις πολλές ομοιότητες που παρουσίαζε με τον Επ.Τ με εξαίρεση ότι δεν εμφανιζόταν σε επιδημίες, ήταν συχνότερη τους θερινούς μήνες, δεν παρουσίαζε παραλήρημα και η θνησιμότητα ήταν μηδενική. Ονομάστηκε αρχικά νόσος Brill και για πολλά χρόνια αυτή η νόσος ταυτιζόταν με τον Επ.Τ. Αργότερα ονομάστηκε νόσος Brill-Zinsser και διαπιστώθηκε ότι αποτελεί υποτροπή του Επ.Τ.

Το 1913 ο Paullin περιγράφει στην Ατλάντα των ΗΠΑ 7 σποραδικές περιπτώσεις τύφου με ήπια κλινική εικόνα που πιθανώς αντιπροσώπευαν την πρώτη περιγραφή ενδημικού τύφου.

Το 1914 ο Prowazek – ο οποίος πέθανε επίσης από τύφο - περιέγραψε την παρουσία ρικετσιών στα κόπρανα της ψείρας.

Το 1916 προτάθηκε από τον Rocha Lima το όνομα *Rickettsia* στο γένος το οποίο τότε περιελάμβανε μόνο την *Rickettsia prowazekii* τον αιτιολογικό παράγοντα του Επ.Τ, τον οποίο και απομόνωσε.

Το 1916 Στο Βερολίνο οι E. Weil και A. Felix έδειξαν ότι ο ορός ασθενών με τύφο συγκολλούσε μεταξύ τους βακτήρια ενός στελέχους *Proteus vulgaris* που είχε

απομονωθεί από ούρα ασθενούς. Έτσι αναπτύχθηκε μια διαγνωστική δοκιμασία για τον τύφο, γνωστή ως Weil Felix test.

Το 1917 ο M. H. Neill ανέφερε ότι ο ενοφθαλμισμός ινδικών χοιριδίων με αίμα ορισμένων Μεξικάνων ασθενών με τύφο στο Τέξας είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση οιδήματος και ερυθρότητας στο όσχεό τους και αιμορραγιών στον χιτώνα του κρεμαστήρα και στα πέταλα του χιτώνα των όρχεων. Τα παραπάνω ευρήματα δεν είχαν παρατηρηθεί από πολλούς άλλους μελετητές του τύφου, οι οποίοι είχαν διαπιστώσει ότι το μόνο εύρημα που παρουσίαζαν τα ινδικά χοιρίδια που ενοφθαλμιζόταν με αίμα ασθενών με τύφο ήταν ο πυρετός, παρατηρούνταν όμως όταν τα ινδικά χοιρίδια ενοφθαλμιζόνταν με αίμα ασθενών από Κηλιδώδη Πυρετό των Βραχωδών Ορέων. Αυτή ήταν η πρώτη διαπίστωση παθολογοανατομικών διαφορών μεταξύ του ενδημικού (ET) και του Επ.Τ.

Μεταξύ 1916 και 1922 ο Burt Wolbach, παθολογοανατόμος στο Harvard University, έδειξε ότι ο αιτιολογικός παράγοντας του Κηλιδώδους Πυρετού είχε την μορφή ενδοκυττάριου βακτηρίου στις αγγειακές βλάβες, αναπτύσσοντας μια μέθοδο χρώσης (τροποποιημένη χρώση Giemsa) της *Rickettsia rickettsii* σε μολυσμένους ιστούς από ασθενείς που απεβίωσαν καθώς και σε ιστούς πειραματικά μολυσμένων ινδικών χοιριδίων. Χαρακτήρισε τις ρικετσιώσεις που μελέτησε – τον Rocky Mountain Spotted Fever και τον επιδημικό τύφο - ως τύπους αγγειίτιδας που την ονόμασε ενδοαγγειίτιδα. Το 1919 δημοσίευσε την πρώτη λεπτομερή μικροσκοπική περιγραφή ρικετσιών.

Το 1925 περιγράφηκε από τους Pieri, Brugeas και Boinet στην Μασσαλία της εσχάρας (Tache noire) του Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού (Boutonneuse Fever).

Το 1926 ο Kenneth Maxcy μελέτησε ασθενείς με ET σε περιοχές των ΗΠΑ, απομόνωσε ρικέτσια από το αίμα ασθενούς και σημείωσε τις αντιγονικές ομοιότητες και διαφορές με την *R. prowazekii* και την *R. rickettsii*. Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών συνηγορούσαν ότι δεν ήταν η ψείρα του σώματος υπεύθυνη για την μετάδοση της νόσου και υπέθεσε ότι δεξαμενή της νόσου ήταν αρουραίοι ή ποντίκια που μετέδιδαν την νόσο στον άνθρωπο μέσω ψύλλων ή ακάρεων ή εναλλακτικά μέσω κροτώνων.

Το 1928 ο Mooser επιβεβαίωσε τα ευρήματα του Neill ενοφθαλμιζοντας αίμα ασθενούς με Μεξικανικό τύφο (tabardillo) σε ινδικά χοιρίδια (αντίδραση Neill-Mooser). Επίσης περιέγραψε την παρουσία κυττάρων γεμάτων με ρικέτσιες στον χιτώνα των όρχεων που αργότερα ονομάστηκαν σωματίδια Mooser. Υπέθεσε ότι υπήρχαν κάποιες βιολογικές διαφορές μεταξύ του Μεξικανικού τύφου και του τύφου από άλλες χώρες. Η αντίδραση Neill-Mooser χρησίμευσε αρχικά στην διάκριση του ΕπΤ (*R. prowazekii*) από τον ET (*R. typhi* ή *R. mooserii*).

Το 1928 οι Burnet και D. Olmer έδειξαν ότι ο Fievre boutonneuse και ο τύφος αποτελούσαν διαφορετικές κλινικές οντότητες και δεν υπήρχε μεταξύ τους διασταυρούμενη ανοσία σε πειράματα με πιθήκους.

Το 1929 ο Mooser ταύτισε τον Μεξικανικό τύφο (tabardillo) με τον ET των Νοτίων πολιτειών των ΗΠΑ και τους διαχώρισε από την νόσο Brill την οποία θεώρησε μορφή του Ευρωπαϊκού τύφου. Θεωρούσε όμως τον Μεξικανικό τύφο και τον Ευρωπαϊκό τύφο διαφορετικές μορφές του ίδιου νοσήματος

Το 1930 ο Joseph Lipsky, ένας ιατρός-φαρμακοποιός, νόσησε στην Βαλτιμόρη από εμπύρετο εξανθηματικό νόσημα και παρουσίασε με την Weil-Felix τίτλο αντισωμάτων έναντι του Proteus OX19 1:320. Τις επόμενες εβδομάδες παρουσίασαν διαδοχικά την ίδια συμπτωματολογία δύο υπάλληλοί του στο φαρμακείο. Ακολούθως ο Dyer συνέλεξε αρουραίους από το υπόγειο του Lipsky και απέδειξε ότι οι ρικέτσιες είχαν ως δεξαμενή τους αρουραίους και ενοχοποίησε τους ψύλλους τους ως μεταβιβαστές της νόσου (4).

Το 1930 οι Durand και Conseil και ανεξάρτητα ο Brumpt απέδειξαν ότι ο ενοφθαλμισμός εθελοντών με εναίωρημα από μολυσμένους κρότωνα *Rh. sanguineus* προκαλούσε Boutonneuse fièvre (Μεσογειακό Κηλιδώδη Πυρετό).

Το 1931 οι Mooser, Castaneda και Zinsser απέδειξαν ότι οι αρουραίοι ήταν φορείς του Μεξικανικού τύφου και ότι μεταδιδόταν από αρουραίο σε αρουραίο με την ψείρα των αρουραίων *Polyplax spinulosus*. Επίσης απέδειξαν ότι οι ψύλλοι των αρουραίων όταν τρέφονταν από ρικετσιαιμικό αρουραίο μολύνονταν από την ρικέτσια. Ως αιτία όμως του Μεξικανικού τύφου θεωρούσαν την *R. prowazekii*.

Το 1932 ο Lepine απέδειξε ότι οι σποραδικές περιπτώσεις τύφου που εμφανίζονταν στην Αθήνα σχετιζόνταν με αρουραίους από τους οποίους απομόνωσε μια ρικέτσια (rat virus) που προκαλούσε την ίδια αντίδραση στο όσχεο ινδικών χοιριδίων όπως και Μεξικάνικος και ο Νοτιοαμερικανικός τύφος. Λόγω της σποραδικής μορφής εμφάνισης των περιστατικών αυτού του είδους ο τύφος που σχετιζόνταν με αρουραίους ονομάστηκε ενδημικός τύφος (ET) για να διακρίνεται από τον φθειρογενή επιδημικό τύφο (ΕπΤ).

Το 1932 περιγράφηκε από τον Brumpt E. στην εργασία του “Longevitedu virus de la fièvre boutonneuse (*Rickettsia conorii*, n. sp.) chez la tique *Rhipicephalus sanguineus*” ο αιτιολογικός παράγοντας του Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού, η *Rickettsia conorii*, καθώς και ο ρόλος του κρότωνα *Rhipicephalus sanguineus* στην μετάδοση της νόσου, ενώ το ίδιο έτος (1932) οι Blanc και Caminopetros στην Αθήνα απέδειξαν ότι κρότωνα *Rh. sanguineus* σε όλα τα στάδια της ανάπτυξής τους ήταν μεταβιβαστές της *R. conorii* και ότι οι ρικέτσιες μεταδίδονταν διαωθηκικά από γενιά σε γενιά καθώς και διασταδιακά (5).

Το 1934 έγινε ο καθορισμός της νόσου Brill – Zinsser σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή. Ο Zinsser μελέτησε 538 περιπτώσεις της νόσου Brill, διαπίστωσε ότι το 94,8% των ασθενών ήταν μετανάστες, κυρίως Εβραίοι, προερχόμενοι από χώρες της κεντρικής Ευρώπης όπου ενδημούσε ο ΕπΤ, ανέφεραν δε στο ιστορικό τους νόσηση από τύφο στην χώρα προέλευσής τους και υπέθεσε ότι η νόσος Brill αποτελούσε υποτροπή του ΕπΤ.

Το 1938 επετεύχθη για πρώτη φορά ο πολλαπλασιασμός ρικετσιών σε λεκιθικό σάκκο εμβρυοφόρων αυγών από τον Herald Cox (6), ενώ το 1948 αναφέρεται η πρώτη επιτυχής θεραπεία ρικετσίωσης με χλωραμφενικόλη.

Στα μέσα της δεκαετίας 1970 ο David Walker έδειξε την παρουσία της *Rickettsia rickettsii* σε βιοψίες που πήρε από στοιχεία του δερματικού εξανθήματος ασθενών με ΚΠΒΟ, με άμεσο ανοσοφθορισμό, ενώ το 1981 ο Philip εφάρμοσε κυτταροκαλλιέργειες για την απομόνωση ρικετσιών.

Το 1998 προσδιορίστηκε ολοκλήρο το γονιδίωμα της *Rickettsia prowazekii* και το 2004 προσδιορίστηκε ολόκληρο το γονιδίωμα της *Rickettsia conorii*.

Τα τελευταία έτη η εφαρμογή των κυτταροκαλλιιεργειών και των μεθόδων της μοριακής βιολογίας στην απομόνωση, ανίχνευση και ταυτοποίηση των ρικετσιών έχει ανοίξει νέους ορίζοντες στην ρικετσιολογία.

1.3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η αυστηρά ενδοκυττάρια εντόπιση των ρικετσιών είχε ως αποτέλεσμα να μην μπορούν να εφαρμοστούν οι παραδοσιακές φαινοτυπικές μέθοδοι της βακτηριολογίας για την ταυτοποίηση και ταξινόμησή τους. Έτσι ο όρος «ρικέτσια» αρχικά χρησιμοποιήθηκε για όλα τα μικρά ενδοκυττάρια μη καλλιεργούμενα βακτήρια ανεξάρτητα από τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά τους και η μεταξύ τους διάκριση γινόταν με βάση λίγα μη ειδικά φαινοτυπικά (μορφολογικά, μεταβολικά και αντιγονικά) χαρακτηριστικά. Τα βακτήρια της τάξης *Rickettsiales* περιγραφόταν ως μικροί Gram αρνητικοί βάκιλλοι οι οποίοι διατηρούσαν την βασική φουξίνη όταν χρωματιζόταν με την μέθοδο Gimenez και οι οποίοι αναπτύσσονταν σε συνάφεια με ευκαρυωτικά κύτταρα. Η πρόοδος που έγινε στην ταξινόμηση τα τελευταία 35 έτη, έχει τροποποιήσει σε βάθος την έννοια του όρου. Έτσι τώρα «ρικέτσιες» λέγονται μόνο τα βακτήρια που ανήκουν στο γένος *Rickettsia*, της οικογένειας *Rickettsiaceae*, της τάξης *Rickettsiales* των *α-Proteobacteria*.

Μόλις το 1974 απομακρύνθηκε η οικογένεια των *Chlamydiaceae* από την τάξη των *Rickettsiales* και τοποθετήθηκε στην τάξη των *Chlamydiales*.

Αρχικά η τάξη *Rickettsiales* διαιρούνταν στις οικογένειες *Rickettsiaceae*, *Bartonellaceae* και *Anaplasmataceae*. Η οικογένεια *Rickettsiaceae* διαιρούνταν στα φύλα *Rickettsiacea*, *Ehrlieciaceae* και *Wolbachieae*. Το φύλο *Rickettsiacea* διαιρούνταν στα γένη *Rickettsia*, *Coxiella* και *Rochalimaea*, με βάση την καλλιέργειά τους σε θρεπτικά υλικά, την εντόπισή τους στα ευκαρυωτικά κύτταρα, τον σχηματισμό ενδοσπορίων, το pH ανάπτυξης, το ποσοστό G+C του DNA.

Το γένος *Rickettsia* διαιρούνταν σε 3 ομάδες, την Ομάδα των Κηλιδωδών Πυρετών (ΟΚΠ), την Ομάδα του Τύφου (ΟΤ) και την Ομάδα του Τύφου των Θάμνων (ΟΤΘ) (scrub typhus) με βάση τα παρακάτω χαρακτηριστικά: την ενδοκυττάρια εντόπισή τους (στον πυρήνα και στο κυτταρόπλασμα για την ΟΚΠ και την *R. canadensis*, μόνο στο κυτταρόπλασμα για την ΟΤ και την ΟΤΘ) (7), την ικανότητα πολυμερισμού της ακτίνης (για την ΟΚΠ και την *R. canadensis*), την ιδανική θερμοκρασία ανάπτυξης (32°C για την ΟΚΠ, 35°C για την ΟΤ και ΟΤΘ), την διασταυρούμενη αντίδραση του ορού ασθενούς με το σωματικό αντιγόνο στελεχών *Proteus vulgaris* OX2 για ΟΚΠ, OX19 για ΟΤ και *Proteus mirabilis* OXK για ΟΤΘ, το ποσοστό G+C του DNA (32-33% για την ΟΚΠ, 29% για την ΟΤ και την *R. canadensis*) (8).

Επίσης χρησιμοποιήθηκαν και άλλα κριτήρια όπως η γεωγραφική κατανομή των στελεχών, το είδος των αρthropόδων με τα οποία συσχετιζόνταν (για την ΟΚΠ οι κρότωνες κυρίως, ενώ για την ΟΤ οι ψείρες (*R. prowazekii*) και οι ψύλλοι (*R. typhi*)), η παθογονικότητά τους στον άνθρωπο, στα ποντίκια και στα ινδικά χοιρίδια, το

μέγεθος και ο χρόνος για τον σχηματισμό λυτικής πλάκας στις κυτταροκαλλιέργειες, η ανάλυση των πρωτεϊνών τους με SDS-PAGE (sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electro-phoresis). Οι ανοσολογικές σχέσεις μεταξύ των ρικετσιών προσδιοριζόταν αρχικά με διασταυρούμενη λοίμωξη και δοκιμασίες προστασίας με εμβολιασμό σε ινδικά χοιρίδια (10,11), με την αντίδραση σύνδεσης του συμπληρώματος (12) και με δοκιμασίες εξουδετέρωσης της τοξίνης σε ποντίκια με αντιγόρο παρασκευασμένο σε ινδικά χοιρίδια (13).

Αργότερα μετά το 1978, χρησιμοποιήθηκε ως μέθοδος αναφοράς για την ταυτοποίηση νέων ρικετσιών της ΟΚΠ η οροτυπική ταξινόμηση με την χρήση ανοσοφθορίζοντων αντισωμάτων από οξείας φάσης ορό ποντικού (ανοσοφθορισμός IFA). Η μέθοδος ανιχνεύει ειδικούς για το είδος επιτόπους πρωτεϊνών επιφανείας (rOmpA, rOmpB) καθώς και την sca 4 (PS 120) πρωτεΐνη των ρικετσιών. Δύο στελέχη θεωρούνται ότι ανήκουν στο ίδιο είδος όταν εμφανίζουν διαφορά ειδικότητας (SPD) μικρότερη από 3. Η διαφορά ειδικότητας εκτιμάται από τον τύπο (Aa+Bb)-(Ab+Ba), όπου Aa είναι ο τίτλος αντισωμάτων του ορού A με το ομόλογο αντιγόνο a, Bb είναι ο τίτλος του ορού B με το ομόλογο αντιγόνο b, Ab είναι ο τίτλος του ορού A με το ετερόλογο αντιγόνο b και Ba είναι ο τίτλος του ορού B με το ετερόλογο αντιγόνο a. Ο cut off τίτλος αντισωμάτων που θεωρείται θετικός υπολογίζεται ως 1, ο διπλάσιος ως 2 κοκ. Τίτλος μικρότερος του cut off χαρακτηρίζεται 0 (15). Η δυσκολία που παρουσίαζε η παραπάνω μέθοδος ταξινόμησης ήταν το ότι στην εκτέλεσή της απαιτούνταν αντιγόνοι και αντιγόνα από όλους τους προηγούμενα περιγραφέντες οροτύπους ρικετσιών. Χρησιμοποιώντας γονοτυπικά κριτήρια φάνηκε αργότερα ότι διαφορετικοί ορότυποι δεν αντιπροσωπεύουν πάντα διαφορετικά είδη.

Τα μοριακά κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση των εξοκυττάρων μικροοργανισμών δεν μπορούν να εφαρμοστούν για τις ρικέτσιες. Βάση αυτών των κριτηρίων δύο στελέχη ανήκουν στο ίδιο είδος αν παρουσιάζουν DNA-DNA υβριδισμό > 70%, διαφορά στο περιεχόμενο C+G < 5%, και μεταβλητότητα στο 16S-rRNA < 3%. Η εφαρμογή στις ρικέτσιες αυτών των κριτηρίων θα είχε αποτέλεσμα την διάκριση ελαχίστων ειδών. Με βάση τον DND-DNA υβριδισμό η *R. rickettsii* θα έπρεπε να ανήκει στο ίδιο είδος με την *R. conorii*, την *R. sibirica* και την *R. montanensis*.

Τα τελευταία 17 έτη ο έλεγχος της αλληλουχίας νουκλεοτιδίων ορισμένων γονιδίων με διαφορετικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένων αυτών που κωδικοποιούν το 16S rRNA (rrs), την κιτρική συνθετάση (gltA), το 17kDa κοινό αντιγόνο, τις υψηλού μοριακού βάρους αντιγονικές πρωτεΐνες επιφανείας της οικογένειας sca (OmpA, OmpB, sca4, sca1, sca2) και πιο πρόσφατα διαγονιδιακών αλληλουχιών νουκλεοτιδίων του γονιδιώματος, έδωσε την δυνατότητα να διαχωρίζονται γρήγορα και αξιόπιστα οι ρικέτσιες σε επίπεδα γένους, ομάδας και είδους, είτε με ανάλυση του πολυμορφισμού των κλασμάτων του γενωμικού πολλαπλασιασμού του DNA μετά από την επίδραση διαφορετικών περιοριστικών ενζύμων (PCR - Restriction Fragment Length Polymorphism, PCR- RFLP), είτε με άμεσο προσδιορισμό της αλληλουχίας των νουκλεοτιδίων (sequencing). Διαπιστώθηκε ότι η συνεκτίμηση τουλάχιστον 5 διαφορετικών γονιδίων έδινε πιο ακριβή συμπεράσματα από τον έλεγχο ενός μόνο

γονιδίου. Έχουν προταθεί κριτήρια βασισμένα στην μέθοδο multi-locus sequence typing (MLST) για την ταξινόμηση των ρικετσιών σε επίπεδο γένους, ομάδας και είδους. Τα MLST βασιζόμενα κριτήρια χρησιμοποιούν τις αλληλουχίες των γονιδίων 16S rDNA, *gltA*, *OmpA*, *OmpB* και *sca4*. Τα παραπάνω κριτήρια επιτρέπουν μια πολυφασική προσέγγιση στην ταξινόμηση των ρικετσιών με την ενσωμάτωση φαινοτυπικών, γονοτυπικών και φυλογενετικών κριτηρίων. Αυτή η προσέγγιση επέτρεψε την ταξινόμηση ορισμένων στελεχών των οποίων η ταξινομική θέση δεν ήταν ξεκάθαρη. Επίσης δημιουργήθηκε η κλάση του υποείδους για να συμπεριλάβει στελέχη του ίδιου είδους που εμφανίζουν διαφορετικά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά. Τα παραπάνω κριτήρια έχουν εγκριθεί από την International Committee for the Systematics of the prokaryotes (πίνακας 1). Τέλος έχει αναπτυχθεί μια ευαίσθητη μέθοδος η Multi-spacer typing (MST) που επιτρέπει την διάκριση μεταξύ στελεχών του ίδιου είδους. Η μέθοδος βασίστηκε στην υπόθεση ότι οι διαγονιδιακές μη κωδικοποιούσες αλληλουχίες βάσεων υφίστανται εξελικτικά μικρότερη πίεση από ότι τα γονίδια και έτσι θα μπορούσαν να είναι περισσότερο μεταβλητές μεταξύ των στελεχών ενός βακτηριδίου (15). Με την εφαρμογή των παραπάνω μεθόδων μοριακής βιολογίας επήλθαν σημαντικές ανακατατάξεις στην ταξινόμηση των Rickettsiales.

Σήμερα η **τάξη Rickettsiales** περιλαμβάνει τις οικογένειες *Anaplasmataceae* (με τα γένη *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Aegyptianella*, *Candidatus Neoehrlichia*), *Rickettsiaceae* και *Holosporaceae*.

Η **οικογένεια Rickettsiaceae** περιλαμβάνει τα φύλα *Rickettsieae* και *Wolbachieae* (με το γένος *Wolbachia*).

Το **φύλο Rickettsieae** περιλαμβάνει τα γένη *Rickettsia*, *Orientia* και *Candidatus Cryptoprodotis*.

Το **γένος Rickettsia** περιλαμβάνει δύο κύριες ομάδες, **την ομάδα των Κηλιδωδών Πυρετών (OKΠ)** και **την ομάδα του Τύφου (ΟΤ)**, που με τη σειρά τους περιλαμβάνουν πολλά είδη ρικετσιών.

Οι ρικέτσιες ανάλογα με τον βαθμό που έχουν μελετηθεί διαχωρίζονται σε τρεις κατηγορίες. Στην πρώτη εντάσσονται τα αναγνωρισμένα είδη με έγκυρα ονόματα. Για να ανήκει μια ρικέτσια σ' αυτήν την κατηγορία πρέπει:

- 1) να έχει απομονωθεί σε καλλιέργεια,
- 2) να έχει αποδειχθεί ότι κατέχει μοναδικά γονοτυπικά και φαινοτυπικά χαρακτηριστικά
- 3) να είναι διαθέσιμη στην επιστημονική κοινότητα μέσω 2 ανεξάρτητων συλλογών καλλιιεργειών και
- 4) το όνομά της να εμφανίζεται στην αποδεκτή λίστα των βακτηριακών ονομάτων.

Σ' αυτήν την κατηγορία την παρούσα στιγμή περιλαμβάνονται 26 είδη:

R. aeschlimannii, *R. africae*, *R. akari*, *R. asiatica*, *R. australis*, *R. bellii*, *R. canadensis*, *R. conorii*, *R. felis*, *R. heilongjiangensis*, *R. helvetica*, *R. honei*, *R. hoogstaalii*, *R. japonica*, *R. massiliae*, *R. montanensis*, *R. parkeri*, *R. peacockii*, *R. prowazekii*, *R. raoultii*, *R. rhipicephali*, *R. rickettsii*, *R. sibirica*, *R. slovacca*, *R. tamurae*, *R. typhi*.
Στην δεύτερη κατηγορία εντάσσονται εκείνες οι ρικέτσιες που πληρούν τα

γονοτυπικά κριτήρια αλλά δεν έχουν ακόμα απομονωθεί ή περιγραφεί επαρκώς. Για αυτές αναφέρεται ο χαρακτήρας *Candidatus*. Τέλος στην τρίτη κατηγορία περιλαμβάνονται πολλές ρικέτσιες που η περιγραφή τους είναι ανεπαρκής και η ταξινόμησή τους βασίζεται μόνο σε γονοτυπικά κριτήρια. Αυτές αναφέρονται συνήθως με γράμματα και αριθμούς (ως strains ή genotypes).

Η ομάδα των κηλιδωδών πυρετών περιλαμβάνει την παρούσα στιγμή:

α) 22 καλώς ταυτοποιημένα είδη: *R. aeschlimanii* (2002), *R. africa* (1992), *R. akari* (1946), *R. asiatica*, *R. australis* (1946), *R. conorii* (με τα υποείδη *caspia* (1991), *conorii*, *indica* (-), *israelensis* (1971)), *R. felis* (2000), *R. heilongjiangensis* (2002), *R. helvetica* (2009), *R. honei* (1992), *R. japonica* (1985), *R. massiliae* (2005), *R. montanensis*, *R. parkeri* (2004), *R. peacockii*, *R. raoultii* (2009), *R. rhipicephali*, *R. rickettsii*, *R. sibirica* (*sibirica sibirica* (1930), *sibirica mongolotimonae* (1996)), *R. slovacica* (1997), *R. tamurae*, *R. hoogstraalii*,

β) 16 είδη με τον χαρακτήρα *Candidatus* (*Amblyommii*, *andeanae*, *antechini*, *barbariae*, *davousti*, *gravesii*, *hoogstraalii*, *kellyii* (2006), *kontlanii*, *kulagini*, *monacencis* (2007), *principis*, *rara*, *rioja* (2011), *tasmanensis*, *uilembergi*),

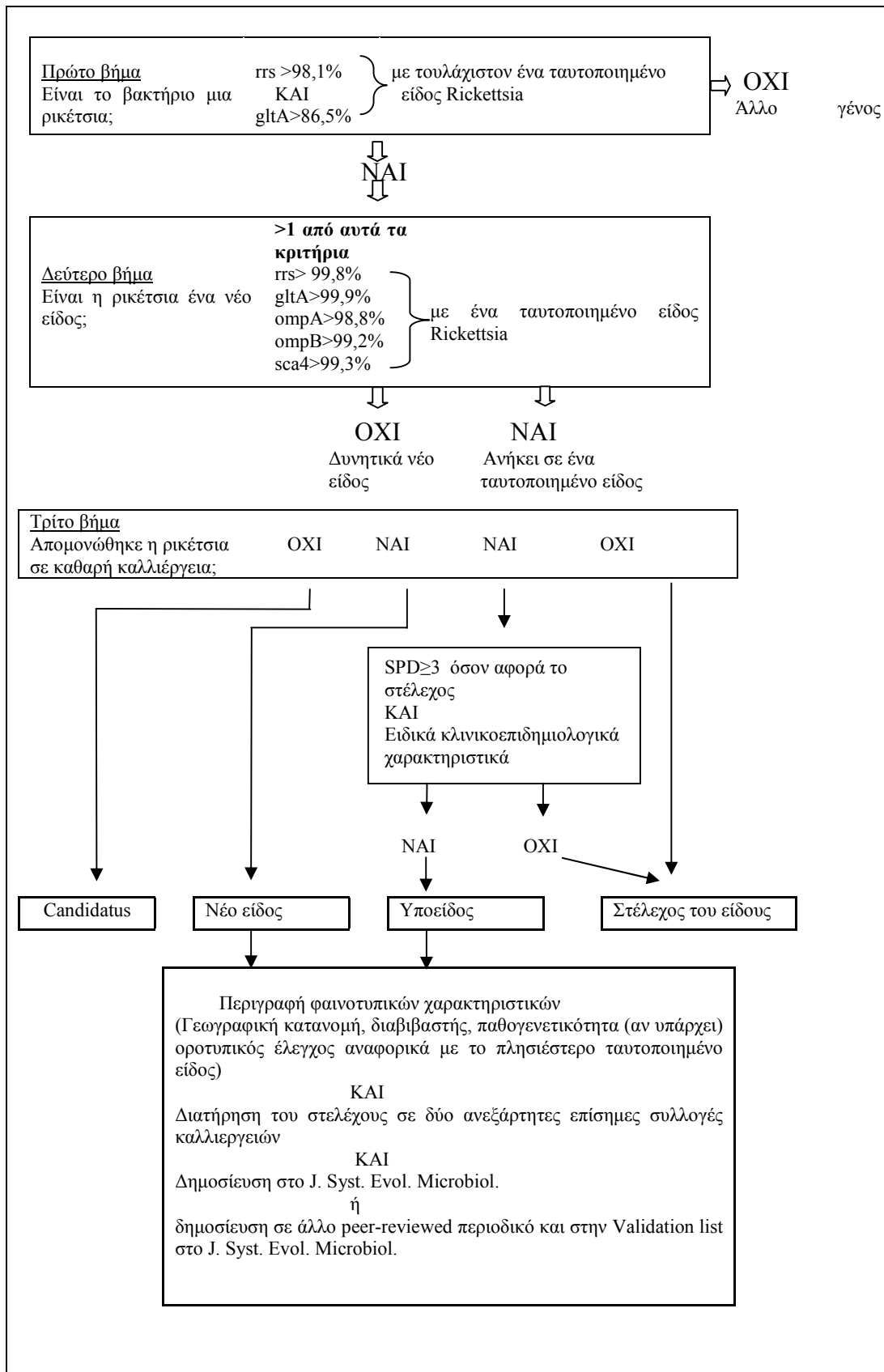
και γ) 174 είδη με ανεπαρκή έως σήμερα περιγραφή, μεταξύ αυτών η *Rickettsia 364D* (2010).

Η ομάδα του τύπου περιλαμβάνει την *R. prowazekii*, την *R. typhi*.

(Με τονισμένους χαρακτήρες οι επιβεβαιωμένα παθογόνες ρικέτσιες και σε παρένθεση το έτος τεκμηρίωσης της παθογονικότητάς τους)

Για να χαρακτηριστεί μια ρικέτσια παθογόνος στον άνθρωπο πρέπει να απομονωθεί σε κυτταροκαλλιέργεια από αίμα ή ιστό ασθενούς, ή να ανιχνευτεί με μοριακές μεθόδους σε αίμα ή ιστό ασθενούς με νόσο κλινικά συμβατή με ρικετσίωση στον οποίο υπάρχει ορολογική ένδειξη πρόσφατης λοίμωξης με τετραπλασιασμό του τίτλου αντισωμάτων έναντι της συγκεκριμένης ρικέτσιας, χρησιμοποιώντας εργαστηριακές μεθόδους αναφοράς.

Σήμερα υπάρχουν 22 παθογόνες ρικέτσιες, 20 της ΟΚΠ και 2 της ΟΤ, από τις οποίες οι 18 είναι επαρκώς ταυτοποιημένα είδη.



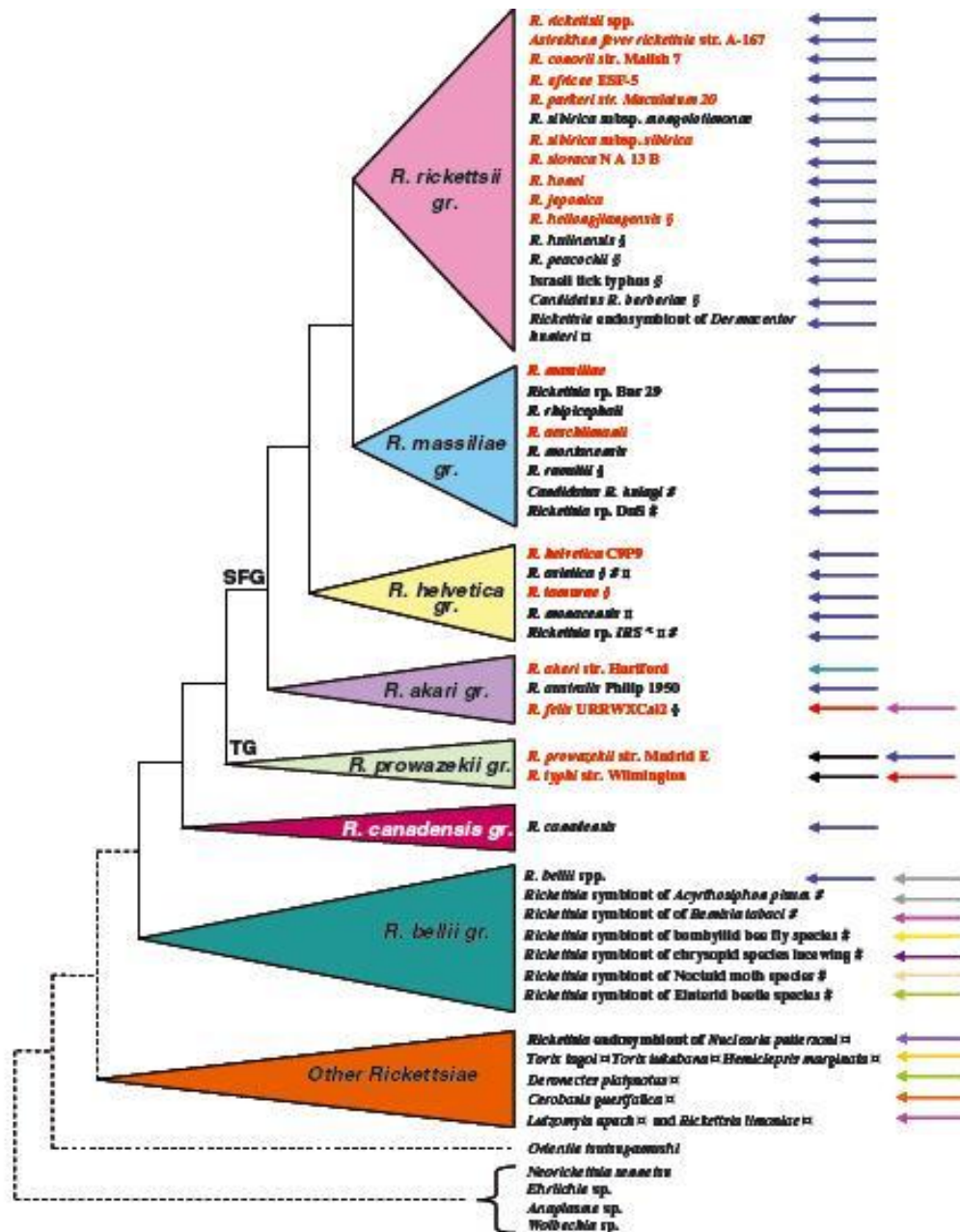
Πίνακας 1. Οδηγίες πολυφασικής ταξινόμησης για την ταξινόμηση των *rickettsiae*. Γονίδια: rrs κωδικοποιεί το 16S rRNA, gltA κωδικοποιεί την κιτρική συνθετάση, ompA κωδικοποιεί την rOmpA, ompB κωδικοποιεί την rOmpB, sca4 κωδικοποιεί την Sca4 (5PS-120). SPD: specificity difference in mouse serotyping.

Λόγω του γεγονότος ότι οι παθογόνες ρικέτσιες σχετίζονται με αιματοφάγα αρθρόποδα, για πολλά χρόνια το επιστημονικό ενδιαφέρον για την ανίχνευση ή απομόνωση νέων ρικετσιών περιοριζόταν στην αναζήτησή τους στα παραπάνω είδη αρθροπόδων και στους ξενιστές τους. Η μεγάλη πλειονότητα των ρικετσιών που έχουν απομονωθεί ή ανιχνευτεί σε αιματοφάγα αρθρόποδα και κυρίως κρότωνα, είναι μέχρι σήμερα αγνώστου παθογονικότητας για τον άνθρωπο. Τα τελευταία χρόνια έχει διαπιστωθεί ότι νέα είδη ρικετσιών έχουν ένα πολύ ευρύ φάσμα ξενιστών που περιλαμβάνει μη αιματοφάγα αρθρόποδα (ακάρεα, σκαθάρια, μύγες, σφήγγες, ψείρες χαρτικών κ.α.), πρωτόζωα (αμοιβάδες, ciliates) και ασπόνδυλα (βδέλλες, έλμινθες, μαλακόστρακα). Αυτές οι ρικέτσιες βρίσκονται φυλογενετικά σε απόσταση από τις ρικέτσιες που στον βιολογικό τους κύκλο εμπλέκονται και σπονδυλωτά. Για την ταξινόμηση των ρικετσιών δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ειδικών. Ορισμένοι θεωρούν ότι τα περιγραφέντα είδη και υποείδη είναι πάρα πολλά (16).

1.4 ΦΥΛΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΣΧΕΣΕΙΣ

Πριν την εφαρμογή μοριακών μεθόδων στην δεκαετία 1990, η μελέτη των φυλογενετικών σχέσεων – δηλαδή ουσιαστικά του βαθμού συγγένειας - των μελών της τάξης των *Rickettsiales* βασιζόταν σε λίγα μορφολογικά, μεταβολικά και αντιγονικά χαρακτηριστικά τους. Η πρόοδος που σημειώθηκε στις μοριακές μεθόδους τα τελευταία έτη επέτρεψε την φυλογενετική ταξινόμηση των *Rickettsiales* με μεγάλη ακρίβεια.

Η συγκριτική μελέτη της αλληλουχίας βάσεων του γονιδίου του 16S rRNA – που αποτελεί βιολογικό χρονόμετρο - έδειξε ότι ορισμένα βακτήρια τα οποία προηγουμένως, βάση φαινοτυπικών κριτηρίων, είχαν τοποθετηθεί στην τάξη των *Rickettsiales*, δεν ανήκαν στην α-υποκατηγορία του φύλου των *Proteobacteria*, στην οποία ανήκουν οι *Rickettsiales*. Έτσι η *Coxiella burnetii* και η *Rickettsiella gryllii* απομακρύνθηκαν από την τάξη των *Rickettsiales* και τοποθετήθηκαν στην γ-υποκατηγορία των *Proteobacteria* στην οικογένεια των *Legionellaceae*, η *Wolbachia persica* επίσης στην γ-υποκατηγορία πλησίον της *Fransicella sp.*, τα *Eperythrozoon sp.* και *Haemobartonella* στην οικογένεια των *Mycoplasmataceae*, η *Wolbachia melophagi*, η *Bartonella sp.*, η *Rochalimaea sp.* και η *Grahamella sp.* στην οικογένεια των *Bartonellaceae*. Επίσης διαπιστώθηκε ότι η *Rickettsia tsutsugamushi*, ο αιτιολογικός παράγοντας του scrub typhus, απείχε σημαντικά από τα υπόλοιπα μέλη του γένους *Rickettsia* και απομακρύνθηκε από αυτό τοποθετούμενη στο νέο γένος *Orientia*, μετονομαζόμενη σε *Orientia tsutsugamushi* (17).



Διάγραμμα 1. Ταξινόμηση ρικετσιών (Merhej V, Raoult D. 2010)

Στην πιο πρόσφατη ταξινόμησή τους οι ρικέτσιες εντάσσονται σε μία από τις παραπάνω 7 ομάδες: της **R. rickettsii** (*R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. sibirica*, *R. africae*, *R. parkeri*, *R. slovacae*, *R. honei*, *R. japonica*, *R. heilonjiagensis*, *R. hulinesis*, *R. peacocki*, *candidatus R. barbariae*, *R. endosymbiont of Dermacentor hunteri*), της **R. massiliae** (*R. massiliae*, *Rickettsia sp. Bar 29*, *R. rhipicephali*, *R. aeschlimannii*, *R. montanensis*, *R. raoultii*, *Candidatus R. kulagi*, *Rickettsia sp. DnS*), της **R. helvetica** (*R. helvetica*, *R. asiatica*, *R. tamurae*, *R. monacensis*, *Rickettsia sp. IRS*), της **R. akari** (*R. akari*, *R. australis*, *R. felis*), της **R. prowazekii** (*R. prowazekii*, *R. typhi*), της **R. canadensis** (*R. canadensis*), της **R. bellii** (*R. bellii* spp., *Rickettsia symbiont of Acyrthosiphon pisum*, *Rickettsia symbiont of Bemisia tabaci*, *Rickettsia symbiont of bombyliid bee fly species*, *Rickettsia symbiont of chrysopid species lacewing*, *Rickettsia symbiont of Noctuid moth species*, *Rickettsia symbiont of Elaterid beetle species*). Οι κάτωθι ρικέτσιες δεν ταξινομούνται σε κάποια από τις παραπάνω ομάδες: *Rickettsia endosymbiont of Nuclearia pattersoni*, *Torix tago*, *Torix tukubana*, *Hemicleipsis marginata*, *Deronectes platynotus*, *Cerobasis guestfalica*, *Lutzomyia apach* και η *Rickettsia limoniae*.

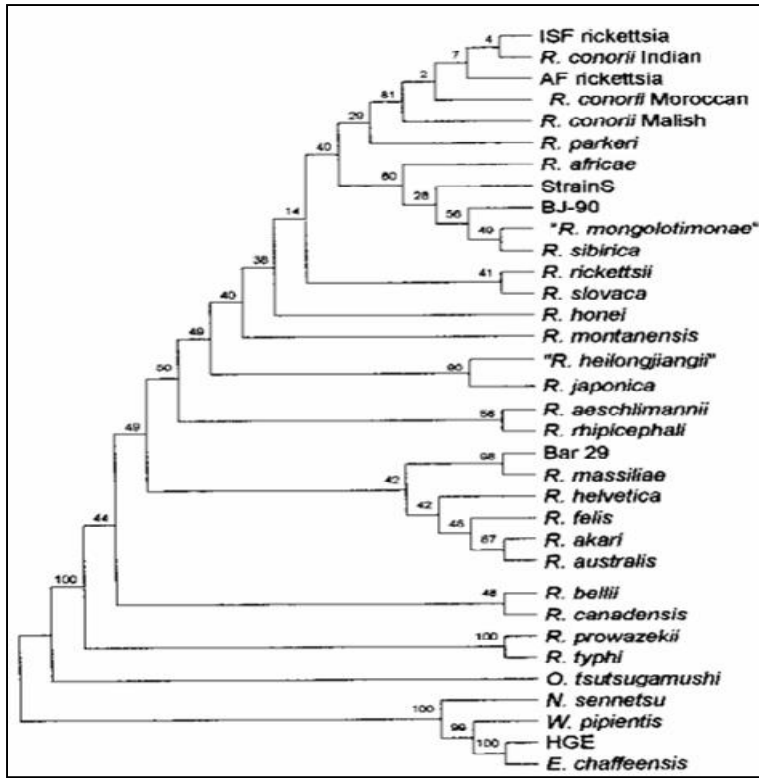
Ο μεγάλος βαθμός ομοιότητας των μελών του γένους *Rickettsia* όσον αφορά το γονίδιο του 16S rRNA (97,2-99,9%), δεν επιτρέπει την φυλογενετική συσχέτιση μεταξύ των επιμέρους ειδών πλην της διάκρισης δύο ομάδων, του τύφου και των κηλιδωδών πυρετών καθώς και ότι η *R. belli* και η *R. canadensis* δεν ανήκουν σε καμία από τις παραπάνω ομάδες και έχουν προέλθει πριν το σχίσμα των δύο ομάδων. Προτάθηκε η τοποθέτησή τους στην λεγόμενη αρχέγονη ομάδα (ancestral group), όμως αυτές οι δύο ρικέτσιες δεν αποτελούν προγόνους των υπολοίπων. Επίσης μεταξύ τους διαφέρουν σημαντικά για να μπορούν να τοποθετηθούν στην ίδια ομάδα (διάγραμμα 2). Ακολούθησαν άλλες φυλογενετικές μελέτες με την συγκριτική μελέτη άλλων γονιδίων με μεγαλύτερη μεταβλητότητα μεταξύ των ειδών, όπως των γονιδίων των *gltA*, 17kDa protein, *ompA*, *ompB*, *sca4*, *sca1* και *sca2*. Από την μελέτη της αλληλουχίας των παραπάνω γονιδίων προέκυψαν αντίστοιχα φυλογενετικά δένδρογράμματα και ομαδοποιήσεις των διαφόρων ειδών οι οποίες σε μεγάλο βαθμό συμφωνούσαν για τα διαφορετικά γονίδια.

Από τα παραπάνω γονίδια μόνο η φυλογενετική ανάλυση βάση του γονιδίου της 17kDa πρωτεΐνης δεν ήταν τόσο αποτελεσματική στον διαχωρισμό των ειδών γιατί δεν έδινε σημαντικές bootstrap values για τους περισσότερους κόμβους.

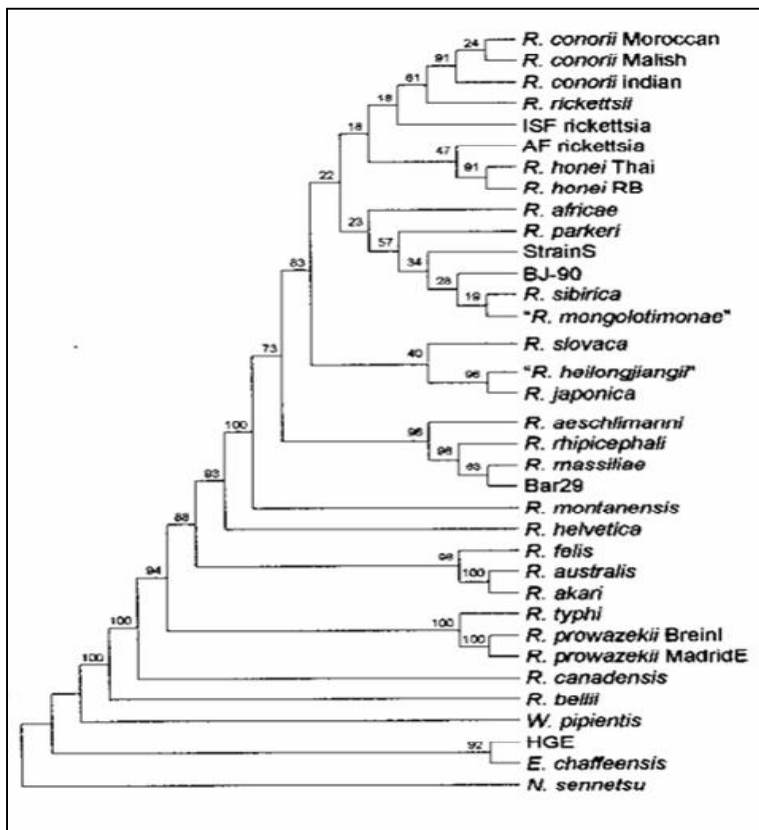
Η ανάλυση του γονιδίου της *gltA* (διάγραμμα 3) έδωσε σημαντικές bootstrap values για όλους τους κόμβους εκτός αυτών μέσα στις επιμέρους ομάδες της ΟΚΠ. Οι επιμέρους ομάδες της ΟΚΠ ήταν η ομάδα της *R. rickettsii* που περιελάμβανε τις *R. conorii*, *R. rickettsii*, *R. honei*, *R. africa*, *R. parkeri*, *R. sibirica*, *R. slovacica* και *R. japonica*, η ομάδα της *R. massiliae* που περιελάμβανε τις *R. massiliae*, *R. rhipicephali*, *R. aeschlimannii* και *R. montanensis*. Οι *R. helvetica*, *R. akari*, *R. felis* και *R. australis* τοποθετούνταν σε μια θέση μεταξύ της *R. massiliae* και της ΟΤ, ενώ οι *R. canadensis*, *R. belli* και *AB bacterium* δεν ομαδοποιούνταν ούτε με την ΟΚΠ, ούτε με την ΟΤ.

Η σύγκριση της αλληλουχίας του *ompA* γονιδίου έδειξε επιμέρους ομαδοποιήσεις μέσα στην ομάδα της *R. rickettsii* (διάγραμμα 4). Έτσι υπήρξε ομαδοποίηση διαφορετικών στελεχών στενά συσχετιζόμενων με την *R. conorii* (των στελεχών *Malish*, *Moroccan*, *Indian*, *Israeli* και *Astrakhan*), μια δεύτερη ομαδοποίηση που περιελάμβανε τις *R. sibirica*, *R. africa* και *R. parkeri*. Οι *R. rickettsii*, *R. slovacica*, *R. honei* και *R. japonica* τοποθετούνταν σε διαφορετικούς κλάδους. Η σύγκριση της αλληλουχίας του *ompB* γονιδίου επιβεβαίωσε τις ομαδοποιήσεις που έγιναν με το *ompA* και *gltA* γονίδια (διάγραμμα 5).

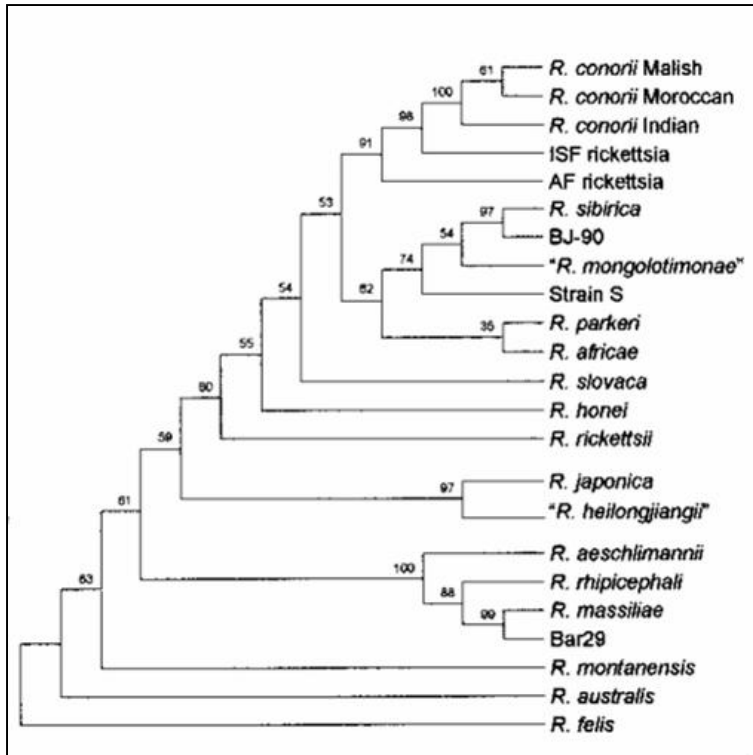
Η μελέτη του *sca4* γονιδίου (gene D) έδειξε την παρουσία πέντε ομάδων: του τύφου, της *R. rickettsii*, της *R. massiliae*, της ομάδας της *R. helvetica* που περιελάμβανε μόνο την *R. helvetica* και την ομάδα *R. akari* που περιελάμβανε τις *R. akari*, *R. felis* και *R. australis* (διάγραμμα 6). Η ανάλυση των *sca1* και *sca2* γονιδίων έδωσε ταυτόσημα αποτελέσματα με αυτήν των προηγούμενων γονιδίων (18).



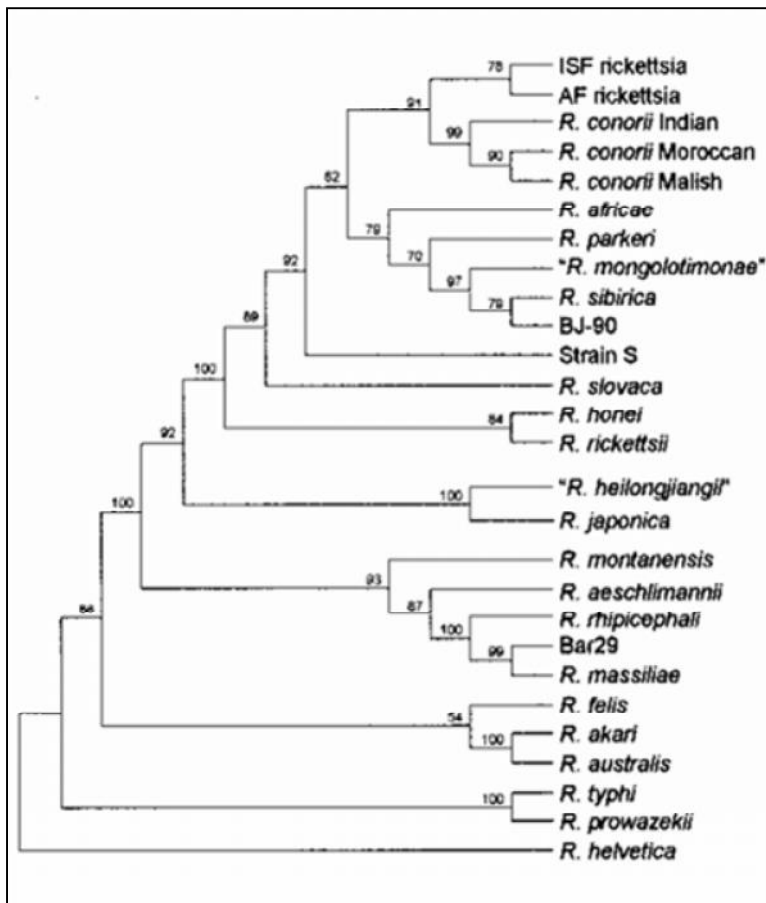
Διάγραμμα 2. Φυλογενετικές σχέσεις ρικετσιών βάση του *rrs* γονιδίου (Fournier et al, 2003)



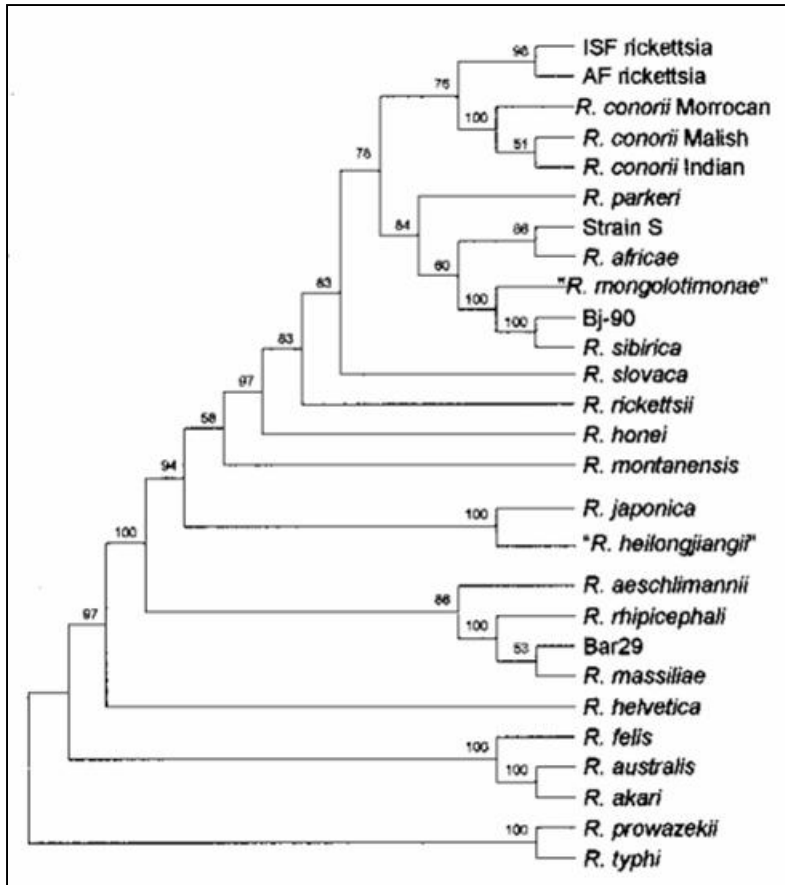
Διάγραμμα 3. Φυλογενετικές σχέσεις ρικετσιών βάση του *gltA* γονιδίου (Fournier et al, 2003)



Διάγραμμα 4. Φυλογενετικές σχέσεις ρικετσιών βάση του **ompA** γονιδίου (Fournier et al, 2003)

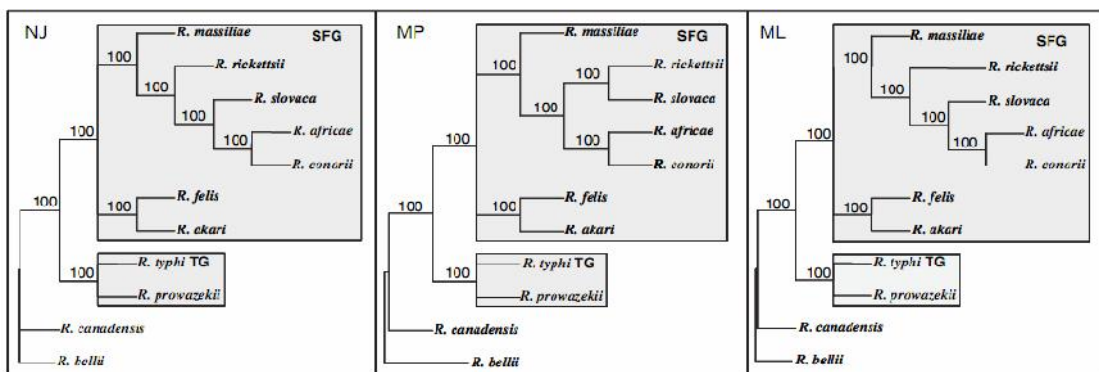


Διάγραμμα 5. Φυλογενετικές σχέσεις ρικετσιών βάση του **ompB** γονιδίου (Fournier et al, 2003)



Διάγραμμα 6. Φυλογενετικές σχέσεις ρικετσιών με βάση την ανάλυση της αλληλουχίας *gene D*. (Fournier et al, 2003)

Η αποκωδικοποίηση του συνόλου του γονιδιώματος 11 ρικετσιών επέτρεψε την δημιουργία φυλογενετικού δένδρου βασιζόμενου στο σύνολο των κοινών τους γονιδίων (διάγραμμα 7). Έτσι προέκυψε το παρακάτω φυλογενετικό δένδρο:



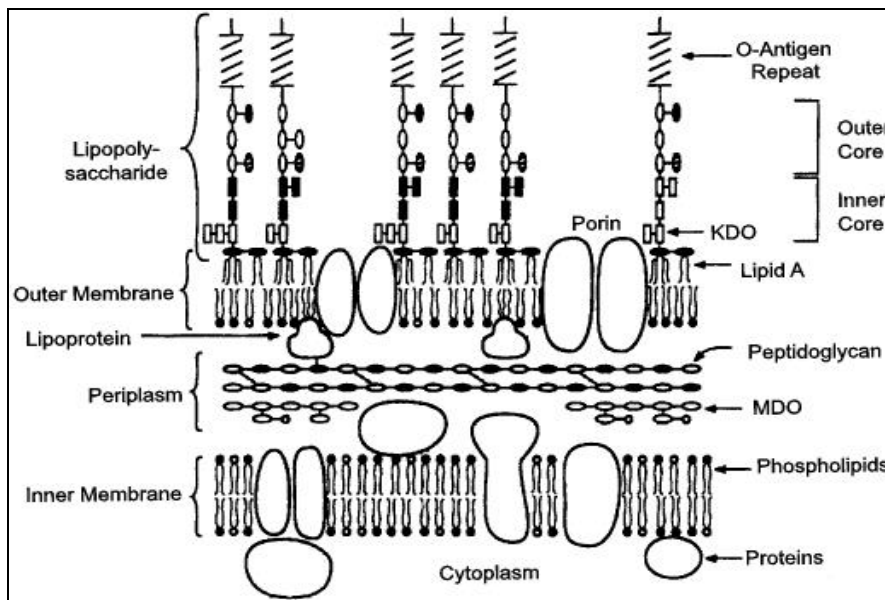
Διάγραμμα 7. Φυλογενετικά δένδρα με βάση 635 γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, με την χρήση των μεθόδων neighbor joining (NJ), maximum parsimony (MP), maximum likelihood (ML) (Merhej V. et al, 2010)

1.5 ΒΑΚΤΗΡΙΟΛΟΓΙΑ

Μορφολογία, κυτταρική δομή

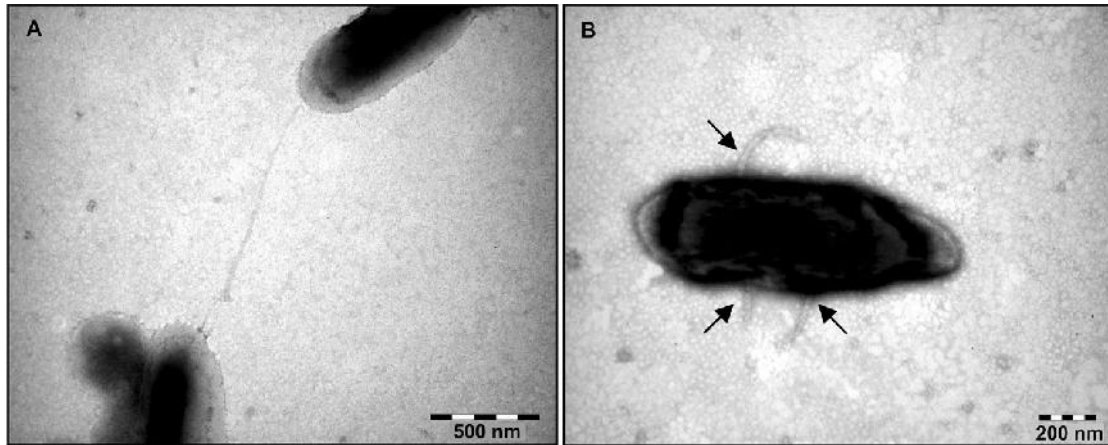
Οι ρικέτσιες είναι μικρά συνήθως ραβδόμορφα με στρογγυλωμένες άκρες βακτήρια (κοκκοβάκιλοι) διαμέτρου 0,3 – 0,5 και μήκους 0,8 – 2 μm που εμφανίζονται όμως και με διαφορετικά σχήματα, είναι δηλαδή πλειόμορφα βακτήρια. Αδρανοποιούνται με αποξήρανση και υγρή θερμότητα (50°C). Εναιωρήματα μολυσμένων ιστών αδρανοποιούνται με φορμαλδεΰδη 0,1% ή φαινόλη 0,5% για 24 ώρες. Με ψύξη στους -70°C παραμένουν βιώσιμες για μακρές περιόδους, ενώ όταν λυοφιλοποιηθούν προσεκτικά και διατηρηθούν στους 5°C παραμένουν βιώσιμες για χρόνια.

Εμφανίζουν την τυπική μορφολογία των Gram αρνητικών βακτηρίων. Το κυτταρικό τους τοίχωμα είναι παρόμοιο με αυτό των Gram αρνητικών βακτηρίων και συνίσταται σε μια τρίστιβη δομή που αποτελείται α) από μια δίστιβη εσωτερική μεμβράνη, β) μια στοιβάδα πρωτεογλυκάνης και γ) μια δίστιβη εξωτερική μεμβράνη. Περιβάλλονται από μια πρωτεϊνικής συστάσεως στοιβάδα (slime layer) που αντιπροσωπεύει το 10-15% της ολικής πρωτεϊνικής μάζας (21) και η οποία έχει απλή κρυσταλλοειδή δομή. Ένα συστατικό αυτής της στοιβάδας είναι η πρωτεΐνη – αντιγόνο rOmpB, η οποία συνδέεται στην κυτταρική μεμβράνη με το καρβοξυλικό της άκρο. Μια άλλη πρωτεΐνη – αντιγόνο της εξωτερικής επιφανείας είναι η rOmpA η οποία πιθανώς αποτελεί κι αυτή ένα άλλο συστατικό της κρυσταλλοειδούς στοιβάδας. Αμφότερες οι rOmp πρωτεΐνες (surface protein antigens, SPA) αποτελούν μείζονα αντιγόνα.



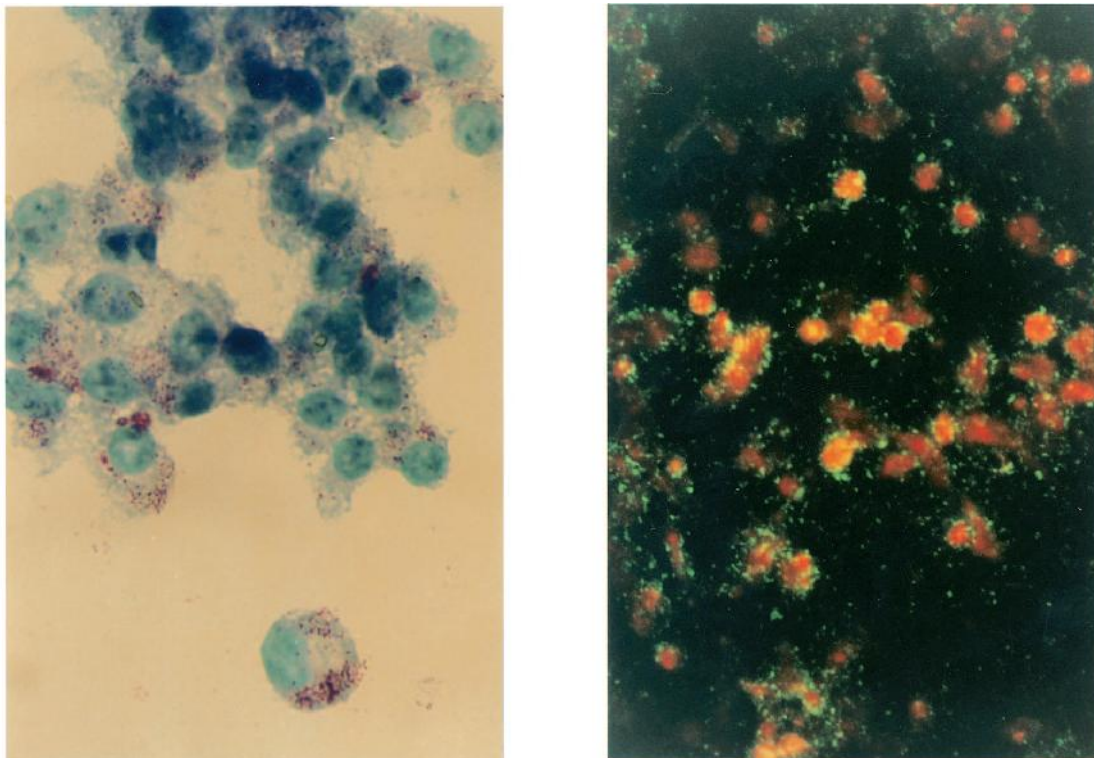
Εικόνα 1. Δομή κυτταρικού τοιχώματος ρικέτσιας

Ορισμένες ρικέτσιες όπως η *R. felis* βρέθηκε να διαθέτουν λάχνες (pili) εκ των οποίων άλλες χρησιμεύουν στην άμεση επαφή και σύζευξη μεταξύ βακτηριδίων και άλλες πιθανόν εμπλέκονται στην σύνδεση των ρικετσιών με άλλα κύτταρα.



Εικόνα 2. Λάχνες της *R. felis*. Παρατήρηση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Α. sexual pilus μεταξύ δύο βακτηριδίων (σύζευξη). Β. Μικρές λάχνες. (Ogata H. et al 2005)

Το κυτταρόπλασμά τους περιέχει έλικες DNA, RNA, ριβοσώματα και πολλά ένζυμα. Είναι υποχρεωτικά ενδοκυττάρια βακτήρια και αναπτύσσονται ελεύθερα στο κυτταρόπλασμα ευκαρυωτικών κυττάρων χωρίς να περιβάλλονται από κυτταρική μεμβράνη του κυττάρου ξενιστή (25). Οι ρικέτσιες της ΟΚΠ επιπρόσθετα αναπτύσσονται και στον πυρήνα των ευκαρυωτικών κυττάρων (26). Διαφέρουν έτσι από άλλα ενδοκυττάρια βακτήρια που ανήκουν στα γένη *Chlamydia*, *Coxiella* και *Ehrlichia* τα οποία αναπτύσσονται μέσα σε φαγοσώματα ή φαγολυσοσώματα.



Εικόνα 3. Χρώση Gimenez (αριστερά) και άμεσος ανοσοφθορισμός (δεξιά) ρικετσιών καλλιεργημένων σε Vero cells. (Psaroulaki A. et al, 2003)

Ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) του κυτταρικού τοιχώματος των ρικετσιών της OT περιέχει γλυκόζη, 3-deoxy-D-manno-octulosonic acid (KDO), glucosamine, quinovosamine, hexosamine-phosphate, και λιπαρά οξέα (b-hydroxymyristic acid and heneicosanoic acid) ενώ περιέχει σε πολύ μικρή ποσότητα επτόζη σε αντίθεση με τον LPS των εντεροβακτηριδίων. Παρουσιάζει ομοιότητα με τον LPS του *Proteus vulgaris* OX19 που χρησιμοποιήθηκε παλαιότερα διαγνωστικά στην αντίδραση Weil-Felix, στο ότι και οι δύο περιέχουν glucosamine, quinovosamine, και phosphorylated hexosamine στον O – πολυσακχαρίτη (27, 28).

Ο LPS ορισμένων ρικετσιών της OKΠ που έχουν ελεγχθεί (*R. japonica*, TT-118) περιέχει KDO, glucosamine, quinovosamine, ribose, phosphate, και palmitic acid αλλά ούτε επτόζη ούτε b-hydroxy fatty acid. Φαίνεται οι κοινοί επίτοποι μεταξύ του LPS των ρικετσιών της OKΠ και του *Proteus vulgaris* OX2 να βρίσκονται στις O-polysaccharide περιοχές (29). Οι LPS των ρικετσιών έχουν αντιγονικές ιδιότητες και ευθύνονται για τις διασταυρούμενες αντιδράσεις με στελέχη του *Proteus vulgaris* (OX19 με OT και OX2 με OKΠ) τα δε αντισώματα που ευθύνονται για τις διασταυρούμενες αντιδράσεις είναι IgM.

Στην κυτταρική επιφάνεια των ρικετσιών ανευρίσκονται πρωτεΐνες της οικογένειας sca (surface-cell antigen). Οι rOmpA και rOmpB αποτελούν μείζονες αντιγονικούς καθοριστές προκαλώντας ανοσολογική απόκριση στους ασθενείς με ρικετσίωση.

Η οικογένεια των sca πρωτεϊνών περιλαμβάνει 17 υποθετικά μέλη όπως έχει φανεί από την ανάλυση του γονιδιώματος των ρικετσιών (31). Χαρακτηρίζονται ως αυτομεταφερόμενες (autotransporters) πρωτεΐνες γιατί είναι οι ίδιες υπεύθυνες για την έκκρισή τους διαμέσου της εξωτερικής κυτταρικής μεμβράνης. Το κάθε είδος ρικέτσιας διαθέτει διαφορετικό συνδυασμό των γονιδίων των παραπάνω πρωτεϊνών. Για παράδειγμα οι ρικέτσιες της OT δεν διαθέτουν το ompA γονίδιο. Το τμήμα της πρωτεΐνης που εξέρχεται από την κυτταρική επιφάνεια παρουσιάζει μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ ορθόλογων πρωτεϊνών.

Μόνο το γονίδιο της sca1 ανευρίσκεται και στα 20 είδη ρικετσιών στα οποία έχει ελεγχθεί η παρουσία του, αν και στις *R. prowazekii* και *R. canadensis* ανευρίσκεται ως διασπασμένο (split) γονίδιο (32). Από τις 17 υποθετικές πρωτεΐνες των sca γονιδίων έχει αποδειχτεί έως τώρα η παρουσία των rOmpA (sca0), rOmpB (sca5), sca4, sca2 και sca1 (33, 34). Ορισμένες από τις sca πρωτεΐνες, οι rOmpB (sca5), rOmpA (sca0), Sca2 και Sca1 έχει αποδειχθεί ότι έχουν ρόλο στην σύνδεση των ρικετσιών με το κύτταρο ξενιστή (33, 34, 35), ενώ η rOmpB εμπλέκεται επίσης στην είσοδο των ρικετσιών εντός των κυττάρων (22, 23).

Στο κυτταρικό τους τοίχωμα υπάρχουν εξειδικευμένα συστήματα μεταφοράς μέσω των οποίων προσλαμβάνουν ουσίες από το περιβάλλον ή εκκρίνουν ουσίες προς αυτό. Υπάρχουν συστήματα μεταφοράς της ABC τάξης (ATP-binding cassette) που χρησιμεύουν κυρίως στην είσοδο θρεπτικών ουσιών. Έχουν βρεθεί 22 γονίδια στις ρικέτσιες σχετικά με ABC συστήματα μεταφοράς (36).

Διαθέτουν εκκριτικά συστήματα (αντλίες) αποβολής αντιβιοτικών. Άλλα είναι της ABC τάξης ενώ άλλα βασίζονται στις ηλεκτροχημικές κλίσεις ιόντων κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης.

Πολλά συστατικά του τύπου IV εκκριτικού συστήματος (T4SS) ανευρίσκονται στις ρικέτσιες. Τα συστήματα T4SS των βακτηριδίων είναι συμπλέγματα μακρομορίων που μεταφέρουν πρωτεΐνες, DNA και νουκλεοπρωτεΐνες διαμέσου του κυτταρικού τοιχώματος. Έχουν επίσης την δυνατότητα να μεταφέρουν πλασμιδιακό DNA (37).

Μπορούν να εκκρίνουν πρωτεΐνες και μέσω Sec-mediated και Tat-mediated μεταφοράς. Επιπλέον οι ρικέτσιες διαθέτουν πρωτεΐνες με λειτουργία μεταφοράς ουσιών όπως ADP/ATP αμοιβαίους μεταφορείς, μεταφορείς Propr proline/betaine, εξαγωγείς αίμης, μεταφορείς μαγνησίου, καλίου, ψευδαργύρου, γλουταμικού, ριβονουκλεοτιδίων (38).

Ο μεγάλος αριθμός παραλόγων του μεταφορέα Propr της προλίνης που διαθέτουν στο γονιδιώμά τους πιθανά σχετίζεται με την ικανότητα προσαρμογής τους στις οσμωτικές μεταβολές στο περιβάλλον τους ή με την σχετιζόμενη με την θερμοκρασία ρύθμιση της μολυσματικότητάς τους, γνωστής ως «επανενεργοποίηση» (39).

Δεν έχουν την δυνατότητα κίνησης λόγω του ότι δεν διαθέτουν βλεφαρίδες ή μαστίγια. Οι ρικέτσιες της ΟΚΠ έχουν την ικανότητα πολυμερισμού της ακτίνης των ευκαρυωτικών κυττάρων και έτσι μπορούν να μετακινούνται μέσα στα κύτταρα, μπορούν να εισέλθουν στον πυρήνα των κυττάρων, όπως επίσης και να μετακινούνται από κύτταρο σε κύτταρο (40).

Πολλαπλασιασμός

Οι ρικέτσιες πολλαπλασιάζονται με εγκάρσια διχοτόμηση. Η *R. prowazekii* πολλαπλασιάζεται σε μεγάλους αριθμούς μέσα στο κύτταρο ξενιστή χωρίς να προκαλεί σημαντική κυτοπαθολογική βλάβη μέχρι αργά κατά τον ενδοκυτταρικό κύκλο της ζωής της (44), σε αντίθεση με την *R. rickettsii* που προκαλεί νωρίς μετά την μόλυνση του κυττάρου και σε μικρούς αριθμούς, σοβαρή κυτοπαθολογική βλάβη (45).

Μεταβολισμός

Πολλές γνώσεις σχετικά με τις μεταβολικές οδούς των ρικετσιών προέρχονται από την μελέτη των γονιδίων τους. Κατά την πορεία της εξελικτικής διαδικασίας τους η στενή σχέση τους με την φυσιολογία και την οικολογία των ξενιστών τους είχε ως αποτέλεσμα το περιορισμό των μεταβολικών οδών για περιττές σε αυτές ουσίες, καθώς και σε ουσίες χρήσιμες αλλά μη ουσιώδεις (εικόνα 4). Ένας αριθμός αυτών των μεταβολικών οδών αντικαταστάθηκε από συστήματα μεταφοράς.

Μεταβολισμός υδατανθράκων

Οι ρικέτσιες δεν μεταβολίζουν την γλυκόζη γιατί στερούνται των απαραίτητων ενζύμων της γλυκόλυσης, όπως επίσης και των ενζύμων της εναλλακτικής οδού Entner - Doudoroff. Μπορούν να μεταβολίζουν το προϊόν της γλυκόλυσης, το πυροσταφυλικό οξύ, το οποίο όμως πιθανώς προσλαμβάνουν από το κύτταρο ξενιστή. Διαθέτουν τα απαραίτητα ένζυμα για τον κύκλο του Krebs. Κατά τις περιόδους διαιτητικής στέρησης υπάρχει συσσώρευση πολυδροξυαλκανοϊκού οξέος PHA, το οποίο μεταβολίζεται με την βοήθεια του ενζύμου acetoacetyl-CoA reductase,

επιτρέποντας την επιβίωση των ρικετσιών. Ο κύκλος του γλυοξυλικού οξέος απουσιάζει από τις ρικέτσες.

Παραγωγή ενέργειας

Οι ρικέτσες διαθέτουν τα απαραίτητα ένζυμα για την παραγωγή ATP μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης (TCA cycle). Ομοιάζουν σε αυτό με τα μιτοχόνδρια. Διαθέτουν επίσης όπως και τα μιτοχόνδρια σύστημα ATP/ADP translocase, μέσω του οποίου όμως προσλαμβάνουν ATP από το κύτταρο ξενιστή ενώ τα μιτοχόνδρια αποδίδουν ATP (46). Όταν εξαντληθεί το ATP του κυττάρου ξενιστή τότε ενεργοποιούν το δικό τους σύστημα παραγωγής ATP μέσω αερόβιας αναπνοής.

Μεταβολισμός αζώτου

Οι ρικέτσες στερούνται του ενζύμου glutamine synthetase και έτσι δεν μπορούν να παράγουν γλουταμίνη από αμμωνία και γλουταμικό οξύ. Προσλαμβάνουν γλουταμίνη από το περιβάλλον τους με ένα σύστημα μεταφοράς.

Μεταβολισμός λιπιδίων

Διαθέτουν την πλειονότητα των ενζύμων που απαιτούνται στην βιοσύνθεση των λιπιδίων, εκτός από την Acetyl-CoA carboxylase.

Μεταβολισμός νουκλεοτιδίων

Στερούνται ενζύμων για την de novo σύνθεση πουρινών καθώς και πυριμιδινών και έτσι είναι απαραίτητο να τις προσλάβουν από το κύτταρο-ξενιστή.

Μεταβολισμός νουκλεοτιδικών σακχάρων

Έχουν προσδιοριστεί πολλά ένζυμα που απαιτούνται για την σύνθεση της UDP-N-acetyl-D-glycosamine μιας βασικής ουσίας για την σύνθεση του λιποπολυσακχαρίτη και της πεπτιδογλυκάνης όπως υπάρχουν και τα υπόλοιπα ένζυμα για την βιοσύνθεση των παραπάνω συστατικών του κυτταρικού τοιχώματος.

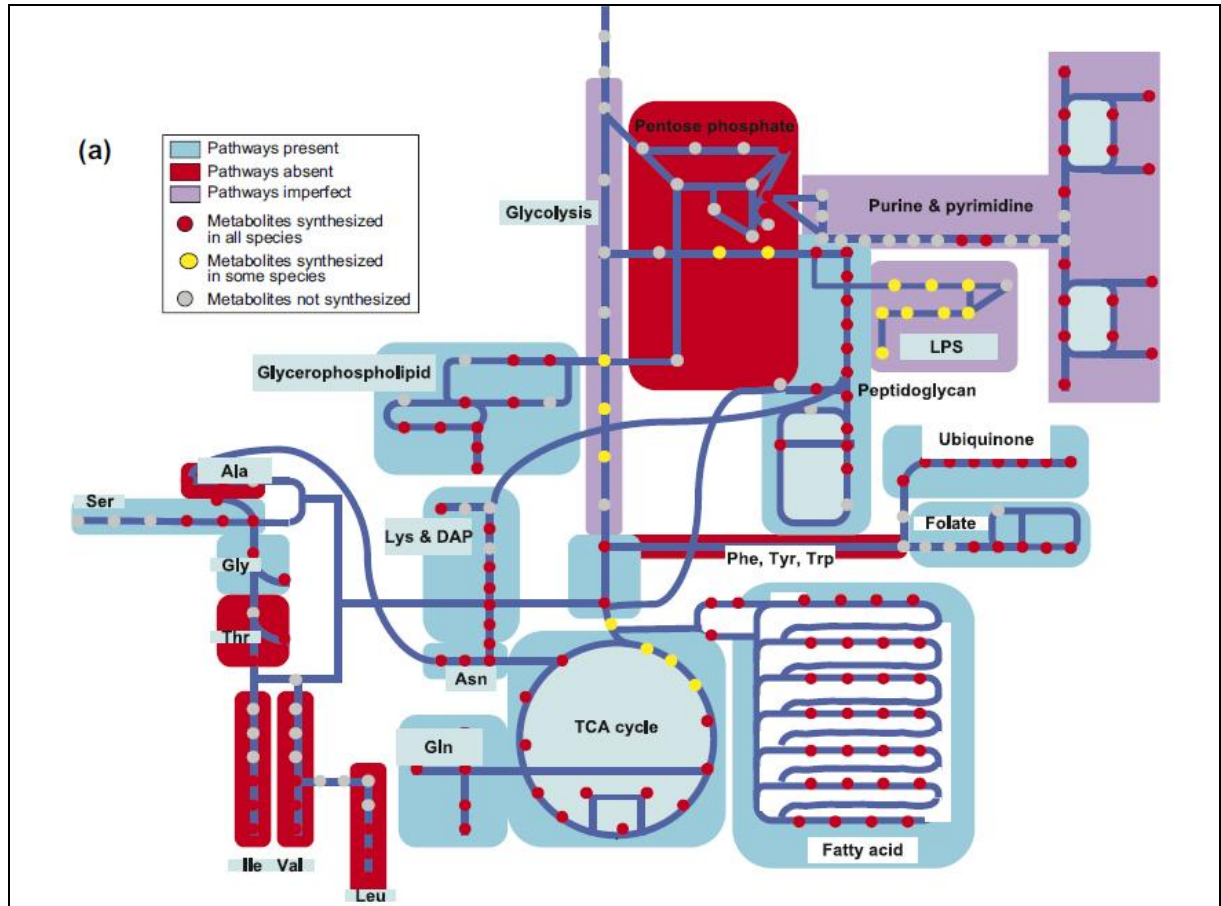
Μεταβολισμός αμινοξέων

Η σύνθεση αμινοξέων είναι ελλιπής. Στερούνται ενζύμων απαραίτητων για την σύνθεση πολλών αμινοξέων. Στερούνται επίσης ενζύμων για την βιοσύνθεση των συνενζύμων NAD⁺ και NADP⁺, φυλλικού οξέος, ριβοφλαβίνης, βιταμίνης B6, nicotinamide, βιοτίνης (47).

Οι ρικέτσες ανταποκρίνονται σε καταστάσεις stress όπως η «νηστεία» των ξενιστών τους με ρύθμιση προς τα κάτω της πρωτεϊνοσύνθεσης. Πιθανόν αυτό επιτυγχάνεται μέσω SpoT πρωτεϊνών οι οποίες ρυθμίζουν τα επίπεδα (p)ppGpp (guanosin tetra and pentaphosphates) του κυττάρου σε ανταπόκριση στην «νηστεία», που με την σειρά τους ρυθμίζουν την μεταγραφή και την μετάφραση μεταβάλλοντας έτσι το σύνολο του κυτταρικού μεταβολισμού. Δεν διαθέτουν ακέραιο το spoT γονίδιο της *E. coli* αλλά μικρότερα τμήματά του (4-14) που αντιστοιχούν όμως σε περιοχές που εκφράζουν λειτουργικά τμήματα της SpoT πρωτεΐνης με ιδιότητες ppGpp υδρολάσης και συνθετάσης(38). Στην *R. conorii* τα 5 spoT γονίδια που διαθέτει μεταγράφονται διαφορετικά ανάλογα με τις καταστάσεις stress και τον τύπο των κυττάρων στα οποία παρασιτεί (48), ενώ στην *R. felis* μεταγράφονται και τα 14 spoT γονίδια που διαθέτει ανεξαρτήτως συνθηκών (49).

Το χρωμόσωμα των ρικετσιών της OKΠ και της *R. bellii* διαθέτει γονίδια των συστημάτων τοξίνης – αντιτοξίνης που πιθανώς παίζουν ρόλο στην ρύθμιση του

μεταβολισμού των ρικετσιών οδηγώντας στην θανάτωσή τους ή στην αναστρέψιμη στάση τους κατά την διάρκεια νηστείας ή άλλων καταστάσεων stress (49).



Εικόνα 4. Μεταβολικοί οδοί, πλήρεις, μερικοί και απόντες των *Rickettsiaceae*. (Hans-Henrik Fuxelius 2008)

1.6 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

Το ποσοστό γουανίνης + κυτοσίνης (%G+C) του DNA είναι περίπου 29% για τις ρικέτσιες της ΟΤ (*R. prowazeki* 29%, *R. typhi* 28,9%) και 32%- 33% για αυτές της ΟΚΠ.

Το μέγεθος το γονιδιώματος των ρικετσιών είναι μικρό, αποτέλεσμα προοδευτικής σμίκρυνσης (reductive genome evolution) που οφείλεται στον ενδοκυττάριο παρασιτισμό τους. Κατά την εξελικτική τους πορεία μέσα στα κύτταρα των ξενιστών τους συνεξελίχθησαν άρρηκτα με τους ποικίλους ευκαρυωτικούς ξενιστές τους, απώλεσαν προοδευτικά την λειτουργικότητα γονιδίων που δεν τους ήταν απαραίτητα λόγω της παρουσίας αντίστοιχων γονιδίων στα κύτταρα ξενιστές, με αποτέλεσμα την αδυναμία επιτέλεσης ενός ευρέως φάσματος κυτταρικών δραστηριοτήτων που περιλαμβάνουν συστήματα μεταφοράς, βιοσύνθεσης μικρών μορίων, μεταβολισμού DNA και παραγωγής ενέργειας και την απόλυτη εξάρτηση από τους πόρους των ξενιστών τους (εικόνα 5).

Εκτιμάται ότι ο κοινός πρόγονος όλων των *α-proteobacteria* διέθετε 3000-5000 γονίδια, και ήταν ένα ελευθέρως διαβιούν αερόβιο κινητό βακτηρίδιο με λάχνες (pili) και επιφανειακές πρωτεΐνες (64). Ο κοινός πρόγονος των *Rickettsiales* είχε 1000-2000 γονίδια και ο κοινός πρόγονος του γένους *Rickettsia* 1254-1700 γονίδια. Εικάζεται πως ο κοινός πρόγονος των ρικετσιών ζούσε παρασιτικά ενδοκυττάρια, έχοντας ήδη απωλέσει τα περισσότερα γονίδια για την βιοσύνθεση αμινοξέων και νουκλεοτιδίων. Η τάξη των *Rickettsiales* είχε πρόγονο ένα ελευθέρως διαβιούν βακτήριο το οποίο προσαρμόστηκε στην ενδοκυττάρια ανάπτυξη κατά την διάρκεια της εμφάνισης του φύλου των μεταζώων. Το γένος *Rickettsia* εμφανίστηκε πριν περίπου 150 εκατ. έτη και γρήγορα διαχωρίστηκε σε δύο κύριους κλάδους, ο ένας εκ των οποίων σχετιζόταν με αρθρόποδα και ο άλλος με ένα ευρύ φάσμα ξενιστών που περιελάμβανε πρώτιστα, άλλα ευκαρυωτικά και αρθρόποδα. Πριν 50 εκατ. έτη παρουσιάστηκε μια ταχεία επιμέρους διαίρεση του κλάδου που σχετιζόνταν με αρθρόποδα.

Έως το 2001 το μέγεθος του γονιδιώματος των ρικετσιών υπολογιζόταν με PFGE (pulse field gel electrophoresis) (50).

Η πρόοδος των βιολογικών επιστημών την τελευταία δεκαετία κατέστησε δυνατό το προσδιορισμό της πλήρους αλληλουχίας των βάσεων του γονιδιώματος βακτηριδίων, συμπεριλαμβανομένων πολλών ειδών ρικετσιών. Καθίσταται έτσι δυνατή η μελέτη της εξελικτικής ιστορίας των ρικετσιών, του μεταβολισμού τους, των αντιγονικών πρωτεϊνών τους και των παραγόντων που παίζουν ρόλο στην παθογενετικότητά τους μέσω συγκρίσεως των ομοιοτήτων και των διαφορών του γονιδιώματός τους.

Το 1998 προσδιορίστηκε η πλήρης αλληλουχία του γονιδιώματος της *R. prowazeki* (51). Διαπιστώθηκαν ομοιότητες με τα μιτοχόνδρια, όπως η απουσία γονιδίων που απαιτούνται για την αναερόβια γλυκόλυση, η απουσία πολλών γονιδίων που εμπλέκονται στην βιοσύνθεση αμινοξέων και νουκλεοτιδίων και η παρουσία όλων των απαιτούμενων γονιδίων που κωδικοποιούν τα ένζυμα του κύκλου του

τρικαρβοξυλικού οξέος και του συμπλέγματος της αναπνευστικής αλυσίδας, με αποτέλεσμα την ικανότητα παραγωγής ATP.

Ακολούθησε ο πλήρης προσδιορισμός της αλληλουχίας του γονιδιώματος της *R. conorii* που φάνηκε ότι παρουσίαζε μια τέλεια συγγραμικότητα με το γονιδίωμα της *R. prowazekii*, εμφάνιζε τα 804 από τα 834 γονίδια της *R. prowazekii*, είχε όμως επιπλέον 552 ORFs και 10πλάσιο αριθμό επαναλαμβανόμενων στοιχείων. Η φυλογενετική ανάλυση έχει δείξει ότι το γονιδίωμα των ρικετσιών είναι το πιο κοντινό με το γονιδίωμα των μιτοχονδρίων από όλα τα υπόλοιπα βακτήρια (51, 52, 53).

Έως σήμερα έχει προσδιοριστεί η πλήρης αλληλουχία του γονιδιώματος στα παρακάτω 15 είδη και στελέχη ρικετσιών: *R. conorii str. Maish 7* (54), *R. felis URRWXCal2* (49), *R. prowazeki str. Madrid*, *R. typhi str. Wilmington* (38), *R. africa ESF-5* (55), *R. massiliae MTU5* (56), *R. rickettsii str. Iowa* (57), *R. rickettsii str. Sheila Smith*, *R. bellii RML369-C* (58), *R. bellii OSU 85-389*, *R. akari str. Hartford*, *R. sibirica 246* (59) (σχέδιο συναρμολόγησης), *R. canadensis str McKiel*, *R. peacockkii str. Rustic*, *Rickettsia endosymbiont of Ixodes scapularis* (σχέδιο συναρμολόγησης), ενώ σε εξέλιξη είναι η χαρτογράφηση του γονιδιώματος της *Rickettsia endosymbiont of ichthyophthirius multifiliis*, της *R. japonica*, της *R. slovacca*, της *R. prowazekii RP22*, της *R. raoultii* και της *R. parkeri*.

Όλες οι ρικέτσιες έχουν ένα κυκλικό χρωμόσωμα. Το γονιδίωμά τους παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις στο μέγεθος (από 1,1 Mb στην Ο.Τ. σε 1,2-1,4 Mb στην ΟΚΠ και σε 1,5 στην *R. bellii*) και στον αριθμό των γονιδίων μεταξύ των διαφόρων ειδών. Το παραπάνω πιθανόν να είναι αποτέλεσμα διαφορετικών σταδίων της εν εξελίξει υποβάθμισης του γονιδιώματος (60), αλλά μπορεί επίσης να οφείλεται σε προσθήκη γονιδίων μέσω διπλασιασμού ενός γονιδίου, πολλαπλασιασμού επαναλαμβανόμενων και παλινδρομικών αλληλουχιών DNA, ή και οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων. Η διαδικασία υποβάθμισης του γονιδιώματος παρουσιάστηκε ανεξάρτητα στους διάφορους κλάδους του φυλογενετικού δένδρου των ρικετσιών και οδήγησε στα σημερινά είδη.

Το ποσοστό του μη κωδικοποιούντος DNA κυμαίνεται από 16% (*R. bellii*) έως 33% (*R. peacockkii*), ενώ στα ελευθέρως διαβιούντα βακτήρια είναι κατά μέσο όρο 9%.

Ο αριθμός των ανοιχτών πλαισίων ανάγνωσης δηλαδή των αλληλουχιών DNA του χρωμοσώματος που αν μεταγραφούν μπορούν να μεταφραστούν σε πρωτεΐνες γνωστού μήκους και σύνθεσης (open reading frames – ORFs) κυμαίνεται από 834 στην *R. prowazeki* έως 1476 στην *R. bellii*. Η *R. conorii* έχει 1374 ORFs. Το 41% των ORFs της *R. conorii* παρουσιάζουν σημαντική ομοιότητα της αλληλουχίας βάσεων τους με διαγονιδιακές περιοχές της *R. prowazeki*, γεγονός που δείχνει ότι οι διαφορές που παρουσιάζουν τα δύο γονιδιώματα σε μεγάλο βαθμό οφείλονται σε εκφύλιση γονιδίων της *R. prowazeki* μετά τον διαχωρισμό τους από τον κοινό πρόγονο πριν 40-80 εκατ. έτη (38). Η σύγκριση του γονιδιώματος της *R. conorii* με το μικρότερου μεγέθους γονιδίωμα της *R. prowazekii* έδειξε ότι περισσότερα από 200 γονίδια της *R. prowazekii* εκφυλίστηκαν και άλλα 200 εξαφανίστηκαν μετά τον διαχωρισμό της από την *R. conorii* (62).

Οι συγκρίσεις που γίνονται μεταξύ του γονιδιώματος των ρικετσιών δείχνει την παρουσία μιας συνεχόμενης εκφύλισης γονιδίων από γονίδια πλήρως μεταγραφόμενα, σε διασπασμένα (split) μεταγραφόμενα γονίδια, ακολούθως σε διασπασμένα μη μεταγραφόμενα γονίδια (ψευδογονίδια) και τέλος σε υπολείμματα γονιδίων (66, 62, 67).

Τα γονίδια που κωδικοποιούν RNA είναι από 39 έως 40 και τα ψευδογονίδια από 100 (*R. bellii*) έως 286 (*R. massiliae*) (61). Πολλές μη κωδικοποιούσες διαγονιδιακές αλληλουχίες των ρικετσιών παρουσιάζουν ομοιότητες με ORF άλλων βακτηρίων (62, 63). Ορισμένες μη κωδικοποιούσες περιοχές παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό συντήρησης, παρόμοιο με αυτόν των κωδικοποιουσών περιοχών, γεγονός που υποδηλώνει ότι πιθανόν αυτές οι περιοχές να είναι λειτουργικές.

Οι επιμέρους διαφορές στην παρουσία ή μη ορισμένων γονιδίων στα διαφορετικά είδη ρικετσιών πιθανώς σχετίζονται με την ικανότητά τους προς επιβίωση σε διαφορετικές συνθήκες κατά την διάρκεια μακρόχρονης παρουσίας τους σε διαφορετικά είδη ξενιστών όπως κρότωνες (*R. conorii*) ή ψείρες (*R. prowazekii*)

Ένα σημαντικό ποσοστό των ORFs του γονιδιώματος των ρικετσιών δεν παρουσιάζει ομολογία με ORFs άλλων βακτηριδίων που κωδικοποιούν γνωστές πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα να μην είναι γνωστή η λειτουργία των πρωτεϊνών που κωδικοποιούν. Στην *R. conorii* ο αριθμός αυτών των πρωτεϊνών με άγνωστη δράση είναι 676 σε σύνολο 1374 ORFs (65).

Οι ρικέτσιες με σημαντικό βαθμό παθογενετικότητα σε σπονδυλωτά, όπως η *R. prowazekii*, παρουσιάζουν σημαντικότερου βαθμού μείωση του γονιδιώματός τους συγκριτικά με λιγότερο παθογόνες όπως η *R. conorii* ή ενδοσυμβιωτικές ρικέτσιες. Επειδή η *R. prowazekii* στο μικρότερου μεγέθους γονιδιώματός της περιέχει γονίδια που όλα πλην τεσσάρων υπάρχουν και στο γονιδίωμα της *R. conorii*, έχει υποτεθεί ότι η απώλεια γονιδίων κατά την διαδικασία της υποβαθμιζόμενης εξέλιξης των ρικετσιών αυξάνει την παθογενετικότητά τους (62, 55).

Παρουσιάζουν επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες βάσεων, άλλες σε μικρό ποσοστό όπως της OT και άλλες σε μεγαλύτερο όπως η *R. felis* και η *R. bellii* (περίπου 4%). Μόνο οι ρικέτσιες και *Wolbachia* μεταξύ των βακτηρίων εμφανίζουν κάποιες από τις επαναλαμβανόμενες παλινδρομικές αλληλουχίες βάσεων (Rickettsia palindromic elements – RPEs 1-8 και Rickettsia repeats RR 1-2) σε θέσεις του γονιδιώματος και εκτός των διαγονιδιακών περιοχών, δηλαδή και εντός περιοχών του γονιδιώματος που κωδικοποιούν πρωτεΐνες (ORFs), χωρίς να επηρεάζεται η λειτουργικότητα των κωδικοποιούμενων πρωτεϊνών, καθώς το τμήμα της πρωτεΐνης που κωδικοποιούν εμφανίζεται πάντα στην εξωτερική επιφάνεια της πρωτεΐνης με τρόπο συμβατό με την αρχική δομή και λειτουργία της (68, 69, 70). Το μέγεθος αυτών των RPEs είναι 100-150 bp (70). Για παράδειγμα η *R. rickettsii* παρουσιάζει στο γονίδιο *gompA*, 13 σχεδόν πανομοιότυπες επαναλήψεις που αντιπροσωπεύουν 3kb από τα 6,8kb της ORF (71).

Η προσθήκη RPEs εντός των γονιδίων αυξάνει την ποικιλομορφία των κωδικοποιούντων περιοχών και μπορεί να οδηγήσει τελικά είτε στην δημιουργία πρωτεϊνών με διαφορετική δομή και δράση είτε στην απώλεια γονιδίων συμβάλλοντας έτσι στην εξελικτική διαδικασία.

Η ανάλυση του γονιδιώματος των ρικετσιών έδειξε στις *R. felis* και *R. bellii* την παρουσία ενός μεγάλου αριθμού γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες με επαναλήψεις ανκυρίνης (Ank) και πρωτεΐνες που περιέχουν tetratricopeptide (TPR) δύο μοντέλα πρωτεϊνών που ανευρίσκονται συχνά σε πρωτεΐνες ευκαρυωτικών κυττάρων. Οι επαναλήψεις ανκυρίνης αποτελούν ένα μοτίβο αλληλεπίδρασης πρωτεϊνών και η παρουσία τους σε ρικέτσιες αποτελεί ένα μηχανισμό επικοινωνίας με τους ξενιστές τους. Η *R. felis* εμφανίζει 22 πρωτεΐνες με επαναλήψεις ανκυρίνης, την στιγμή που μόνο 15 βακτήρια εμφανίζουν περισσότερες από 3 πρωτεΐνες με επαναλήψεις ανκυρίνης. Επίσης εμφανίζει 11 πρωτεΐνες που περιέχουν TPR, ένα μοτίβο 34 αμινοξέων οργανωμένων σε ζεύγη που επίσης διευκολύνουν την αλληλεπίδραση πρωτεϊνών (24).

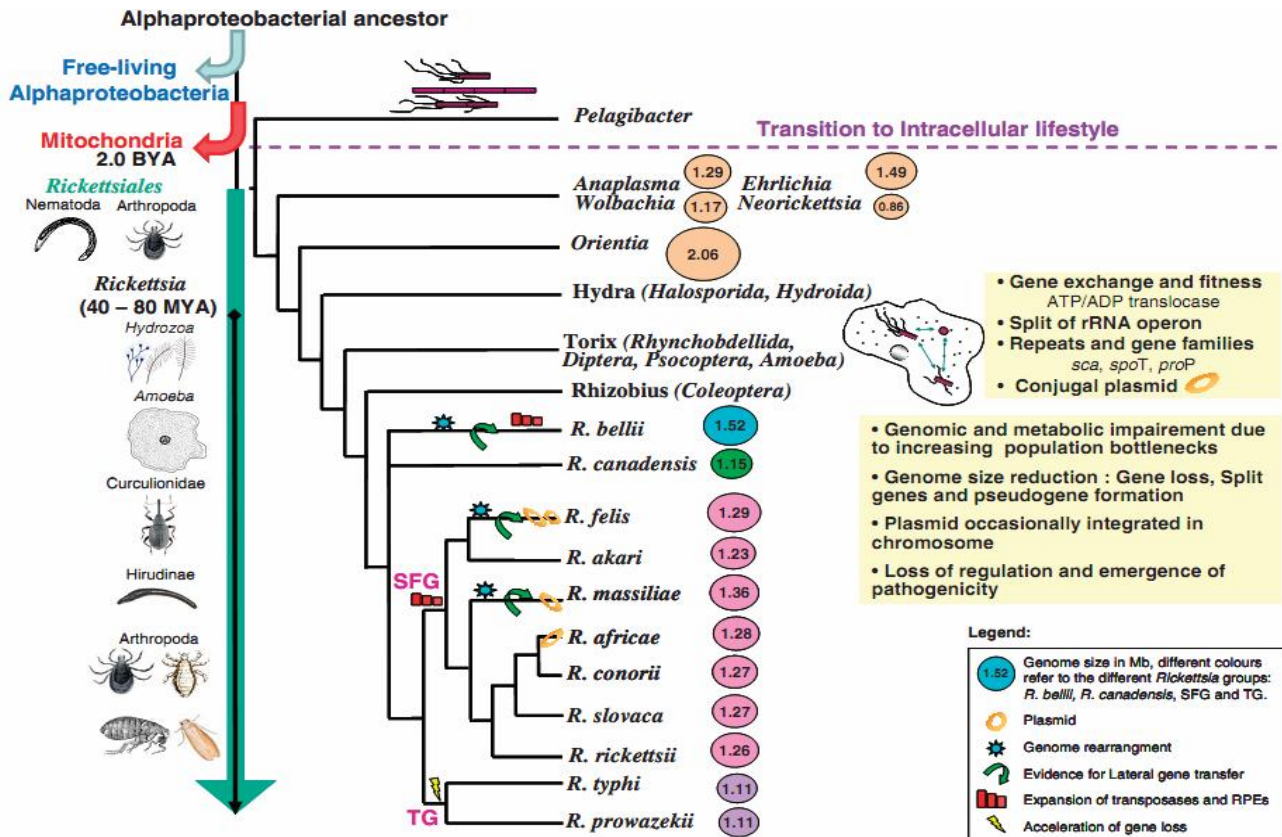
Λόγω της ενδοκυττάριας ζωής τους οι ρικέτσιες έχουν λίγες ευκαιρίες για οριζόντια ανταλλαγή DNA με άλλα βακτήρια. Λίγες ενδείξεις πρόσφατης οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων υπάρχουν στο γονιδιώμα τους. Η παρουσία όμως ενός μεγάλου αριθμού κινητών γενετικών στοιχείων στο γονιδίωμα των ρικετσιών (mobilome) που έχει διαπιστωθεί πρόσφατα – όπως μεταθετονίων, γονιδίων σχετιζόμενων με φάγους και πλασμιδίων (24) – καθώς και ενός συστήματος σύζευξης, πιθανολογούν την δυνατότητα οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων. Μάλιστα πρόσφατη φυλογενετική μελέτη παρείχε ενδείξεις πρόσφατης οριζόντιας μεταφοράς του tra cluster της *R. massiliae* από ένα άλλο είδος ρικέτσιας σχετιζόμενης με την *R. bellii* (56). Τα mobilome προάγουν την οριζόντια μεταφορά γονιδίων και πιθανώς έχουν συμβάλει στην εξέλιξη του γονιδιώματος των ρικετσιών.

Παρουσιάζουν επίσης ίχνη απώτερης απόκτησης γονιδίων ιδιαίτερα από βακτήρια που ζουν μέσα σε αμοιβάδες. Η *R. bellii* παρουσιάζει πολλά γονίδια με μεγάλο βαθμό ομοιότητας με αντίστοιχα της *Legionella pneumophila* και των *Protochlamydia amoebophila* που ζουν ενδοκυττάρια σε αμοιβάδες (58). Οι ADP/ATP translocases πιθανώς προήλθαν από οριζόντια μεταφορά γονιδίων από *Chlamydia* που με την σειρά τους τις απέκτησαν από φυτά (72). Επίσης γονίδια του τύπου IV εκκριτικού συστήματος (T4SS) που υπάρχουν σε όλες τις ρικέτσιες έχει αποδειχθεί με φυλογενετική ανάλυση ότι προέρχονται από άλλα ενδοκυττάρια βακτήρια αμοιβάδων που δεν ανήκαν στα α-πρωτεοβακτήρια και αποκτήθηκαν με πλάγια μεταφορά γενετικού υλικού (73, 74). Εικάζεται ότι ο πρόγονος των *Rickettsiales* ζούσε μέσα σε αμοιβάδες όπου αντάλλαξε γονίδια με άλλα βακτήρια που επίσης ζούσαν μέσα σε αμοιβάδες με αποτέλεσμα την προσαρμογή του σε ενδοκυττάρια ζωή μέσα σε ευκαρυωτικά κύτταρα (58).

Οι χρωμοσωμικές ORFs της *R. felis* που δεν έχουν ομόλογες ORFs σε άλλες ρικέτσιες παρουσιάζουν ομοιότητες με ORFs γ-πρωτεοβακτηριδίων και κυανοβακτηριδίων και πιθανώς αποκτήθηκαν με πλάγια μεταφορά γονιδίων, σε αντίθεση με τις ORFs με ομόλογες ORFs σε άλλες ρικέτσιες που κληρονομήθηκαν κάθετα από τον κοινό τους πρόγονο.

Η σύγχρονη λοίμωξη (co-infection) του ίδιου αρθρώπου από διαφορετικά είδη ρικετσιών μπορεί επίσης να ευνοήσει την ανταλλαγή γονιδίων μεταξύ τους. Τέτοια συν-λοίμωξη έχει αποδειχθεί σε κρότωνες (75, 76).

Δεν εμφανίζουν στο γονιδιώμά τους παθογενετικές νησίδες, δηλαδή συναθροίσεις γονιδίων που κωδικοποιούν λοιμογόνα χαρακτηριστικά (όπως προσκολλητίνες, τοξίνες, πρωτεΐνες διείσδυσης, εκκριτικά συστήματα πρωτεϊνών, συστήματα πρόσληψης σιδήρου κ.α.), οι οποίες αποκτώνται από τα βακτήρια με πλάγια μεταφορά γενετικού υλικού από άλλα βακτήρια και τα καθιστούν έτσι λοιμογόνα (77). Το περιεχόμενο G+C των συγκεκριμένων τμημάτων του γονιδιώματος διαφέρει από αυτό του υπόλοιπου γονιδιώματος.



Εικόνα 5. Σχηματική παράσταση των γεγονότων που έλαβαν χώρα στο γονιδίωμα των ρικετσιών κατά την διάρκεια της εξελικτικής διαδικασίας. (Merhej et al 2010)

Όσον αφορά την ύπαρξη πλασμιδίων, η αρχική εκτίμηση από τον προσδιορισμό της πλήρους αλληλουχίας του γονιδιώματος αρχικά σε 6 είδη ρικετσιών ήταν ότι οι ρικέτσιες στερούνταν πλασμιδίων. Ακολούθως όμως διαπιστώθηκε η παρουσία πλασμιδίων αρχικά στην *R. felis* (pRF και pRfd) (24) και μετά στην *R. monacensis* (pRM) (78) στην *R. africae* (pRA), στην *R. massiliae* (pRMA) (56, 79) και σε αρκετές άλλες ρικέτσιες. Τα στελέχη των ρικετσιών στις οποίες διαπιστώθηκε η παρουσία πλασμιδίων είχαν ανακαλλιεργηθεί λίγες φορές, ενώ διαπιστώθηκε ότι ορισμένες ρικέτσιες όπως η *R. peacockii*, μετά από πολλαπλές ανακαλλιέργειες απώλεσαν τα πλασμιδιά τους (79), γεγονός που θέτει ερωτήματα σχετικά με την

πραγματική συχνότητα παρουσίας πλασμιδίων σε στελέχη που δεν έχουν υποβληθεί σε πολλαπλές ανακαλλιέργειες. Για την απάντηση σε αυτά τα ερωτήματα θα απαιτηθεί επανέλεγχος στελεχών *R. conorii*, *R. rickettsii*, *R. typhi* και *R. prowazekii* που θα έχουν ανακαλλιεργηθεί λίγες φορές. Ο αριθμός των αντιγράφων των πλασμιδίων ανά χρωμόσωμα είναι μικρός, περίπου 4,4 (80).

Το 63 kb πλασμίδιο (pRF) της *R. felis* περιέχει 68 υποθετικά γονίδια πολλά από τα οποία κωδικοποιούν στοιχεία ενός συστήματος σύζευξης.

Οι ρικέτσιες της ΟΚΠ παρουσιάζουν το γονίδιο *rickA*, το οποίο απουσιάζει από την *R. prowazekii* και την *R. typhi* και σχετίζεται με την ικανότητά τους να πολυμερίζουν την ακτίνη μέσω ενεργοποίησης του *Arg2/3* (38). Ένα άλλο γονίδιο που επίσης υπάρχει στις ρικέτσιες της ΟΚΠ και απουσιάζει από την *R. prowazekii* και το οποίο σχετίζεται με τον πολυμερισμό της ακτίνης αλλά και με την προσκόλληση είναι το *sca2* γονίδιο το οποίο εκφράζεται και στην *R. typhi* η οποία εμφανίζει μικρές αλυσίδες ακτίνης και περιορισμένη κινητικότητα (34, 81).

Ένα μεγάλο τμήμα του γονιδιώματός τους κωδικοποιεί πρωτεΐνες που εμπλέκονται σε συστήματα μεταφοράς και έκκρισης - όπως το τύπου IV σύστημα έκκρισης (T4SS) - λειτουργίες απαραίτητες λόγω του ενδοκυττάρου παρασιτισμού τους.

1.7 ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΤΗΤΑ

Όλες οι παθογόνες ρικέτσιες μεταδίδονται στον άνθρωπο με την μεσολάβηση αιματοφάγων αρθροπόδων και συγκεκριμένα κροτώνων, ακάρεων, ψύλλων και ψειρών. Η μετάδοση μέσω κροτώνων και ακάρεων γίνεται κατά την διάρκεια του δήγματος μέσω των εκκρίσεων των σιελογόνων αδένων τους. Πολύ σπάνια μπορεί να γίνει με μολυσμένα κόπρανα, όπως στην περίπτωση της *R. slovaca* όπου βιώσιμες ρικέτσιες έχουν απομονωθεί στα κόπρανα κροτώνων *D. marginatus* που συλλέχτηκαν από την φύση (83). Η μετάδοση μέσω ψύλλων και ψειρών γίνεται κυρίως με τα μολυσμένα κόπρανά τους, τα οποία εναποθέτουν στο δέρμα κατά την διάρκεια του γεύματός τους και τα οποία ακολούθως ενοφθαλμίζονται από λύσεις της συνέχειας του δέρματος στο σημείο του δήγματος ή σε σημεία εκδορών του δέρματος που δημιουργούνται εξαιτίας του κνησμού που προκαλεί το δήγμα.

Οι ρικέτσιες παραμένουν βιώσιμες και μολυσματικές στα κόπρανα των ψύλλων και των ψειρών για πολλούς μήνες, δίνοντας έτσι την δυνατότητα για μετάδοσή τους με ενοφθαλμισμό σε βλεννογόνους του σώματος (όπως μέσω των επιπεφυκότων) αλλά και μέσω εισπνοής αεροζόλ που περιέχουν μολυσμένα κόπρανα. Οι ψύλλοι μπορούν να μεταδώσουν ρικέτσιες και μέσω του δήγματος, αλλά αυτό συμβαίνει σπανιότερα. Άλλοι τρόποι μετάδοσης είναι με ενοφθαλμισμό ρικετσιών σε βλεννογόνους, όπως στους επιπεφυκότες με τα δάκτυλα μετά από σύνθλιψη μολυσμένων κροτώνων κατά την προσπάθεια αφαίρεσής τους και στους πνεύμονες με εισπνοή αεροζόλ μολυσμένου με ρικέτσιες κυρίως στο εργαστήριο (84, 85). Έχει περιγραφεί επίσης μία περίπτωση μετάδοσης της *R. rickettsii* μέσω μετάγγισης αίματος (86), όμως μια μελέτη έδειξε ότι άτομα με πιθανό Κηλιδώδη Πυρετό των Βραχωδών Ορέων (ΚΠΒΟ) που ήταν αιμοδότες κατά την φάση επώασης της νόσου, δεν μετέδωσαν την νόσο σε αυτούς που έλαβαν τα προϊόντα του αίματος (87).

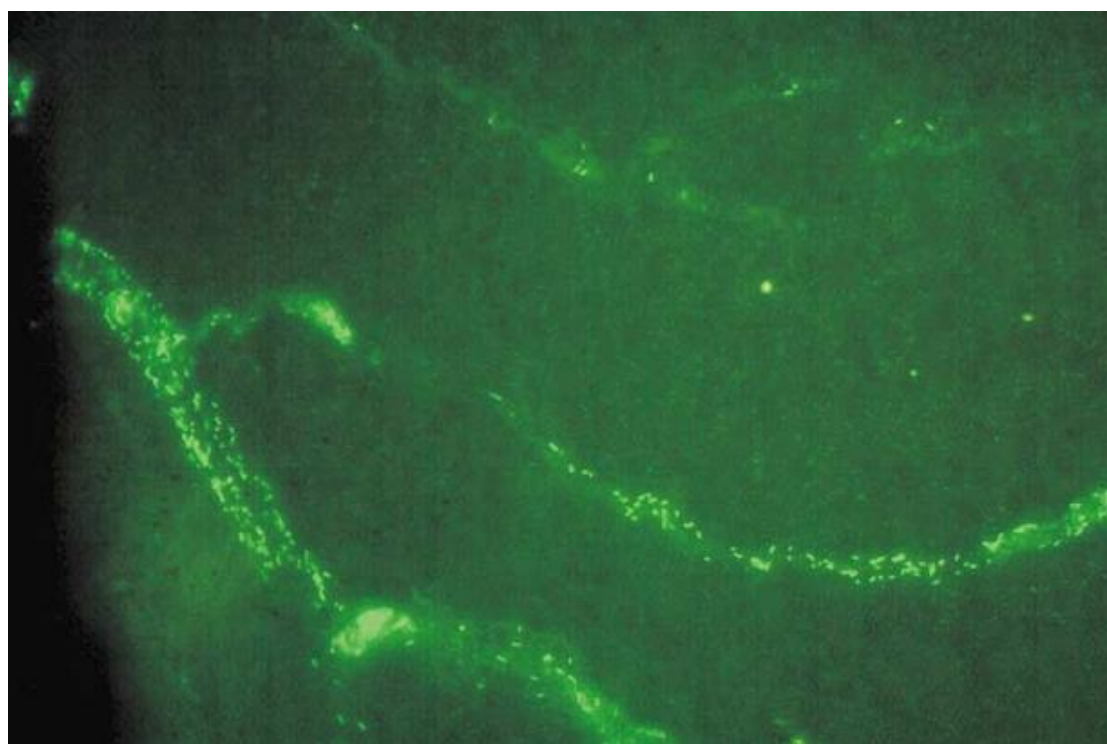
Δεν έχει εξακριβωθεί πια κύτταρα του δέρματος προσβάλλονται πρώτα μετά τον ενοφθαλμισμό των ρικετσιών σε αυτό. Οι ρικέτσιες από το σημείο του ενοφθαλμισμού τους μπορούν είτε να εισέλθουν στην συστηματική κυκλοφορία είτε μέσω των λεμφαγγείων να μεταφερθούν στους επιχώριους λεμφαδένες όπου πολλαπλασιάζονται και ακολούθως διασπείρονται με την συστηματική κυκλοφορία σε όλα τα όργανα. Η έκθεση των δένδριτικών κυττάρων του δέρματος στις ρικέτσιες οδηγεί στην ενεργοποίησή τους. Ακολούθως τα δένδριτικά κύτταρα μεταναστεύουν με τα λεμφαγγεία στους επιχώριους λεμφαδένες όπου πυροδοτούνται οι ανοσολογικοί μηχανισμοί της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας.

Τα κύρια κύτταρα στόχος των ρικετσιών είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα (εικόνα 6). Πρόσφατα έχει διαπιστωθεί ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν ετερογένεια με σημαντικές μορφολογικές και λειτουργικές διαφορές ανάλογα με το μέγεθος των αγγείων και το όργανο στο οποίο εντοπίζονται. Επίσης πρόσφατα έχει αναδειχθεί ο σημαντικός τους ρόλος ως ανοσοδραστικά κύτταρα στους αμυντικούς μηχανισμούς και στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις, με την παραγωγή και με την απόκριση σε μια ποικιλία μεσολαβητών, όπως κυτοκίνες, αυξητικούς παράγοντες, προσκολλητίνες, αγγειοδραστικές ουσίες και χημοκίνες.

Η παρουσία των ρικετσιών κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα φαίνεται να σχετίζεται με την ενδαγγειακή κυκλοφορία των ρικετσιών και όχι με κάποιο ιδιαίτερο τροπισμό τους προς τα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω κάποιων ειδικών υποδοχέων. Έχει διαπιστωθεί η παρουσία βιώσιμων ενδοθηλιακών κυττάρων προσβεβλημένων με ρικέτσιες μέσα στην κυκλοφορία, τα οποία έχουν αποκολληθεί από την αγγειακή κοίτη και τα οποία έτσι μεταφέρουν τις ρικέτσιες σε άλλες περιοχές (88).

Άλλα κύτταρα που δευτερευόντως προσβάλλονται είναι τα κύτταρα του συστήματος μονοκυρήνων – φαγοκυττάρων όπως αυτά που εντοπίζονται περιαγγειακά και τα μακροφάγα του ήπατος και του σπληνός, καθώς και τα ηπατοκύτταρα. Μόνο σε σοβαρή λοίμωξη από *R. rickettsii* έχει παρατηρηθεί προσβολή εκτός του ενδοθηλίου και των λείων μυϊκών ινών των αγγείων (89). Εξαιρέση αποτελεί η *R. akari* η οποία ως κύριο στόχο έχει τα CD68+ μακροφάγα (90).

Η ενδαγγειίτιδα που προκαλούν εκδηλώνεται στο δέρμα με εξάνθημα που μπορεί να είναι κηλιδώδες (αν υπάρχει αγγειοδιαστολή), κηλιδοβλατιδώδες (αν συνυπάρχει περιαγγειακό οίδημα) ή πετεχειώδες σε έδαφος κηλιδοβλατιδώδους (αν υπάρχει διάσπαση της ακεραιότητας του αγγειακού τοιχώματος), όμως αντίστοιχες βλάβες υπάρχουν σε όλους τους ιστούς. Η προσβολή του ενδοθηλίου των πνευμόνων και του εγκεφάλου ευθύνεται για τις σοβαρότερες από τις κλινικές εκδηλώσεις.



Εικόνα 6. Ανίχνευση με ανοσοφθορισμό της *R. conorii* στα αγγεία αμφιβληστροειδούς ποντικού. (Valbuena G, 2001)

Οι ρικέτσιες της ομάδας του τύπου πολλαπλασιάζονται σε μεγάλους αριθμούς (5-8 φορές μεγαλύτερους από αυτούς της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών) μέσα στα προσβεβλημένα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία ακολούθως εκρήγνυνται διασπείροντάς τις στα γειτονικά κύτταρα και στην κυκλοφορία. Η καταστροφή του

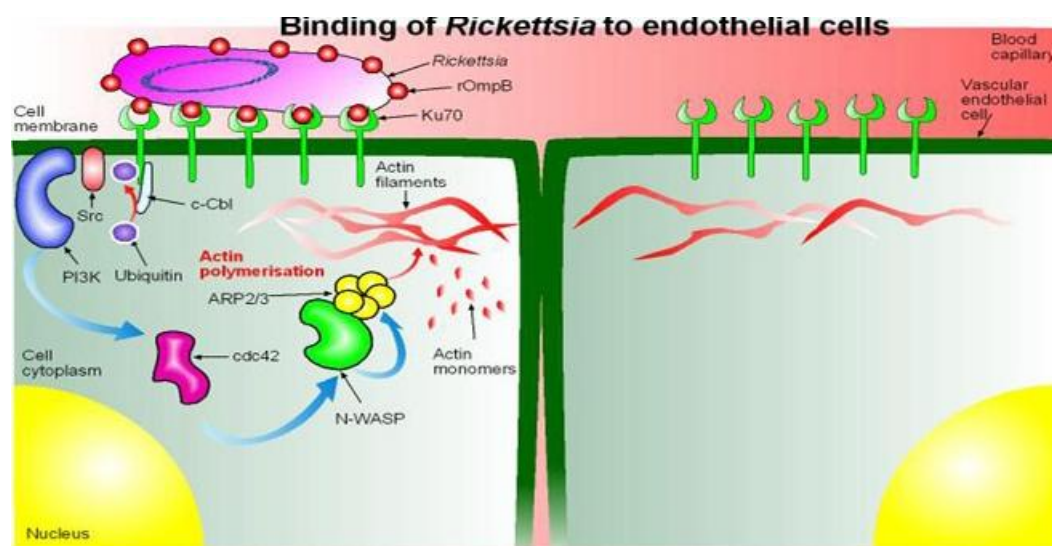
ενδοθηλίου οδηγεί στην εξαγγείωση ερυθρών αιμοσφαιρίων και στην έκθεση της βασικής μεμβράνης στα αιμοπετάλια και στους παράγοντες πήξης. Οι ρικέτσιες τις ομάδες των κηλιδωδών πυρετών πολλαπλασιάζονται σε μικρότερους αριθμούς μέσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μετακινούνται εντός αυτών και ακολούθως διασπείρονται ταχέως στα γειτονικά κύτταρα με πολυμερισμό της ακτίνης (92). Η μόλυνση των ενδοθηλιακών κυττάρων τα ενεργοποιεί να παράγουν ενεργείς ρίζες οξυγόνου οι οποίες προκαλούν βλάβη στις κυτταρικές μεμβράνες μέσω οξειδωσης των λιπιδίων τους, με αποτέλεσμα την είσοδο νερού μέσα στα κύτταρα το οποίο συγκεντρώνεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Επακόλουθο είναι η οξειδωτική βλάβη των κυττάρων που μπορεί να οδηγήσει στον θάνατό τους (93). Οι πρωιμότερες βλάβες παρατηρούνται στις ενδοκυττάρια μεμβράνες, ιδιαίτερα του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου το οποίο διατείνεται με αποτέλεσμα την εμφάνιση «δεξαμενών» (cisternae) (94, 95). Παράλληλα αναπτύσσεται στα προσβεβλημένα ενδοθηλιακά κύτταρα μια αντιοξειδωτική απόκριση μέσω αύξησης της έκφρασης της heme oxygenase 1 (HO-1) (96) με σκοπό την προστασία των κυττάρων από το οξειδωτικό στρες. Άλλοι μηχανισμοί άμεσης βλάβης των κυτταρικών μεμβρανών των ενδοθηλιακών κυττάρων από τις ρικέτσιες που έχουν πιθανολογηθεί είναι η δράση της φωσφολιπάσης D, η διάσπαση της ακεραιότητας της μεμβράνης κατά την διαδικασία εξόδου των ρικετσιών της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών και η καταστροφή με «έκρηξη» της κυτταρικής μεμβράνης όταν ο πολλαπλασιασμός των ρικετσιών της ομάδας του τύπου υπερβεί ένα όριο. Επίσης έχουν βρεθεί δύο γονίδια, τα *pat1* (patatin – like phospholipase) και *tlyA* τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες με πιθανές μεμβρανολυτικές ιδιότητες (24). Τα προσβεβλημένα κύτταρα είτε πεθαίνουν και απελευθερώνονται στην κυκλοφορία είτε ενεργοποιούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα και σκοτώνουν τις ρικέτσιες (97).

Η μόλυνση των ενδοθηλιακών κυττάρων με ρικέτσιες οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα της μικροκυκλοφορίας στην οποία συμμετέχουν διάφοροι μηχανισμοί, όπως η διάσπαση των μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων δεσμών και η εμφάνιση χασμάτων (98, 99), η παραγωγή νιτρικού οξέος από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (100), η αποκόλληση των ενδοθηλιακών κυττάρων και η απογύμνωση της αγγειακής κοίτης, η παραγωγή αγγειοδραστικών προσταγλανδινών ως αποτέλεσμα αυξημένης έκκρισης της COX-2 (101) και η παρουσία αμυντικών ανοσολογικών μηχανισμών (102).

Λίγα ήταν γνωστά έως σχετικά πρόσφατα για τους μοριακούς μηχανισμούς υπεύθυνους για την παθογενετικότητα των ρικετσιών, λόγω του υποχρεωτικά ενδοκυττάρια κύκλου της ζωής τους, της μεγάλης τοξικότητάς τους και της απουσίας ενός αποτελεσματικού συστήματος γενετικού χειρισμού τους. Η πρόσφατη αποκωδικοποίηση του γονιδιώματος πολλών ρικετσιών και η συγκριτική μελέτη του ανέδειξε κάποιους πιθανούς μηχανισμούς σε σχέση με την παθογενετικότητά τους, που όμως η οριστική απόδειξή τους απαιτεί γενετικούς χειρισμούς για την γενετική μεταλλαγή τους, ένα θέμα που η επίτευξή του μόλις πρόσφατα έγινε εφικτή (103, 104, 105).

Οι ρικέτσιες εισέρχονται στα κύτταρα – ξενιστές με επαγωγίμη φαγοκύτωση (106). Η διαδικασία ξεκινά με την σύνδεση των ρικετσιών με τα κύτταρα ξενιστές με την

βοήθεια των αυτομεταφερόμενων πρωτεϊνών της εξωτερικής τους μεμβράνης rOmpA, rOmpB, Sca1 και Sca2 (22, 23, 33) (εικόνα 7).

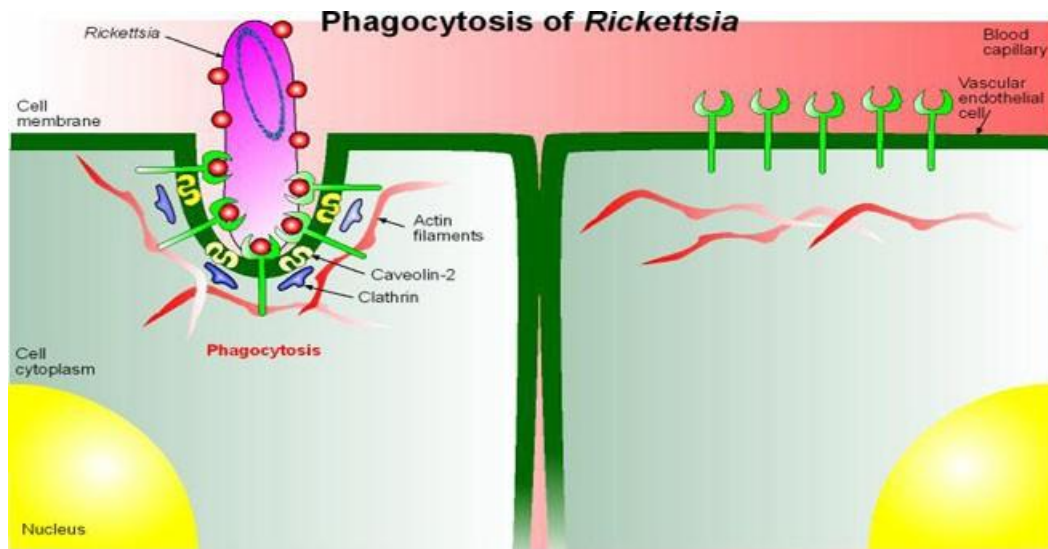


Εικόνα 7. Σύνδεση της ρικέτσιας στα ενδοθηλιακά κύτταρα (Από Immunopaedia.org)

Οι ρικέτσιες της ομάδας του τύφου δεν διαθέτουν την rOmpA πρωτεΐνη. Οι ρικέτσιες μπορούν να συνδεθούν με όλων των τύπων τα κύτταρα και η σύνδεση δεν απαιτεί κατανάλωση ενέργειας μιας και λαμβάνει χώρα ακόμα και αν οι ρικέτσιες ή τα κύτταρα είναι νεκρά. Όμως η σύνδεση εν μέρει εξαρτάται από την θερμοκρασία.

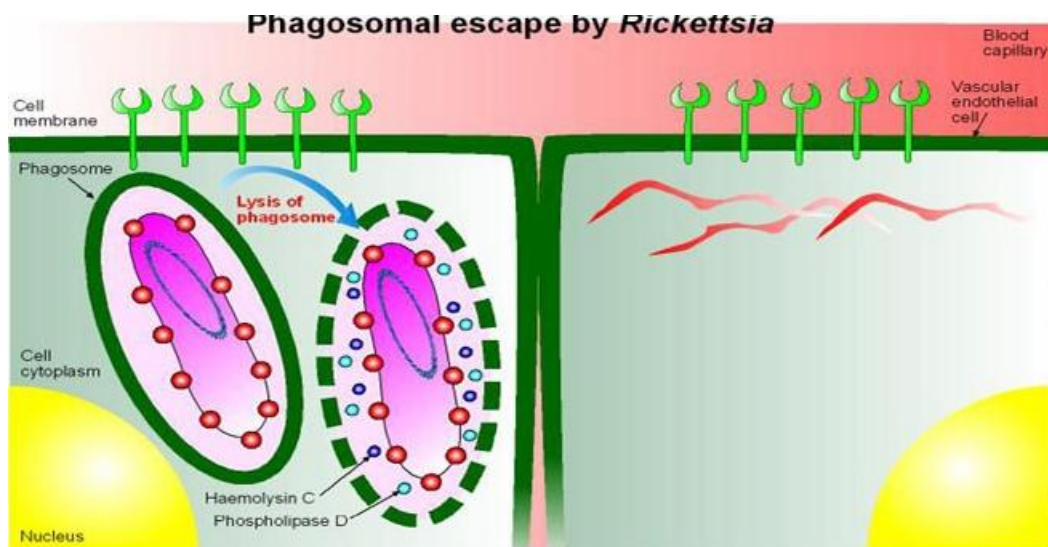
Ακολουθεί η είσοδος των ρικετσιών στα κύτταρα η οποία είναι μια ενεργητική διαδικασία και προαπαιτεί βιώσιμες ρικέτσιες και μεταβολικά ενεργό κύτταρο ξενιστή (107) (εικόνα 8). Σε αυτή την διαδικασία εμπλέκεται η rOmpB και η Sca2 πρωτεΐνη. Δεν είναι γνωστό αν η rOmpA παίζει ρόλο στην είσοδο των ρικετσιών στα κύτταρα, ενώ η Sca 1 δεν διαδραματίζει κάποιο ρόλο. Η rOmpB συνδέεται με μια πρωτεΐνη, την Ku70 του κυττάρου ξενιστή, η οποία παρουσία ρικετσιών μεταναστεύει στην επιφάνεια του κυττάρου. Στο σημείο σύνδεσης επιστρατεύεται και ενεργοποιείται το σύμπλεγμα Arp2/3 που οδηγεί σε τοπικό πολυμερισμό της ακτίνης και σε τροποποίηση του κυτταροσκελετού του κυττάρου γύρω από την ρικέτσια, με την συμβολή των c-Cbl, clarithrin και caveolin 2 με τελικό αποτέλεσμα την φαγοκύτωση της ρικέτσιας (108, 35, 109, 34).

Οι ρικέτσιες μπορούν επίσης να εισέλθουν στα κύτταρα του συστήματος φαγοκυττάρων, όπως στα μακροφάγα, μέσω οψωνοποίησής τους με αντισώματα.



Εικόνα 8. Φαγοκύττωση της ρικέτσιας (Από Immunopaedia.org)

Σύντομα μετά την φαγοκύττωση οι μη οψονοποιημένες ρικέτσιας δραπετεύουν από το φαγόσωμα με λύση της μεμβράνης του φαγοσώματος πριν την σύντηξή του με λυσόσωμα, αποφεύγοντας έτσι την καταστροφή τους από τα λυσοσωμιακά ένζυμα (25) (εικόνα 9). Έτσι παραμένουν ελεύθερες στο κυτταρόπλασμα από όπου προσλαμβάνουν υψηλής ενέργειας συστατικά όπως ATP (46), όλα τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά καθώς και αμινοξέα και νουκλεοτίδια. Η λύση της μεμβράνης του φαγοσώματος γίνεται με την βοήθεια ρικετσιακής πρωτεΐνης με δράση φωσφολιπάσης D και της αιμολυσίνης C (TlyC) (110, 111).

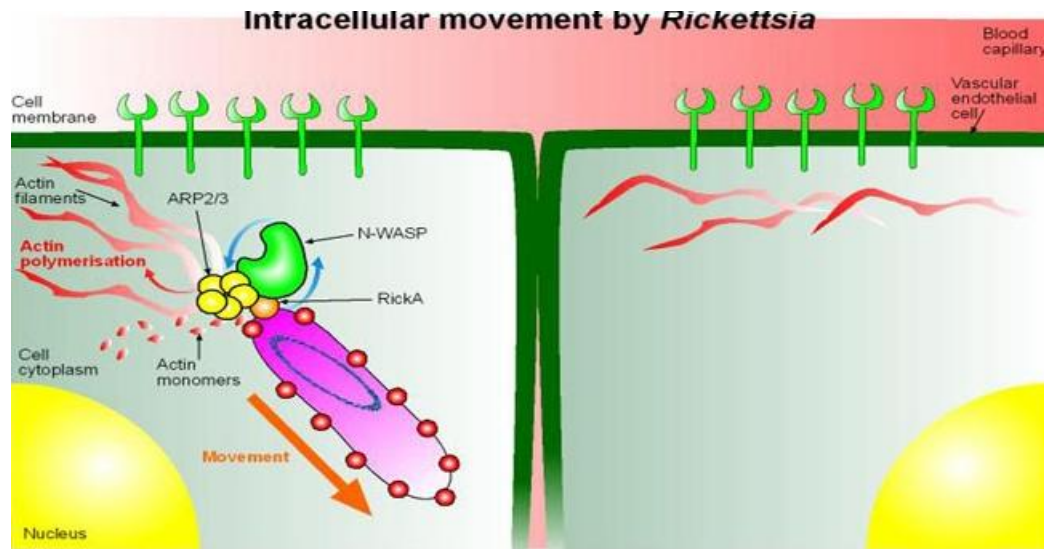


Εικόνα 9. Διαφυγή της ρικέτσιας από το φαγόσωμα (Από Immunopaedia.org)

Η είσοδος της ρικέτσιας στο κύτταρο γίνεται μέσα σε 3 min και η διαφυγή της από το φαγόσωμα είναι ταχύτατη (25).

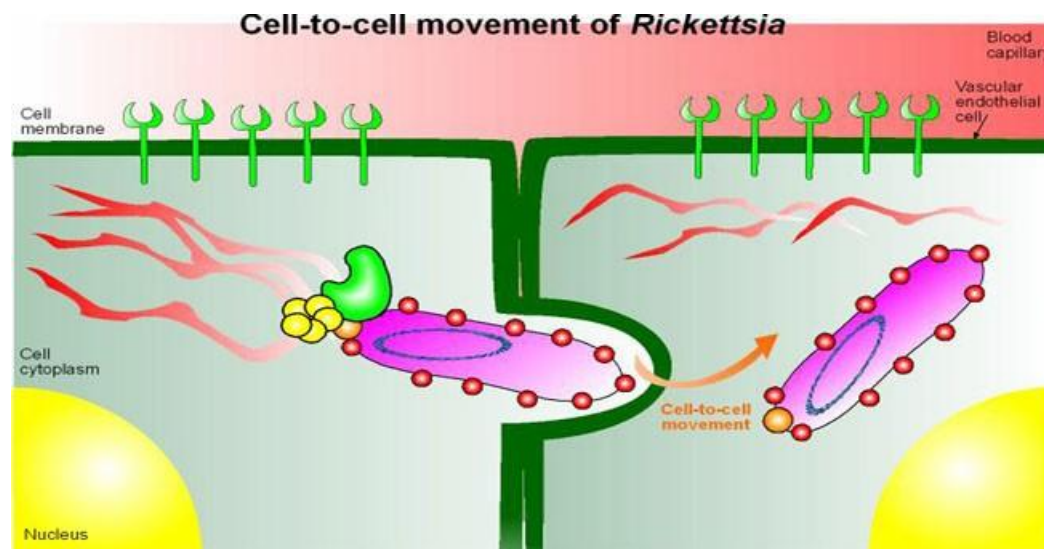
Οι ρικέτσιας της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών αναπτύσσονται και πολλαπλασιάζονται στο κυτταρόπλασμα και στον πυρήνα των κυττάρων – ξενιστών,

ενώ οι ρικέτσιες της ομάδας του τύφου αναπτύσσονται μόνο μέσα στο κυτταρόπλασμα.

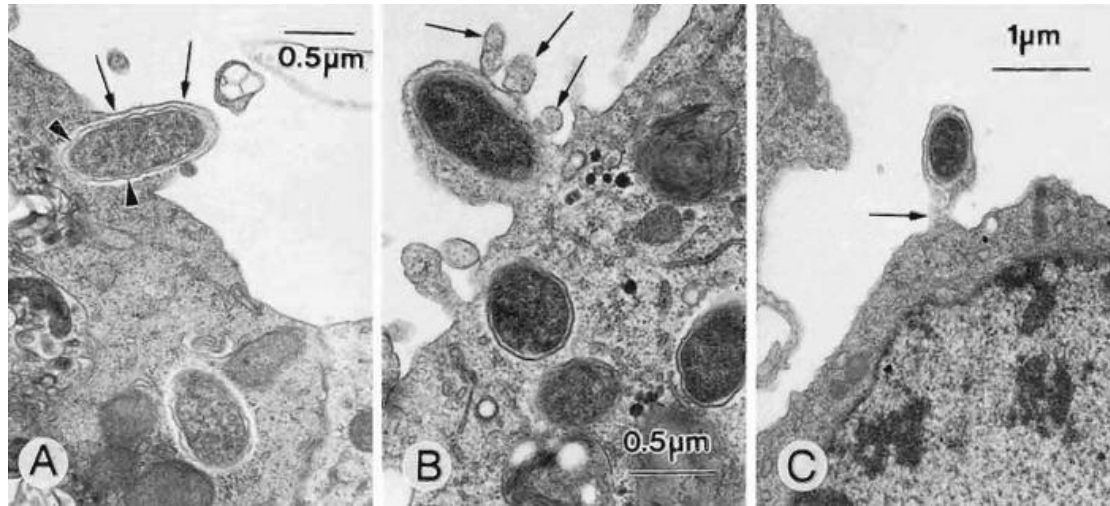


Εικόνα 10. Ενδοκυττάρια κίνηση της ρικέτσιας (Από Immunopaedia.org)

Οι ρικέτσιες της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών, πλην της *R. peacockii*, πολυμερίζουν την ακτίνη του ευκαρυωτικού κυττάρου (εικόνα 10) και έτσι μετακινούνται μέσα σε αυτό και φτάνουν στην κυτταρική του μεμβράνη όπου δημιουργείται μια προεξοχή, το φυλοπόδιο, που μέσα του προωθείται με την βοήθεια της ακτίνης η ρικέτσια (εικόνα 12). Ακολούθως αν το φυλοπόδιο έρθει σε επαφή με γειτονικό ενδοθηλιακό κύτταρο μεταφέρεται η ρικέτσια σε αυτό, χωρίς να έρθει σε επαφή με το εξωκυττάριο περιβάλλον (112, 113) (εικόνα 11).



Εικόνα 11. Κίνηση της ρικέτσιας από κύτταρο σε κύτταρο (Από Immunopaedia.org)



Εικόνα 12. Έξοδος ρικέτσιας της OKPI από το κύτταρο. (Munderloh U, 2004)

Η βλάβη του ενδοθηλίου οδηγεί στην απελευθέρωση παραγόντων πήξης και στην ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης, που όμως βρίσκεται σε ισορροπία με το επίσης ενεργοποιημένο ινωδολυτικό σύστημα με αποτέλεσμα η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη να παρουσιάζεται πολύ σπάνια. Τα αιμοπετάλια συχνά είναι ελαττωμένα πιθανώς λόγω συγκόλλησής τους στα προσβεβλημένα ενδοθηλιακά κύτταρα καθώς και στις θέσεις των αγγείων που έχουν απογυμνωθεί από ενδοθηλιακά κύτταρα.

Η λοίμωξη από ρικέτσιας του ενδοθηλίου οδηγεί στην έκφραση ιστικού παράγοντα, παραγωγή παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) (115), έκφραση θρομβομοντουλίνης (116), έκκριση αναστολέα της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (117) και απελευθέρωση του παράγοντα von Willebrand (116).

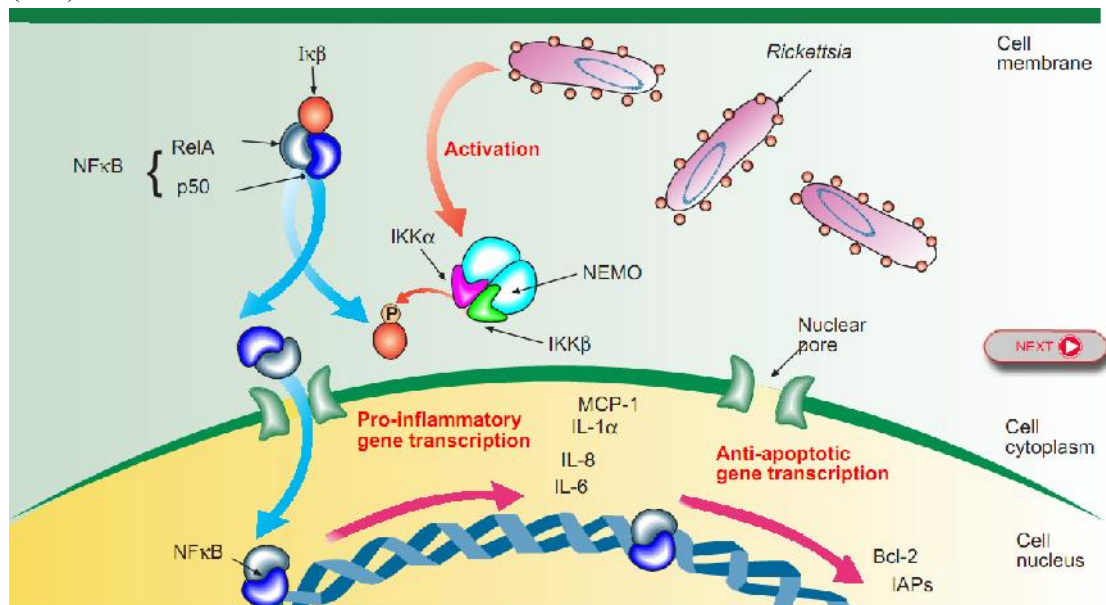
Τα ενδοθηλιακά κύτταρα που προσβάλλονται από ρικέτσιας εκφράζουν στην επιφάνεια τους μόρια προσκόλλησης λευκών αιμοσφαιρίων, όπως E-σελεκτίνη, ICAM-1 και VCAM-1. Η E-σελεκτίνη παρουσιάζει μέγιστη έκφραση νωρίς, 6-8 ώρες μετά την μόλυνση και παίζει ρόλο στην προσκόλληση των πολυμορφοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ οι ICAM-1 και VCAM-1 που παίζουν ρόλο στην προσκόλληση των μονοκυττάρων αυξάνονται με βραδύτερο ρυθμό και παραμένουν αυξημένες για μεγαλύτερο διάστημα ≥ 24 ώρες (118).

Γονίδια ρικετσιών που επιδρούν στην παθογένεση: ompA, ompB (προσκολλητίνες), pld, thyC (δραπέτευση από το φαγόσωμα), tickA (κινητικότητα βασιζόμενη στην ακτίνη), tlyA, pat-1 (ισχυρή μεμβρανολυτική δραστηριότητα), virD, virB (τύπου IV εκκριτικά συστήματα), invA και sodB, γονίδια για σύνθεση του λιποπολυσακχαρίτη (119).

1.8 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

1.8.1 Φυσική ανοσία

Η είσοδος των ρικετσιών εντός του ενδοθηλιακού κυττάρου οδηγεί στην ενεργοποίηση του Nuclear factor kappa B (NFκB) μέσω ενεργοποίησης της δραστηριότητας κινάσης του συμπλέγματος Nemo/IKKα/IKKβ η οποία φωσφορυλιώνει τον αναστολέα IκB που είναι συνδεδεμένος με το κυτταροπλασματικό NFκB. Η αδρανοποίηση του IκB οδηγεί στην αποδέσμευσή του από τον NFκB, ο οποίος ακολούθως μετακινείται στον πυρήνα όπου επάγει την γονιδιακή μεταγραφή προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως IL-6 και IL-1α και χημειοκινών όπως IL-8 και MCP-1. Επίσης επάγει την μεταγραφή αντιαποπτωτικών γονιδίων με παραγωγή Bcl-2 και IAPs οδηγώντας έτσι στην αναστολή της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων και επομένως στην παράταση της επιβίωσης και της ανάπτυξης των ρικετσιών εντός αυτών, όμως τελικά άλλοι μηχανισμοί (όπως των κυτταροτοξικών CD8 T λεμφοκυττάρων) υπερισχύουν και οδηγούν στην απόπτωση των κυττάρων (120, 121, 122, 123, 124). Έτσι αυξάνεται η παραγωγή IL-6 και IL-8 πιθανώς μέσω αυξημένης παραγωγής IL-1α από τα ίδια τα ενδοθηλιακά κύτταρα (125).



Εικόνα 13. Φυσική ανοσία – ενεργοποίηση ενδοθηλιακού κυττάρου από ρικέτσιες (Από Immunopaedia.org)

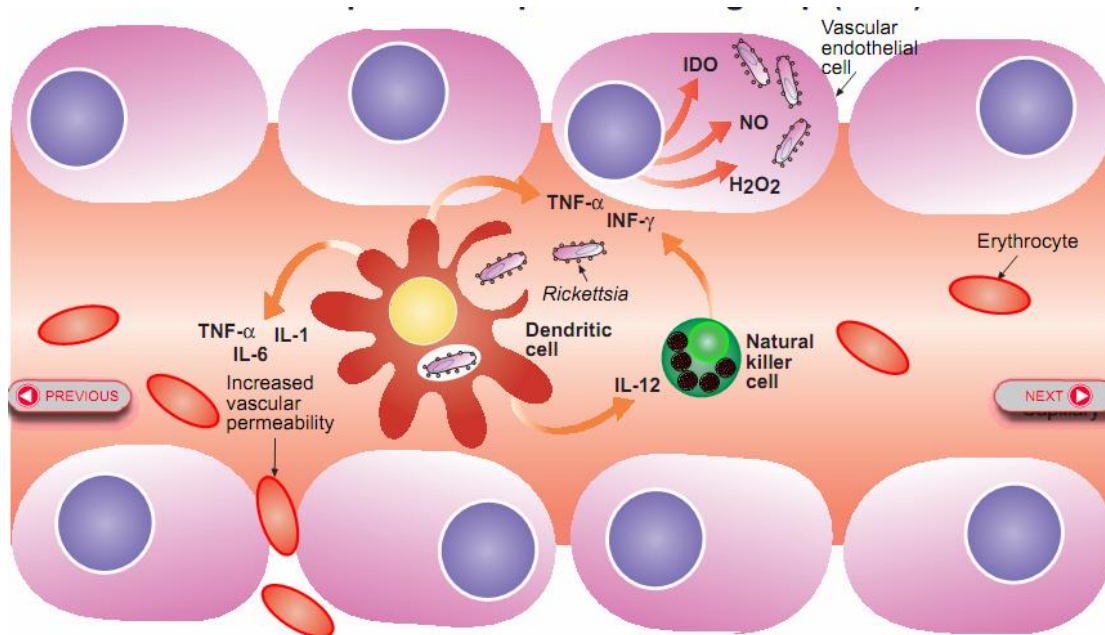
Η IL-6 διεγείρει την παραγωγή από το ήπαρ πρωτεϊνών οξείας φάσεως (CRP, C3, C4, ινοδωγόνο) και επίσης διεγείρει την έκκριση IL-2 καθώς και την έκφραση των υποδοχέων της IL-2 που με την σειρά τους οδηγούν σε πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των T λεμφοκυττάρων. Η IL-8 αποτελεί ισχυρό χημειοτακτικό παράγοντα για τα πολυμορφοπύρηνα και τα λεμφοκύτταρα (125). Έτσι τα προσβεβλημένα ενδοθηλιακά κύτταρα πυροδοτούν την ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας η οποία περιλαμβάνει την παραγωγή κυτοκινών από ενδοθηλιακά και μη

κύτταρα, την διέγερση των μηχανισμών της οξείας φάσης ανταπόκρισης και την ενεργοποίηση των μακροφάγων και των NK κυττάρων.

Η είσοδος ρικετσιών στα ενδοθηλιακά κύτταρα ενεργοποιεί επίσης την p38 MAP κινάση που παίζει επίσης ρόλο, όπως και ο NF-κB, στην έκφραση και έκκριση ποικίλων φλεγμονωδών και χημειοτακτικών κυτοκινών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (121).

Υπάρχουν διαφορές στην ένταση και την κινητική της απόκρισης των ενδοθηλιακών κυττάρων στην είσοδο ρικετσιών της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών από αυτήν της ομάδας του τύφου. Η λοίμωξη από *R. conorii* έχει ως αποτέλεσμα μια διφασική ενεργοποίηση του NF-κB στις 3 και στις 24 ώρες, ενώ η λοίμωξη από την *R. typhi* προκαλεί μόνο την αρχική ενεργοποίηση του NF-κB στις 3 ώρες. Επίσης η ενεργοποίηση της p38 MAP κινάσης είναι εντονότερη και ταχύτερη μετά από λοίμωξη με *R. conorii*, συγκριτικά με λοίμωξη με *R. typhi* (126).

Τα δενδριτικά κύτταρα του δέρματος εγκολπώνουν τις ρικέτσιες και επίσης ενεργοποιούνται μέσω της σύνδεσης του λιποπολυσακχαρίτη (LPS) και της πεπτιδογλυκάνης του κυτταρικού τοιχώματος των ρικετσιών με τους TLR-4 και TLR-2 υποδοχείς των δενδριτικών κυττάρων αντίστοιχα. Τα ενεργοποιημένα δενδριτικά κύτταρα παράγουν αυξημένες ποσότητες IL-12 που διεγείρει τα NK κύτταρα να παράγουν INF-γ. Επίσης η κυτταροτοξική ικανότητα των NK κυττάρων επαυξάνεται (127, 128, 129, 130). Τα δενδριτικά κύτταρα όπως και τα μακροφάγα, παράγουν επίσης TNF-α, IL-1 και IL-6 που εκτός των άλλων προκαλούν πυρετό και αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων (102, 131). Οι TNF-α και INF-γ μαζί, επάγουν την παραγωγή της inducible nitric oxide synthase (iNOS) μέσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα που οδηγεί στην παραγωγή νιτρικού οξέος (NO) με ρικετσιοκτόνο ικανότητα (132, 133). Επίσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγεται υπεροξείδιο του υδρογόνου (H₂O₂) που έχει και αυτό ρικετσιοκτόνο ικανότητα (134). Έτσι περιορίζεται ο αρχικός πολλαπλασιασμός των ρικετσιών οδηγώντας σε μια αρχική lag phase της ρικετσιακής ανάπτυξης (130). Επίσης η σύνθεση indolamine-2,3 dioxygenase (IDO) οδηγεί σε αποδόμηση της τρυπτοφάνης που είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη των ρικετσιών. Τα ενεργοποιημένα από TNF-α, INF-γ και IL-1β μακροφάγα σκοτώνουν τις ενδοκυττάριες ρικέτσιες μέσω παραγωγής H₂O₂ και αποδόμησης της τρυπτοφάνης, ενώ τα ενεργοποιημένα από TNF-α, INF-γ και IL-1β και RANTES ηπατοκύτταρα σκοτώνουν τις ενδοκυττάριες ρικέτσιες μέσω παραγωγής νιτρικού οξέος (134) (εικόνα 14).



Εικόνα 14. Φυσική ανοσία – αλληλεπίδραση ενδοθηλιακών, δενδριτικών και NK κυττάρων (Από Immunopaedia.org)

Έχει διαπιστωθεί ότι η *R. akari* και η *R. typhi* εμφανίζουν διαφορετική έκφραση κυτοκινών σε μολυσμένα μακροφάγα, γεγονός που ίσως σχετίζεται με βιολογικές διαφορές μεταξύ αυτών των ειδών (135). Σε βιοψίες δερματικών βλαβών από ασθενείς με ΜΚΠ από *R. conorii* βρέθηκαν αυξημένες ποσότητες mRNA των TNF-α, INF-γ, IL-10, RANTES, inducible nitric oxide synthase (iNOS) και IDO (136).

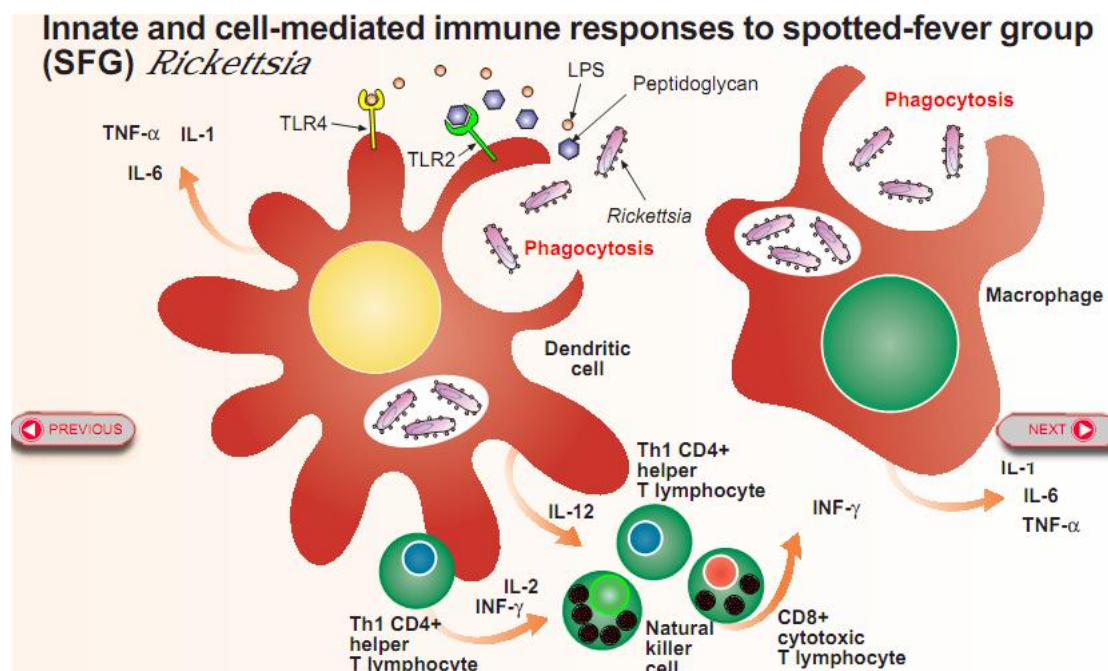
1.8.2 Επίκτητη ανοσία

1. Κυτταρική ανοσολογική απόκριση

Η παρουσίαση αντιγόνων από τα δενδριτικά κύτταρα στα CD4⁺ helper T λεμφοκύτταρα και η διέγερσή τους από την IL-12 προκαλεί μια Th1 ανοσολογική απόκριση που με την σειρά της ωθεί τα CD8⁺ κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα να θανατώσουν τα προσβεβλημένα κύτταρα (130). Τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα όταν ενεργοποιηθούν παράγουν αυξημένες ποσότητες TNF-α. Τα NK κύτταρα και τα T-λεμφοκύτταρα (CD4⁺ και CD8⁺) όταν ενεργοποιηθούν παράγουν αυξημένες ποσότητες INF-γ που δρώντας συνεργικά με τον TNF-α, ενεργοποιούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα καθώς και τα άλλα προσβεβλημένα από ρικέτσιες κύτταρα να σκοτώσουν τις ενδοκυττάρειες ρικέτσιες (εικόνα 15). Όμως η κυτταροτοξική δράση των CD8⁺ T λεμφοκυττάρων έναντι των προσβεβλημένων ενδοθηλιακών κυττάρων και μακροφάγων φαίνεται να διαδραματίζει ένα σημαντικότερο ρόλο στον περιορισμό της λοίμωξης από ότι η παραγωγή από αυτά INF-γ (137).

Η ιστοπαθολογική ανάλυση σε βιοψίες δέρματος ασθενών και σε αυτοψίες θανόντων από ρικετσίωση δείχνει περιαγγειακή διήθηση από CD4⁺ και CD8⁺ λεμφοκύτταρα καθώς και από μονοκύτταρα – μακροφάγα στις προσβεβλημένες από ρικέτσιες

περιοχές του ενδοθηλίου. Τα παραπάνω κύτταρα παίζουν ρόλο στον καθαρισμό του ενδοθηλίου από τις ρικέτσιες, είτε μέσω την ενεργοποίησης των ρικετσιοκτόνων μηχανισμών των ενδοθηλιακών κυττάρων, είτε μέσω περιορισμού (απόπτωσης) των προσβεβλημένων ενδοθηλιακών κυττάρων από τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα (CTL).



Εικόνα 15. Επίκτητη ανοσία - κυτταρική ανοσολογική απόκριση (Από Immunopaedia.org)

2. Χυμική ανοσία

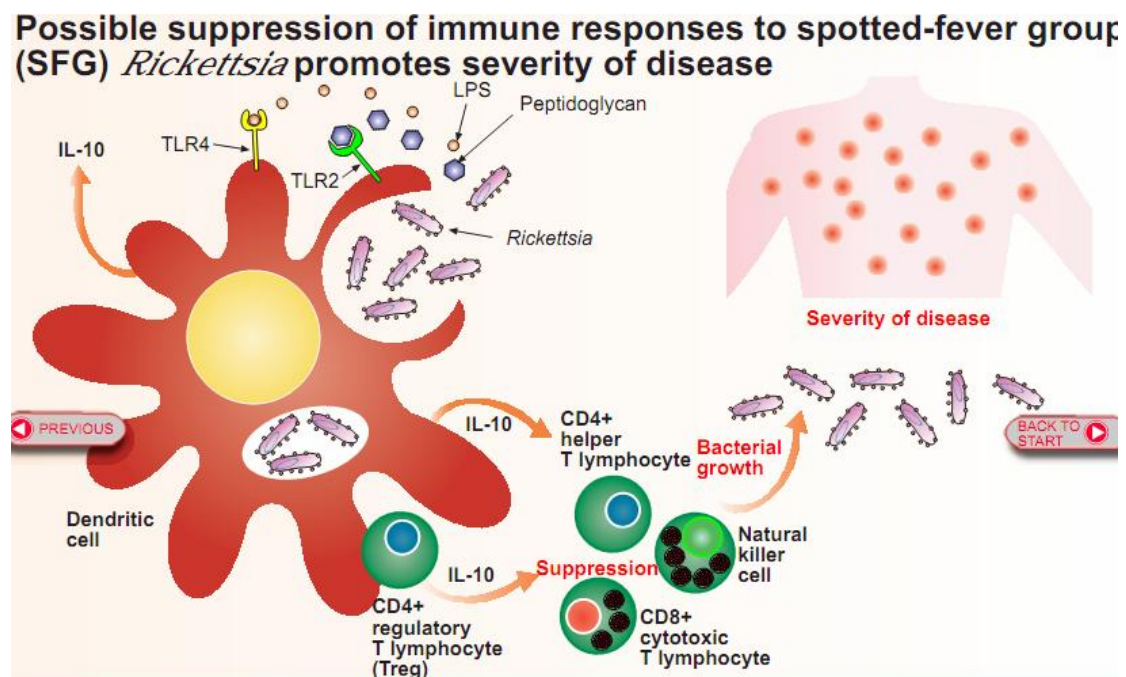
Η παρουσία αντισωμάτων έναντι των rOmpA και rOmpB αντιγόνων της κυτταρικής επιφάνειας της *R. conorii* έχει αποδειχτεί ότι προστατεύει τα ποντίκια από θανατηφόρα λοίμωξη, γεγονός που δεν συμβαίνει με τα αντισώματα έναντι του λιποπολυσακχαρίτη (138). Οι οψωνοποιημένες ρικέτσιες προσλαμβάνονται ταχύτερα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα και αποτελούν ισχυρούς ενεργοποιητές της φυσικής ανοσίας. Τα πολυκλωνικά αντισώματα έναντι της *R. conorii* και τα μονοκλωνικά έναντι της rOmpB βρέθηκε ότι εμποδίζουν την απελευθέρωση των ρικετσιών από το φαγόσωμα των ενδοθηλιακών κυττάρων και των μακροφάγων με αποτέλεσμα ακολούθως να καταστρέφονται μέσα στο φαγολυσόσωμα με την δράση νιτρικού οξέος και ενεργών ριζών οξυγόνου καθώς και μέσω της διαιτητικής στέρησης της L-τρυπτοφάνης (138, 139). Τα οψωνοποιημένα βακτηρίδια ανιχνεύονται επίσης από φαγοκύτταρα και NK κύτταρα τα οποία εκφράζουν Fc υποδοχείς για IgG. Τα αντισώματα IgG και IgM μπορούν να ενεργοποιήσουν την κλασσική οδό του συμπληρώματος.

Τα αντισώματα έναντι ειδικών επιτόπων των rOmpA και rOmpB προστατεύουν από επαναλοίμωξη, όμως δεν έχουν κάποιο ρόλο κλειδί κατά την πρωτολοίμωξη.

Η χυμική ανοσία έναντι των ρικετσιών δεν παρουσιάζει διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ των ρικετσιών της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών και αυτών της ομάδας του τύφου. Όμως η κυτταρική ανοσία μέσω των T λεμφοκυττάρων παρουσιάζει διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ των παραπάνω ομάδων (140).

1.8.3 Ρυθμιστικοί μηχανισμοί της ανοσολογικής απάντησης

Σε ορισμένες περιπτώσεις η λοίμωξη από ρικέτσιες έχει ως αποτέλεσμα σοβαρή νόσο ή ακόμα και θάνατο. Θεωρείται ότι αυτό προκαλείται από έλλειψη ισορροπίας μεταξύ της προφλεγμονώδους ανταπόκρισης που απομακρύνει τις ρικέτσιες και της αντιφλεγμονώδους ανταπόκρισης η οποία περιορίζει την ιστική βλάβη που προκαλούν οι ανοσολογικοί μηχανισμοί. Η καταστολή της κυτταρικής ανοσίας γίνεται μέσω της παραγωγής IL-10 από τα δενδριτικά και τα CD4+ ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα (Treg). Υπερβολική διέγερση των TLR4 και TLR2 υποδοχέων των δενδριτικών κυττάρων από τον LPS και την πεπτιδογλυκάνη αντίστοιχα των ρικετσιών μπορεί να οδηγήσει σε στροφή από την παραγωγή της προφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-12 στην παραγωγή της αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-10. Η IL-10 διεγείρει τα Treg λεμφοκύτταρα και καταστέλλει τα Th1 λεμφοκύτταρα. Η ανεξέλεγκτη ανάπτυξη των ρικετσιών που ακολουθεί, οδηγεί σε δυσμενή έκβαση της νόσου (141) (εικόνα16). Έχουν βρεθεί υψηλά επίπεδα IL-10 στον ορό ποντικών μολυσμένων με *R. conorii*, κατά την 10^η ημέρα της λοίμωξης, αλλά όχι κατά την 5^η ή την 15^η. Κατά την 10^η ημέρα η λοίμωξη είναι πλέον καλά ελεγχόμενη και η τυχόν συνεχιζόμενη ενεργοποίηση των ανοσολογικών μηχανισμών θα είχε βλαπτική επίδραση.



Εικόνα 16. Καταστολή της ανοσολογικής απόκρισης (Από Immunopaedia.org)

1.9 Ανταπόκριση οξείας φάσης

Η ανταπόκριση οξείας φάσης (Acute Phase Reaction - APR) είναι η αντίδραση του οργανισμού στην ιστική βλάβη και στην λοίμωξη. Μελετήθηκαν στον ορό ασθενών με ΜΚΠ κάποιες από τις παραμέτρους της APR και βρέθηκε ότι παρουσίαζαν σημαντική αύξηση των INF- γ , IL-6, TNF α , και IL-10, ενώ οι IL-1 και IL-8 ήταν μη ανιχνεύσιμες. Οι C3, C4, CRP, factor B αυξάνονταν κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες και ακολούθως επέστρεφαν στα φυσιολογικά επίπεδα. Το ινωδογόνο ήταν αυξημένο μόνο κατά την πρώτη εβδομάδα (142). Σε ασθενή στην Ελλάδα με θανατηφόρο ΜΚΠ ο TNF α στον ορό του ήταν μη ανιχνεύσιμος (143).

1.10 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η αυξημένη διαπερατότητα που παρουσιάζουν τα μικρά αγγεία οδηγεί σε οίδημα, υποογκαιμία και υπόταση και σε σοβαρές περιπτώσεις υποογκαιμικό shock (144). Εμφανίζεται έτσι αρχικά προνεφρική αζωθαιμία και αν η υποογκαιμία δεν αντιμετωπιστεί με επαρκή χορήγηση υγρών μπορεί να οδηγήσει σε οξεία σωληναριακή νέκρωση των νεφρών και ανουρία. Η υπονατριαιμία που συχνά παρατηρείται είναι αποτέλεσμα της έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης λόγω της υποογκαιμίας. Η παρατηρούμενη υποαλβουμιναιμία οφείλεται σε διαφυγή λευκωματίνης στον περιαγγειακό χώρο λόγω αυξημένης διαπερατότητας του ενδοθηλίου. Στους πνεύμονες οι βλάβες στην μικροκυκλοφορία μπορεί να οδηγήσουν στην εικόνα μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος. Στην καρδιά μπορεί να εμφανιστούν διαταραχές της αγωγής λόγω ισχαιμίας στο σύστημα αγωγής ή λόγω μυοκαρδίτιδας.

Στο ήπαρ παρατηρούνται εστιακές αγγειακές βλάβες στα πυλαία διαστήματα, στις οποίες είναι παρούσες ρικέτσες. Εστιακές νεκρώσεις ηπατοκυττάρων οδηγούν σε ήπια αύξηση των τρανσαμινασών, όμως ηπατική ανεπάρκεια δεν παρατηρείται. Στις σοβαρότερες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθούν εκδηλώσεις από προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος, κυρίως λόγω αγγειογενούς εγκεφαλικού οιδήματος, όπως διανοητική σύγχυση, κώμα, αταξία, αφασία, ημιπληγία, παραλύσεις κρανιακών νεύρων, σπασμοί. Η τυχόν σοβαρή προσβολή του ενδοθηλίου των αγγείων του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως και του ενδοθηλίου πνευμόνων επιβαρύνουν πολύ την πρόγνωση (145).

Πιθανόν να παρατηρηθεί αιματοουρία που σχετίζεται με προσβολή των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων του σπειράματος ή με αιμορραγία των βλεννογόνων του ουροποιητικού (146).

Οι παρατηρούμενες θρομβοπενία και λευκοπενία οφείλονται στην σύνδεση των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων αντίστοιχα στα σημεία του προσβεβλημένου ενδοθηλίου και την απομάκρυνσή τους από την κυκλοφορία.

1.11 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η πρωιμότερη μεταβολή που παρουσιάζεται στους ιστούς των πασχόντων από ρικετσίωση είναι η αγγειοδιαστολή. Ακολούθως αυξάνει η διαπερατότητα των αγγείων με αποτέλεσμα την εμφάνιση περιαγγειακού οιδήματος και την συσσώρευση CD4 και CD8 T- λεμφοκυττάρων και μακροφάγων περιαγγειακά. Η εικόνα που προκύπτει από την βλάβη του ενδοθηλίου, την αυξημένη διαπερατότητά του και την λεμφοϊστικοκυτταρική περιαγγειακή διήθηση χαρακτηρίζεται ως αγγειίτις και είναι γενικευμένη και πολυεστιακή. Αφορά κυρίως τα τριχοειδή και τα φλεβίδια. Οι περιοχές στις οποίες υπάρχουν εστιακές βλάβες ταυτίζονται με αυτές στις οποίες ανευρίσκονται ρικέτσιες. Αυτή η λεμφοϊστικοκυτταρική αγγειίτιδα παρατηρείται στα περισσότερα όργανα όπως δέρμα, νεφρά, πνεύμονες, καρδιά, εγκέφαλο, γαστρεντερική οδό, πάγκρεας, χοληδόχο κύστη, όρχεις κ.α. (147). Σε βιοψίες που έχουν γίνει σε ζώα νωρίς μετά τον ενοφθαλμισμό τους με ρικέτσιες, έχει βρεθεί ότι αρχικά, πριν την 3^η ημέρα, υπάρχει περιαγγειακή διήθηση με πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα που ακολουθείται μετά την 3^η ημέρα με διήθηση από λεμφοκύτταρα. Στους ανθρώπους οι βιοψίες κατά κανόνα εκτελούνται μετά την 4^η ημέρα και δείχνουν διήθηση από λεμφοκύτταρα (148).

Θρόμβοι ινικής- αιμοπεταλίων κατά κανόνα απουσιάζουν και παρατηρούνται μόνο σε περιοχές σοβαρής αγγειακής βλάβης, χωρίς όμως κατά κανόνα να αποφράσσουν τον αυλό και να προκαλούν ισχαιμική νέκρωση (99). Έμφρακτα στους ιστούς παρατηρούνται σπάνια, έχουν αναφερθεί όμως σε ορισμένους ασθενείς με βαριά κλινική εικόνα, όπως για παράδειγμα γάγγραινα δέρματος σε ασθενείς με λοίμωξη από *R. rickettsii*. Γενικευμένη ενεργοποίηση των μηχανισμών πήξης δεν παρατηρείται και έτσι η εικόνα της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης σπανίζει.

Στα νεφρά μπορεί να παρουσιαστεί εικόνα οξείας σωληναριακής νέκρωσης ως συνέπεια υποογκαιμικού shock, ή πολυεστιακή περιαγγειακή διάμεση νεφρίτις.

Στους πνεύμονες ασθενών που πέθαναν από Κηλιδώδη Πυρετό των Βραχωδών Ορέων (ΚΠΒΟ) βρέθηκαν τα παρακάτω: διάχυτη, διάμεση διήθηση από μονοπύρρηνα (λεμφοκύτταρα και μακροφάγα), πνευμονικό οίδημα, ενδοκυψελιδική αιμορραγία και αγγειίτιδα μικρών φλεβιδίων και αρτηριολίων (149, 150, 151). Στον εγκεφαλικό ιστό ανευρίσκονται ρικέτσιες στο ενδοθήλιο της μικροκυκλοφορίας, περιαγγειακή διήθηση από μονοπύρρηνα κύτταρα και οίδημα παρεγχύματος. Η χαρακτηριστική βλάβη είναι το glial or typhus nodule που δημιουργείται όταν τα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα διηθούν το υποενδοθήλιο και το νευροπίλημα, όμως αυτή η βλάβη δεν είναι ειδική μόνο για τις ρικέτσιες (152).

Στο μυοκάρδιο παρατηρούνται πυκνές διηθήσεις από μονοπύρρηνα κύτταρα γύρω από τριχοειδή, φλεβίδια και αρτηρίδια και οίδημα του μυοκαρδίου. Παρατηρούνται μόνο λίγα σημεία ινδοειδούς νέκρωσης του μυοκαρδίου (153, 154).

Στο ήπαρ στον ΚΠΒΟ το κύριο εύρημα είναι η φλεγμονώδης διήθηση των πυλαίων διαστημάτων κυρίως με μονοπύρρηνα κύτταρα και πολυμορφοπύρρηνα, ενώ η ηπατοκυτταρική νέκρωση δεν αποτελεί χαρακτηριστικό εύρημα (155). Στον ενδημικό τύπο έχουν παρατηρηθεί διηθήσεις των ηπατικών κολποειδών τριχοειδών από

πολυμορφοπύρρηνα, ενδοηπατική χολόσταση, ποικίλου βαθμού διηθήσεις με πολυμορφοπύρρηνα ή λεμφοκύτταρα των πυλαίων διαστημάτων και των περιοχών των κεντρικών φλεβών, οίδημα των ηπατοκυττάρων, περιορισμένης έκτασης ηπατοκυτταρική νέκρωση και ενδείξεις ταχείας αποκατάστασης των βλαβών των ηπατοκυττάρων (αυξημένος αριθμός μιτώσεων) (156,157, 158).

Στο δέρμα, στο σημείο ενοφθαλμισμού ρικετσιών της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών μέσω δήγματος κυρίως κροτώνων, δημιουργείται σε ορισμένες περιπτώσεις νεκρωτική εσχάρα ενοφθαλμισμού (*tache noire* – μαύρη κηλίδα). Ιστολογικά παρατηρείται νέκρωση της επιδερμίδας και της εξωτερικής στοιβάδας του δέρματος, οίδημα του δέρματος εντοπιζόμενο στην θηλώδη στοιβάδα του και περιαγγειακά στις βαθύτερες στοιβάδες του και βλάβες στα μικρά αγγεία όπως οίδημα του ενδοθηλίου, περιαγγειακό οίδημα και φλεγμονή με παρουσία κυρίως μικρών λεμφοκυττάρων και μεγάλων μονοπυρήνων - μακροφάγων, ενώ η παρουσία θρόμβων δεν είναι κύριο χαρακτηριστικό και ανευρίσκεται συνήθως σε μικρό αριθμό αγγείων (159, 160). Στις εσχάρες ενοφθαλμισμού σε λοίμωξη από *R. africa* παρατηρείται μεγαλύτερος αριθμός πολυμορφοπυρήνων περιαγγειακά, από αυτόν που παρατηρείται στις εσχάρες μετά από λοίμωξη από *R. conorii* (161).

Σε βιοψίες δέρματος ασθενών με ΚΠΒΟ ανευρίσκεται σε όλους εικόνα λεμφοϊστικοκυτταρικής αγγειίτιδας των τριχοειδών και των μετατριχοειδών φλεβιδίων, όμως μετά την εμφάνιση πετεχειώδους ή πορφυρικού εξανθήματος κατά την 4-6^η ημέρα της νόσου, παρατηρείται επίσης εικόνα λευκοκυττοκλαστικής αγγειίτιδας με νέκρωση του ενδοθηλίου, νέκρωση του αγγειακού τοιχώματος, και σχηματισμό θρόμβων ινικής (162).

2 ΑΡΘΡΟΠΟΔΑ ΚΑΙ ΡΙΚΕΤΣΙΕΣ

Οι κρότωσης σχετίζονται με τις περισσότερες ρικέτσιες της ΟΚΠ καθώς και με την *R. canadensis*, οι ψείρες με την *R. prowazekii*, οι ψύλλοι με την *R. typhi* και την *R. felis*, τα ακάρεα με την *R. akari*. Τα τελευταία χρόνια έχει διαπιστωθεί ότι ένας μεγάλος αριθμός μη αιματοφάγων αρθροπόδων σχετίζονται με ρικέτσιες όπως πασχαλίτσα (Ladybird beetle), αφίδες, μύγιες, σκαθάρια, ψείρες των χαρτικών κ.α. Αυτά τα αρθρόποδα δεν τσιμπούν ούτε τρέφονται σε σπονδυλωτά και οι ρικέτσιες που φέρουν δεν μεταδίδονται οριζόντια, αλλά μόνο κάθετα και θεωρούνται ενδοσυμβιωτικά.

2.1 Κρότωσης

Οι βασικές γνώσεις του κύκλου ζωής και της συμπεριφοράς των κροτώνων βοηθά στην κατανόηση των κροτωνομεταδιδόμενων νοσημάτων. Οι κρότωσης και τα ακάρεα (mites) είναι αρθρόποδα που ανήκουν στην τάξη των αραχνιδών “*Arachnida*”, και στην υποτάξη των “*Acari*”. Τα “*Acari*” έχουν 4 στάδια ανάπτυξης: αυγό, προνύμφη (larvae), νύμφη (nymph) και ενήλικο άτομο (adult) (εικόνα 18). Οι προνύμφες έχουν 6 πόδια, ενώ οι νύμφες και τα ενήλικα άτομα έχουν 8 πόδια. Υπάρχουν περίπου 45.000 είδη mites και 899 είδη κροτώνων (163).

Οι κρότωσης είναι αιματοφάγα αρθρόποδα τα οποία παρασιτούν και απομυζούν αίμα από κάθε είδους σπονδυλωτά όπως θηλαστικά, πτηνά και ερπετά, έχουν παγκόσμια εξάπλωση, μπορούν δε να μεταδώσουν μια μεγάλη ποικιλία παθογόνων στους ξενιστές τους όπως ιούς, βακτήρια – συμπεριλαμβανομένων των ρικετσιών - και πρωτόζωα. Μπορούν επίσης να προκαλέσουν τοξικά φαινόμενα όπως παράλυση καθώς και αλλεργικές αντιδράσεις.

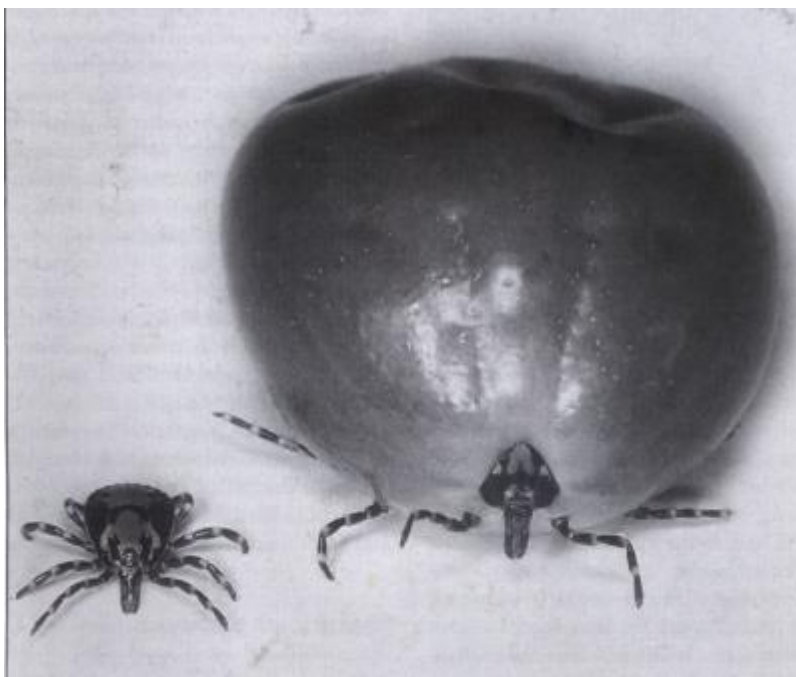
Οι κρότωσης ανήκουν σε 3 οικογένειες: των σκληρών κροτώνων (*Ixodidae*), των μαλακών κροτώνων (*Argasidae*) και των *Nudtalliellidae* με ένα μόνο είδος. Οι δύο πρώτες οικογένειες έχουν ιατρική σημασία. Με ρικετσιώσεις σχετίζονται οι σκληροί κρότωσης.

Κάποια είδη κροτώνων παρασιτούν σε ένα μόνο είδος ή σε περιορισμένο αριθμό ειδών σπονδυλωτών ενώ άλλα είδη δεν παρουσιάζουν τέτοια προτίμηση. Επιπλέον ανάλογα με το στάδιο της ανάπτυξής τους (μη ώριμα ή ώριμα άτομα) μπορεί να προτιμούν διαφορετικά είδη ζώων. Για παράδειγμα οι ανώριμοι κρότωσης *Hyalomma* παρασιτούν σε μικρά σπονδυλωτά όπως κουνέλια και πουλιά, ενώ οι ώριμοι σε μεγάλα θηλαστικά.

Διαφορετικά είδη κροτώνων δείχνουν ιδιαίτερη προτίμηση σε διαφορετικά μέρη του σώματος των ζώων ξενιστών τους. Έτσι οι κρότωσης *Hyalomma* προτιμούν το πίσω μέρος του σώματος των ζώων και ιδιαίτερα τους μαστούς και τις βουβωνικές περιοχές, οι ενήλικες *Rh. bursa* την περιπρωκτική περιοχή, οι *Rh. turanicus* τα αυτιά των αιγών και των προβάτων, οι *Ixodes ricinus* τις βουβωνικές περιοχές και τις μασχάλες, οι *Ha. sulcata* το πίσω μέρος του σώματος και τον λαιμό. Η εποχή που παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα διαφέρει στα διάφορα είδη όπως διαφέρει και στα διαφορετικά στάδια ανάπτυξης του ίδιου είδους.

Άλλα είδη κροτώνων αναζητούν τους ξενιστές τους με μέθοδο του «κυνηγού» και με ενεργό αναζήτηση του ξενιστή, ενώ άλλα είδη εφαρμόζουν την μέθοδο της «ενέδρας» παραμένοντας ακίνητοι σε κάποια σημεία μέχρι να έρθει δίπλα τους κάποιο σπονδυλωτό. Διαθέτουν όργανα τα οποία αντιλαμβάνονται διάφορα ερεθίσματα που εκπέμπουν οι ξενιστές τους. Τέτοια ερεθίσματα είναι το CO₂ που αποβάλλεται από τα σπονδυλωτά, η οσμή και η θερμοκρασία του σώματός τους, οι δονήσεις από την κίνησή τους καθώς και οι οπτικές ενδείξεις. Η αναζήτηση (questing) είναι μια μέθοδος όπου οι κρότωναες κινούν το μπροστινό ζευγάρι των ποδιών τους προς την κατεύθυνση ενός ερεθίσματος.

Όταν εντοπίσουν ένα ξενιστή, περπατούν πάνω του και βρίσκουν ένα κατάλληλο σημείο στο οποίο προσδένονται πολύ σταθερά. Το δήγμα είναι συνήθως ανώδυνο και έτσι δεν γίνονται αντιληπτοί από τους ξενιστές τους. Ακολουθεί η απομύζηση αίματος. Οι σκληροί κρότωναες σιτίζονται μόνο μια φορά σε κάθε στάδιο της ανάπτυξής τους και η διάρκεια του γεύματός τους είναι αρκετές μέρες, σχετίζεται δε με το στάδιο της ανάπτυξής τους. Στους ενήλικους θηλυκούς κρότωναες η μάζα του σώματός τους μπορεί να αυξηθεί έως και 200 φορές μετά την ολοκλήρωση του γεύματός (εικόνα 17). Αντιθέτως οι μαλακοί κρότωναες σιτίζονται πολλές φορές σε κάθε στάδιο ανάπτυξής τους, στον ίδιο ή σε διαφορετικούς ξενιστές και το κάθε γεύμα τους διαρκεί 1-2 ώρες.



Εικόνα 17. Κρότωναες πριν και μετά το γεύμα (Jongejan F., Biology-blog.com)

Ο κύκλος ζωής των σκληρών κροτώνων μπορεί να περιλαμβάνει:

α) 3 διαφορετικούς ξενιστές, ένα για κάθε στάδιο ανάπτυξης. Σε αυτήν την περίπτωση οι προνύμφες και οι νύμφες μετά το γεύμα τους πέφτουν στο έδαφος όπου εκδύονται στο επόμενο στάδιο και ακολούθως αναζητούν τον επόμενο ξενιστή.

β) 2 ξενιστές: η προνύμφη μετά το γεύμα της παραμένει πάνω στο ξενιστή όπου και εκδύεται στο στάδιο της νύμφης, ακολούθως ως νύμφη λαμβάνει το επόμενο γεύμα της στον ίδιο ξενιστή και μετά πέφτει στο έδαφος όπου εκδύεται σε ενήλικο άτομο το οποίο μετά αναζητά ένα δεύτερο ξενιστή.

γ) 1 μόνο ξενιστή: ο κρότωνας παραμένει και τρέφεται από τον ίδιο ξενιστή σε όλα τα στάδια της ανάπτυξής τους.

Τα ενήλικα θηλυκά ζευγαρώνουν με ενήλικα αρσενικά κατά την διάρκεια του γεύματος τους. Όταν ολοκληρωθεί το γεύμα τους πέφτουν στο έδαφος όπου σε κατάλληλα σημεία γεννούν εκατοντάδες έως χιλιάδες αυγά σε μια κολλώδη μάζα. Τα αυγά εκκολάπτονται σε 10-20 ημέρες, οι προνύμφες όμως παραμένουν ανενεργές έως ότου σκληρύνει το δέρμα τους. Ακολούθως σκαρφαλώνουν πάνω στην βλάστηση αναζητώντας τον ξενιστή τους που συνήθως είναι μικρά θηλαστικά ή πτηνά. Η διάρκεια του γεύματός τους είναι 4-6 ημέρες. Εκδύονται σε νύμφες μετά από 2-3 εβδομάδες οι οποίες επίσης αναζητούν μικρά θηλαστικά ή πτηνά στα οποία τρέφονται για μια εβδομάδα περίπου. Η έκδυση σε ενήλικα άτομα απαιτεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Ακολούθως τα ενήλικα θηλυκά λαμβάνουν το γεύμα τους σε ένα ξενιστή για αρκετές ημέρες, ο οποίος κατά κανόνα είναι ένα μεγαλύτερο θηλαστικό και μετά την παραγωγή των αυγών τους πεθαίνουν, ενώ τα αρσενικά παραμένουν πάνω στον ξενιστή τους για μακρύ χρονικό διάστημα κατά το οποίο ζευγαρώνουν με πολλά θηλυκά.

Οι μαλακοί κρότωνες δεν έχουν μόνο ένα στάδιο νύμφης, αλλά πολλαπλά. Γεννούν λίγες εκατοντάδες αυγά. Αντέχουν στην νηστεία περισσότερο από τους σκληρούς κρότωνες και έτσι μπορούν να έχουν μεγαλύτερη διάρκεια ζωής.

Κατά την διάρκεια του γεύματός τους οι κρότωνες εκκρίνουν σίελο από τους σιελογόνους αδένες τους μέσα στο σημείο του δήγματος που περιέχει αντιπηκτικούς, αναλγητικούς και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες ώστε να μη γίνεται αισθητό το δήγμα και συνεπώς η παρουσία του κρότωνα από τον ξενιστή. Μέσα στην σίελο υπάρχει και μια συγκολλητική ουσία η οποία βοηθά στη στερεή σύνδεση του κρότωνα με το δέρμα του ξενιστή. Επίσης μέσα την σίελο μπορεί να υπάρχουν λοιμογόνοι παράγοντες, όπως ρικέτσιες. Η σίελος περιέχει ουσίες που δεσμεύουν κυτοκίνες γεγονός που μπορεί να προάγει την μετάδοση παθογόνων (164). Οι σιελογόνοι αδένες των κροτώνων επιπλέον αποτελούν τα όργανα ωσμορρύθμισης κατά τις μακρές περιόδους όπου δεν παρασιτούν σε κάποιο ξενιστή αλλά και κατά τα διαστήματα που τρέφονται με αίμα από τους ξενιστές τους. Έτσι το υγροσκοπικό υγρό που παράγεται από τους σιελογόνους αδένες κατά την διάρκεια της νηστείας απορροφά τους υδρατμούς από τον ατμοσφαιρικό αέρα και έτσι προσλαμβάνουν νερό και δεν αφυδατώνονται. Αντίθετα κατά την διάρκεια του γεύματός τους μπορούν να επιστρέψουν μέσω της σιέλου το 70% των υγρών και των ηλεκτρολυτών που λαμβάνουν με το γεύμα τους πίσω εντός του σημείου του δήγματος (165).

Η διάρκεια ζωής των σκληρών κροτώνων εξαρτάται από διάφορες συνθήκες όπως οι κλιματολογικές και η δυνατότητα ανεύρεσης ή μη ξενιστή. Έτσι στις τροπικές περιοχές συμπληρώνουν τον κύκλο της ζωής σε διάστημα μικρότερο του έτους ενώ σε ψυχρά κλίματα επιβιώνουν για περισσότερο από 3 έτη παραμένοντας για μεγάλο διάστημα αδρανείς. Διαφορετικά είδη κροτώνων είναι προσαρμοσμένα σε

διαφορετικά οικολογικά περιβάλλοντα με διαφορετική θερμοκρασία, υγρασία, ύψος βροχοπτώσεων, χιονοπτώσεις. Έτσι άλλοι είναι ενεργοί στην αναζήτηση των ξενιστών τους κατά την διάρκεια των θερμότερων μηνών του έτους, ενώ άλλοι κατά την διάρκεια των ψυχρότερων μηνών. Αυτό έχει ως συνέπεια να διαφέρει και η εποχιακή κατανομή των νοσημάτων τα οποία μεταδίδουν.

Έχει αποδειχθεί ότι ορισμένα είδη κροτώνων που παρασιτούν σπάνια στον άνθρωπο όπως ο *Rhipicephalus sanguineus*, όταν παραμείνουν σε ένα περιβάλλον με αυξημένη θερμοκρασία παρουσιάζουν πιο επιθετική συμπεριφορά και αυξημένη τάση προσκόλλησης (attachment) έναντι ζώων και ανθρώπων, γεγονός που αποτελεί ένδειξη ότι οι κλιματικές αλλαγές με την αύξηση της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος που συνεπάγονται, μπορούν να αυξήσουν τα δήγματα κροτώνων στους ανθρώπους και επομένως την συχνότητα των κροτωνομεταδιδόμενων νοσημάτων (166, 167).

Οι κρότωνες δεν μπορούν να διανύσουν μόνοι τους μεγάλες αποστάσεις. Μπορούν όμως να μεταφερθούν από τους ξενιστές στους οποίους παρασιτούν. Έτσι ο καφέ κρότωνας του σκύλου *Rh. sanguineus* μεταφερόμενος με σκύλους έχει πλέον παγκόσμια εξάπλωση, ενώ κρότωνες που παρασιτούν σε αποδημητικά πτηνά παρουσιάζουν εξάπλωση που ταυτίζεται με τις μεταναστευτικές τους οδούς (168, 169, 170). Άγρια πουλιά στην Πορτογαλία βρέθηκε να παρασιτώνονται από πολλά είδη κροτώνων, μεταξύ δε αυτών από *Hyalomma sp.*, *Rh. sanguineus*, *Rh. turanicus* (168).

Τα σημαντικότερα γένη σκληρών κροτώνων είναι τα παρακάτω: *Amblyomma*, *Aponoma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Ixodes*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus*.

Σε μελέτη στην Β. Ελλάδα (Μακεδονία) έχουν βρεθεί σε κατοικίδια ζώα (σκύλους, αγελάδες, πρόβατα, αίγες) τα παρακάτω είδη κροτώνων: *Rh. sanguineus*, *Rh. turanicus*, *Rh. bursa*, *Hyalomma marginatum*, *Hy. anatolicum excavatum*, *Hy. dertitum*, *Ixodes ricinus*, *I. gibbosus*, *I. exagonus*, *Haemaphysalis inermis*, *Ha. sulcata*, *Ha. punctata*, *Ha. parva*, *Dermacentor marginatus*, *Rh. (boophilus) annulatus*, *Amblyomma variegatum*. Οι ενήλικες *Rh. sanguineus* σε αυτή την μελέτη βρέθηκε ότι εμφανίζουν δραστηριότητα από Απρίλιο έως Σεπτέμβριο, κυρίως όμως από Απρίλιο έως Ιούνιο, οι ενήλικες *Rh. turanicus* από Απρίλιο έως Ιούλιο, οι *Hyalomma anatolicum excavatum* όλο το έτος αλλά κυρίως Μάιο έως Σεπτέμβριο και οι *Haemaphysalis* από Σεπτέμβριο έως Δεκέμβριο. Οι *Rh. sanguineus* παρασιτούσαν σχεδόν κατά αποκλειστικότητα σε σκυλιά, οι *Rh. turanicus* σε αγελάδες, αίγες, πρόβατα, σκυλιά, οι *Hy. anatolicum excavatum* κυρίως σε αγελάδες και δευτερευόντως σε πρόβατα και αίγες (171, 172).

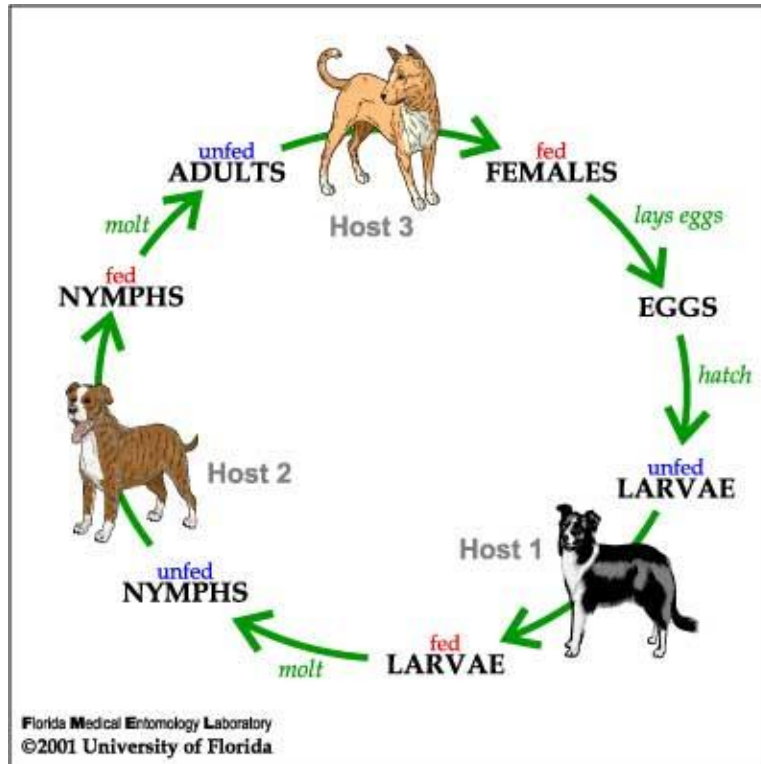
2.1.1 *Rhipicephalus sanguineus*

Ο *Rhipicephalus sanguineus*, ο καφέ κρότωνας του σκύλου (εικόνα 18), είναι ο πιο διαδεδομένος κρότωνας παγκοσμίως και παρασιτεί τον σκύλο, σπανιότερα άλλους ξενιστές και πολύ σπάνια τον άνθρωπο. Είναι καλά προσαρμοσμένος στο περιβάλλον της ανθρώπινης κατοικίας, βρίσκεται μέσα και έξω από τα σπίτια, σε αστικές και αγροτικές περιοχές. Μεταξύ των άλλων λοιμωδών παραγόντων που μπορεί να μεταδώσει στους ξενιστές του είναι και η *Rickettsia conorii*. Είναι ένας κρότωνας που στο περιβάλλον μιας κατοικίας όπου η θερμοκρασία είναι σχεδόν σταθερή, μπορεί

να είναι ενεργός καθ'όλη την διάρκεια του έτους και να ολοκληρώσει έως και 4 γενιές μέσα σε ένα έτος. Στον κύκλο της ζωής του προσβάλλει τρεις διαφορετικούς ξενιστές που ανήκουν στο ίδιο είδος (σκύλος) (εικόνα 19). Τα ενήλικα άτομα εντοπίζονται κυρίως στο κεφάλι, αυτιά και λαιμό των σκύλων, ενώ τα ανώριμα κυρίως στην κοιλιά, τα πλευρά, τους γλουτούς και τα πίσω πόδια (173). Σε πρόσφατη μελέτη σε σκύλους στην Ιταλία διάρκειας 1 έτους βρέθηκε ότι παρασιτούνταν αποκλειστικά από *Rh. sanguineus* καθ'όλη την διάρκεια του έτους, ότι ο αριθμός των ενήλικων κροτώνων αυξανόταν από Ιούλιο έως Αύγουστο, ενώ των ανώριμων από τον Ιούλιο με κορύφωση τον Σεπτέμβριο και ο κύκλος ζωής των κροτώνων είχε διάρκεια στην συγκεκριμένη περιοχή 1 έτος (174). Σε παλαιότερη μελέτη στην Γαλλία οι ενήλικες κρότωνες παρουσίαζαν αυξημένη δραστηριότητα την άνοιξη (Μάρτιο έως Μάιο) ενώ τα ανώριμα άτομα τον Ιούλιο και τον Αύγουστο και λιγότερο τον Σεπτέμβριο, μήνες κατά τους οποίους εμφανιζόταν και τα περισσότερα κρούσματα ΜΚΠ στην συγκεκριμένη περιοχή. Γι' αυτό το λόγο ο ΜΚΠ σχετίστηκε κυρίως με δήγματα κροτώνων *Rh. sanguineus* ανώριμων σταδίων (175).



Εικόνα 18. *Rh sanguineus* προνόμφη, νόμφη, ενήλικο αρσενικό, ενήλικο θηλυκό (Newman 2001)



Εικόνα 19. Κύκλος ζωής *Rh. sanguineus*. (Newman 2001)

2.1.2 Rhipicephalus turanicus

Είναι κρότωνας τριών ξενιστών. Τα ώριμα άτομα παρασιτούν σε πρόβατα, κατσίκες, αγελάδες, καμήλες, σκυλιά και μεγάλα πουλιά που τρέφονται στο έδαφος, ενώ τα ανώριμα σε λαγούς, σκαντζόχοιρους και μικρά τρωκτικά. Τα ώριμα άτομα εντοπίζονται κυρίως στα αυτιά των ζώων. Ενδημεί σε Μεσογειακές, στεππώδεις και ερημικές περιοχές. Η κατανομή του είναι σε Γαλλία, Ιταλία, Ισπανία, Ελλάδα, Αλγερία, Μαρόκο, Τυνησία, Ανατολική Αφρική, Σαουδική Αραβία, Ρωσία, Ινδία, Πακιστάν, Κίνα. Στην Σαουδική Αραβία οι ενήλικες παρουσιάζουν δραστηριότητα σε όλη την διάρκεια του έτους (177, 178). Στο Μαρόκο τα ενήλικα άτομα παρασιτούν τα πρόβατα του θερμότερους μήνες με κορύφωση Απρίλιο - Μάιο και Αύγουστο, ενώ δεν παρατηρείται παρασιτισμός από Νοέμβριο έως Φεβρουάριο (179).

Στην Β. Ελλάδα οι ώριμοι *Rh. turanicus* παρουσιάζουν δραστηριότητα από Απρίλιο έως Ιούλιο, και παρόμοια στην Γαλλία από Μάρτιο έως Ιούνιο (175).

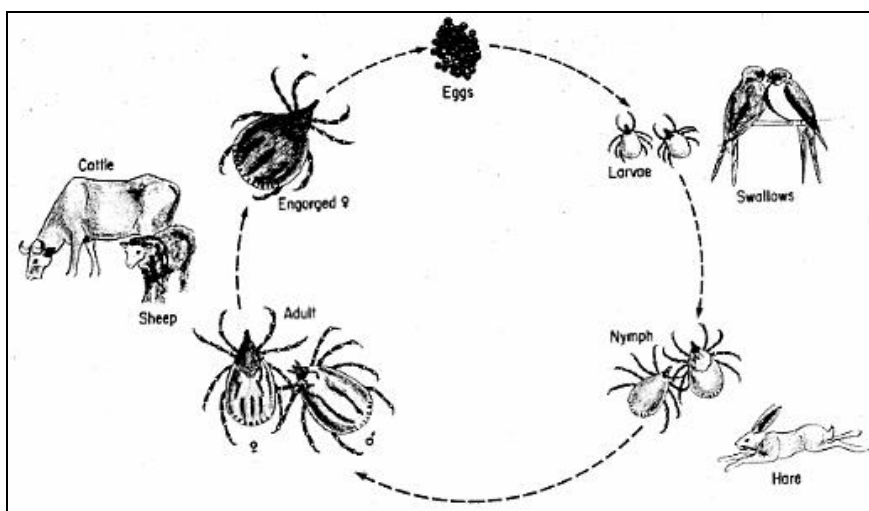
2.1.3 Hyalomma anatolicum excavatum

Ο κύκλος της ζωής του *Hyalomma anatolicum excavatum* (εικόνα 20) περιλαμβάνει δύο ή τρεις ξενιστές. Στα ανώριμα στάδια (προνύμφες, νύμφες) παρασιτούν μόνο σε μικρά θηλαστικά όπως λαγούς, σκαντζόχοιρους, τρωκτικά και σε πουλιά που τρέφονται στο έδαφος, ενώ τα ώριμα άτομα παρασιτούν σε μεγάλα θηλαστικά όπως αγελάδες, κατσίκες, πρόβατα, γαϊδούρια, άλογα (εικόνα 21). Οι άνθρωποι προσβάλλονται μόνο από ώριμα άτομα. Είναι προσαρμοσμένος στις κλιματολογικές συνθήκες της Μεσογείου αλλά και των στεππών. Στην Αφρική έχει κατανομή στις

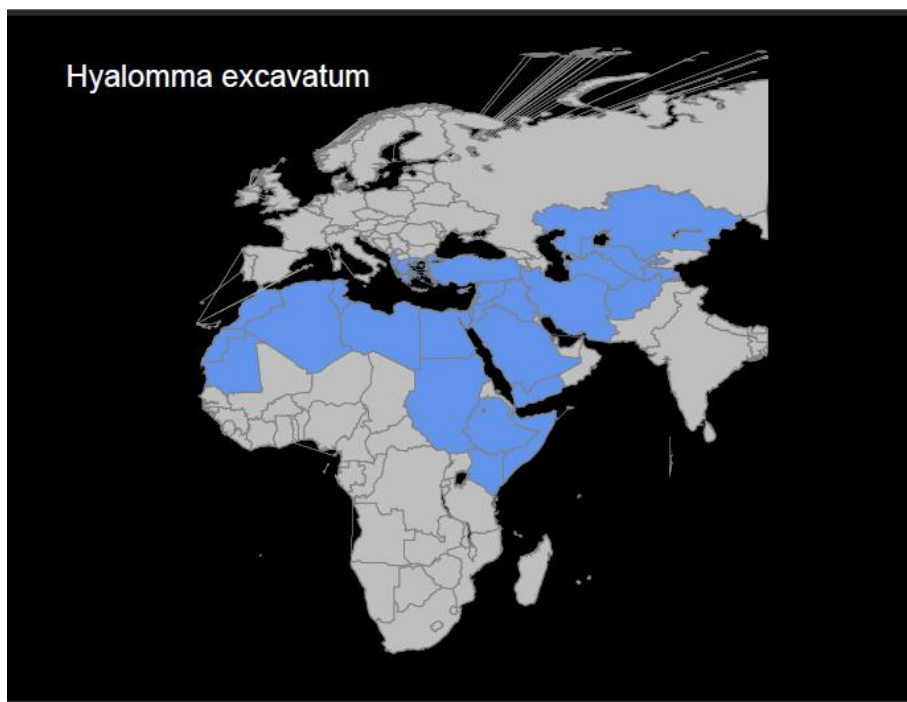
βόρειες περιοχές, από την Μαυριτανία έως την Αίγυπτο, το Σουδάν, την Ερυθραία και την Αιθιοπία, ενώ δεν βρίσκεται συχνά στην υποσαχάρια Αφρική. Στην Ασία βρίσκεται στην Τουρκία, Μέση Ανατολή, Ιράν, Τουρκμενιστάν, Αφγανιστάν, Ουζμπεκιστάν. Στην Ευρώπη βρίσκεται στην Ελλάδα, την Κύπρο και την Αλβανία (εικόνα 22). Στην Βόρειο Αφρική παρουσιάζει δραστηριότητα σε όλη την διάρκεια του έτους με κορύφωση την άνοιξη. Παρασιτεί κυρίως στα οπίσθια μέρη του σώματος των ζώων όπως τους μαστούς και τις βουβωνικές περιοχές.



Εικόνα 20. Ενήλικας κρότωνας *Hyalomma* (από Wikispecies)



Εικόνα 21. Κύκλος ζωής κροτώνων *Hyalomma* (Stannard 1999)



Εικόνα 22. Γεωγραφική κατανομή κροτώνων *Hy. anatolicum excavatum* (Jongejan et al 2006)

2.1.4 Σχέσεις κροτώνων - ρικετσιών

Όλες οι παθογόνες για τον άνθρωπο ρικέτσιες της ΟΚΠ σχετίζονται με κρότωνα που αποτελούν τους μεταβιβαστές τους, εκτός από την *R. akari* που σχετίζεται με ακάρεα (mites) και την *R. felis* που σχετίζεται με ψύλλους.

Ένας μεγάλος αριθμός ρικετσιών έχει βρεθεί μόνο σε κρότωνα και η παθογονικότητά τους στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Πολλές ρικέτσιες όπως για παράδειγμα η *R. parkeri* θεωρούνταν στο παρελθόν συμβιωτικά για τους κρότωνα και μη παθογόνες για τον άνθρωπο, αποδείχθηκε όμως τελικά η παθογονικότητά τους.

Ορισμένες ρικέτσιες κυκλοφορούν σε ενζωτικούς ή επιζωτικούς κύκλους μεταξύ αγρίων σπονδυλωτών και των αρθροπόδων μεταβιβαστών τους.

Ο πρώτος κρότωνα που σχετίστηκε με ρικετσιώση ήταν ο *Dermacentor andersoni* ή «κρότωνα του ξύλου», που σχετίστηκε στις αρχές του 20^{ου} αιώνα με την μετάδοση της *R. rickettsii*. Ακολούθως το 1930 σχετίστηκε ο καφέ κρότωνα του σκύλου *Rhipicephalus sanguineus* με την μετάδοση της *R. conorii*.

Τρόποι μόλυνσης

Ο σημαντικότερος τρόπος μόλυνσης των κροτώνων με ρικέτσιες είναι διαωθηκικά (**TOT- transovarian transmission**). Χαρακτηρίζεται ως κάθετος τρόπος μετάδοσης. Με αυτόν τον τρόπο κρότωνα των οποίων οι ωθήκες είναι μολυσμένες με ρικέτσιες, γεννούν μολυσμένα αυγά και οι προνύμφες που εκκολάπτονται από αυτά είναι επίσης μολυσμένες. Έτσι οι ρικέτσιες μεταδίδονται από την μια γενιά κροτώνων στην επόμενη. Ακολούθως μεταδίδουν τις ρικέτσιες **διασταδιακά (transtadial –TS)** από το ένα στάδιο ανάπτυξής τους στο επόμενο. Όταν συμβαίνει διαωθηκική και

διασταδιακή μετάδοση των ρικετσιών τότε οι κρότωνες παίζουν τον ρόλο της δεξαμενής (reservoir) στην διατήρηση των ρικετσιών στην φύση και δεν είναι απαραίτητη η συμμετοχή κάποιου ρικετσιαμικού σπονδυλωτού στον κύκλο ζωής των ρικετσιών. Η διασταδιακή και διαωθητική μετάδοση των ρικετσιών έχει αποδειχθεί μέχρι τώρα σε περιορισμένο αριθμό κροτώνων, όμως θεωρείται ότι αποτελεί τον κανόνα.

Η διαωθητική μετάδοση των ρικετσιών εκτιμάται με δύο παραμέτρους, την TOT (TransOvarian Transmission – το ποσοστό των μολυσμένων θηλυκών που γεννούν τουλάχιστον ένα μολυσμένο αυγό) και την FIR (Filial Infection Rate - ποσοστό μολυσμένων αυγών από ένα μολυσμένο θηλυκό). Οι παραπάνω παράμετροι έχουν εκτιμηθεί σε πολλές παθογόνες ρικέτσιες και παρουσιάζουν ποικιλομορφία. Για παράδειγμα η TOT στους κρότωνες *D. marginatus* για την *R. slovacca* είναι 100% ενώ η TOT στους κρότωνες *D. andersoni* για την *R. rickettsii* είναι 39% (180). Έχει διαπιστωθεί ότι η FIR διαφέρει ακόμα και για κρότωνες του ίδιου είδους προσβεβλημένων με ρικέτσιες επίσης του ίδιου είδους. Σε φυσικά μολυσμένους κρότωνες *Rh. sanguineus* με *R. conorii* έχει δειχθεί ότι η κάθετη μετάδοση της ρικέτσιας στις επόμενες 4 γενεές είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική με TOT και FIR 100% και 99% αντίστοιχα και χωρίς κάποια βλαπτική επίδραση στους προσβεβλημένους κρότωνες. Στην φύση όμως το ποσοστό των μολυσμένων κροτώνων *Rh. sanguineus* με *R. conorii* είναι μικρότερο του 1% και οι λόγοι που συμβαίνει αυτό δεν έχουν διευκρινιστεί (181). Έχει διαπιστωθεί ότι πειραματικά μολυσμένοι κρότωνες *Rh. sanguineus* με *R. conorii* παρουσιάζουν αυξημένη θνησιμότητα, αυξημένη παρουσία δυσμορφιών και μειωμένη παραγωγή αυγών (182, 183, 184, 185). Επίσης μόλυνση με διαφορετικά στελέχη *R. conorii* έχει διαφορετικό αποτέλεσμα στην επιβίωση των κροτώνων *Rh. sanguineus* (186). Η πειραματική μόλυνση επίσης κροτώνων *D. andersoni* με *R. rickettsii* είχε βλαπτικό αποτέλεσμα στην επιβίωση των κροτώνων και στην αναπαραγωγή τους (180).

Ο Καμινόπετρος είχε παρατηρήσει στην Ελλάδα πριν δεκαετίες ότι τα κρούσματα ΜΚΠ παρουσιάζονταν σε συγκεκριμένες εστίες, ενώ απουσίαζαν από περιοχές σε απόσταση μόλις 2 χιλιομέτρων (187). Ενώ οι κρότωνες *Rh. sanguineus* έχουν παγκόσμια κατανομή, η *R. conorii* απουσιάζει από την Αμερικανική ήπειρο. Είναι πιθανό μόνο ορισμένοι κρότωνες *Rh. sanguineus* να μπορούν να διατηρήσουν την *R. conorii* χωρίς βλαπτική επίδραση στην επιβίωση και την αναπαραγωγή τους. Παράγοντες του περιβάλλοντος, όπως η θερμοκρασία, είναι επίσης πιθανόν να επηρεάζουν την βιωσιμότητα των μολυσμένων με ρικέτσιες κροτώνων.

Ένας δεύτερος τρόπος μόλυνσης των κροτώνων με ρικέτσιες είναι κατά την διάρκεια της απομύζησης αίματος από ρικετσιαμικά σπονδυλωτά και χαρακτηρίζεται ως οριζόντιος τρόπος μετάδοσης. Δεν είναι γνωστό το πόσο σημαντικός είναι ο παραπάνω τρόπος μετάδοσης στην φύση. Μόνο ένας μικρός αριθμός σπονδυλωτών έχει βρεθεί να παρουσιάζει σημαντικού βαθμού και μεγάλης διάρκειας ρικετσιαμία έτσι που να μπορούν πειραματικά να μολυνθούν κρότωνες. Τα περισσότερα άγρια ή κατοικίδια ζώα παρουσιάζουν περιορισμένης διάρκειας και μικρού βαθμού ρικετσιαμία και έτσι δεν μπορούν να θεωρηθούν ότι συμβάλουν ιδιαίτερα στην μόλυνση κροτώνων.

Ένας τρίτος τρόπος μόλυνσής τους, οριζόντιος και αυτός, είναι κατά την διάρκεια του γεύματός τους όταν συγχρόνως στον ίδιο μη ρικετσιαμικό ξενιστή απομυζούν αίμα σε πολύ κοντινή θέση άλλοι μολυσμένοι κρότωνες (co-feeding). Αυτός ο τρόπος μετάδοσης συμβαίνει ανεξάρτητα αν ο ξενιστής παρουσιάζει ή όχι αντισώματα έναντι της συγκεκριμένης ρικέτσιας, στην περίπτωση όμως που έχει αντισώματα η πιθανότητα μόλυνσης του κρότωνα είναι μικρότερη (188, 189). Αποτελεί σημαντικό τρόπο οριζόντιας μετάδοσης των ρικετσιών χωρίς να απαιτείται να αιμομυζήσουν ρικετσιαμικό ζώο.

Μετάδοση ρικετσιών έχει παρατηρηθεί επίσης κατά την διάρκεια του ζευγαρώματος των κροτώνων από αρσενικούς κρότωνες σε θηλυκούς, όμως με αυτόν τον τρόπο δεν παρατηρείται ακολούθως διαωθητική μετάδοση των ρικετσιών. Επειδή όμως έχει παρατηρηθεί και μετάδοση ρικετσιών από θηλυκούς κρότωνες σε αρσενικούς, ίσως η οριζόντια μετάδοση κατά την διάρκεια του ζευγαρώματος να γίνεται λόγω αιμομύζησης σε γειτονικές θέσεις (co-feeding) (186).

Οι σκληροί κρότωνες μπορούν να μεταδώσουν ρικέτσες μόνο σε ένα ξενιστή σε κάθε στάδιο της ανάπτυξής τους, γιατί τρέφονται μόνο μια φορά σε κάθε στάδιό τους. Οι άνθρωποι αποτελούν τυχαίους ξενιστές και δεν παίζουν ρόλο στην διατήρηση των ρικετσιών της ΟΚΠ στην φύση.

Όταν οι κρότωνες απομυζούν αίμα από τον ρικετσιαμικό ξενιστή τους, αυτό καταλήγει στο μέσο έντερο (mid-gut) όπου πέπτεται και οι ρικέτσες έρχονται σε επαφή με τα επιθηλιακά του κύτταρα. Δεν είναι γνωστοί οι υποδοχείς των επιθηλιακών κυττάρων με τους οποίους συνδέονται πριν την είσοδό τους σε αυτά. Μέσα στα κύτταρα πολλαπλασιάζονται χωρίς να μεταβάλλουν την δομή των κυττάρων. Ο ρόλος του μέσου εντέρου είναι καθοριστικός για την διασπορά των ρικετσιών αφενός μέσω των εκκρίσεων των σιελογόνων αδένων και αφετέρου μέσω των κοπράνων.

Οι ρικέτσες που διαφεύγουν από το μέσο έντερο εισέρχονται στα αιμοκύτταρα της αιμολέμφου και ακολούθως με την αιμολέμφο διασπείρονται σε όλα σχεδόν τα όργανα του κρότωνα όπου και πολλαπλασιάζονται. Ξεφεύγουν των αμυντικών μηχανισμών των κροτώνων, έχει δε διαπιστωθεί ότι οι αμυντικοί μηχανισμοί έναντι μιας συγκεκριμένης ρικέτσιας διαφέρουν σε διαφορετικά είδη κροτώνων. Έτσι είναι εντονότεροι σε είδη κροτώνων που δεν αποτελούν φυσικούς ξενιστές τους (190). Οι ρικέτσες πολλαπλασιάζονται στα κύτταρα των σιελογόνων αδένων των κροτώνων και εκκρίνονται με την σίελο κατά την διάρκεια του γεύματος μολύνοντας τον ξενιστή. Εισέρχονται επίσης στα ωκύτταρα των ωοθηκών με αποτέλεσμα την κάθετη μετάδοσή τους στα αυγά των κροτώνων.

Υπάρχουν είδη ρικετσιών που ανευρίσκονται σε πολλά διαφορετικά είδη κροτώνων, όπως η *R. rickettsii*, ενώ άλλα είδη ρικετσιών ανευρίσκονται σε ένα είδος κρότωνα ή σε περιορισμένο αριθμό ειδών που ανήκουν στο ίδιο γένος, όπως για παράδειγμα η *R. conorii* που ανευρίσκεται κατά κανόνα στον *Rh. sanguineus*. Έχει αποδειχθεί ότι ορισμένα είδη ρικετσιών μπορούν να αναπτυχθούν σε κυτταροκαλλιέργειες από κύτταρα ορισμένων ειδών κροτώνων ενώ δεν μπορούν να αναπτυχθούν σε κυτταροκαλλιέργειες από άλλα είδη κροτώνων (191).

Το ποσοστό των προσβεβλημένων κροτώνων στην φύση που ανήκουν σε ένα συγκεκριμένο είδος, από μια συγκεκριμένη ρικέτσια παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις ανάλογα με το είδος της ρικέτσιας. Για παράδειγμα το ποσοστό των κροτώνων *Rh. sanguineus* που είναι μολυσμένοι με την *R. conorii* είναι μικρότερο του 1% και των κροτώνων *D. andersoni* που είναι μολυσμένοι με *R. rickettsii* είναι 0,26-1,5%, σε αντίθεση με τους κρότωνες *A. variegatum* που είναι μολυσμένοι με την *R. africa* σε ποσοστό 27-100%. Έτσι η πιθανότητα εμφάνισης ρικετσίωσης μετά από δήγμα κρότωνα *A. variegatum* είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή μετά από δήγμα *Rh. sanguineus*. Το μικρό ποσοστό μόλυνσης από ρικέτσιας που εμφανίζουν ορισμένα είδη κροτώνων γεννούν ερωτηματικά κατά πόσο οι κύριες δεξαμενές αυτών των ρικετσιών είναι οι κρότωνες ή κάποια είδη σπονδυλωτών τα οποία δεν έχουν προσδιοριστεί ακόμα (192).

Οι ρικέτσιας πιθανώς προσαρμόζονται στα διαφορετικά περιβάλλοντα των αρthropόδων και των σπονδυλωτών στα οποία παρασιτούν με την έκφραση διαφορετικών γονιδίων σε κάθε περίπτωση. Για παράδειγμα στην αιμολέμφο κροτώνων μολυσμένων με *R. conorii* η πλειονότητα των ρικετσιών δεν συνδέεται με αντισώματα έναντι της *rOmpA*, γεγονός ενδεικτικό της μειωμένης έκφρασης της συγκεκριμένης πρωτεΐνης στο περιβάλλον των κροτώνων (193).

Η χαμηλή θερμοκρασία και η νηστεία των κροτώνων έχει διαπιστωθεί ότι επηρεάζει την μολυσματικότητα των ρικετσιών. Έτσι η *R. rickettsii* χάνει την μολυσματικότητα της έναντι των ινδικών χοιριδίων όταν οι κρότωνες στους οποίους παρασιτεί παραμένουν για μεγάλο διάστημα νηστικοί ή σε χαμηλή θερμοκρασία και ανακτούν την μολυσματικότητά τους όταν οι κρότωνες εκτεθούν σε θερμοκρασία 37° C για 24 ώρες ή λάβουν ένα γεύμα αίματος. Αυτό έχει ως συνέπεια να μην μεταδίδονται ρικέτσιας με παθογόνο ικανότητα στον άνθρωπο αν ο κρότωνας δεν αιμομυζήσει αίμα για μερικές ώρες. Αν αφαιρεθεί εντός 10 ωρών (εύρος 2-20 ώρες) μετά την προσκόλλησή του στο δέρμα, δεν προλαβαίνει να μεταδώσει παθογόνες ρικέτσιας (194). Το ότι η νηστεία των κροτώνων επηρεάζει την παθογενετική ικανότητα της *R. rickettsii* είχε παρατηρηθεί ήδη από το 1930 από τους Spencer και Parker (195). Το παραπάνω φαινόμενο λέγεται επανενεργοποίηση των ρικετσιών (reactivation) και συσχετίζεται με την επανεμφάνιση της slime – layer στην εξωτερική επιφάνεια των ρικετσιών, όπως διαπιστώνεται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (196). Στην αδρανοποίηση και επανενεργοποίηση των ρικετσιών πιθανόν εμπλέκεται η διαφορετική έκφραση των *SpoT* γονιδίων που διαθέτουν τα οποία είναι ρυθμιστές του κυτταρικού μεταβολισμού σε καταστάσεις stress όπως είναι η νηστεία (197).

Ένας κρότωνας κατά κανόνα βρίσκεται μολυσμένος με ένα μόνο είδος ρικέτσιας, έχουν όμως αναφερθεί και μεμονωμένες περιπτώσεις όπου ένας κρότωνας ήταν μολυσμένος έως και με 3 διαφορετικά είδη ρικετσιών συγχρόνως (198). Σε πειράματα που έχουν γίνει έχει διαπιστωθεί ότι κρότωνες που είναι μολυσμένοι με ένα είδος ρικέτσιας, αν μολυνθούν και με δεύτερο είδος ρικέτσιας δεν μπορούν να μεταδώσουν το δεύτερο είδος διαωοθηκικά (199). Κρότωνες μολυσμένοι με την μη παθογόνο *R. peacockii* ήταν ανθεκτικοί σε λοίμωξη και σε διατήρηση της λοίμωξης από *R. rickettsii* (200). Το παραπάνω γεγονός επηρεάζει την κατανομή παθογόνων ρικετσιών

σε είδη κροτώνων που αποτελούν ξενιστές τους και έτσι επηρεάζεται και η συχνότητα εμφάνισης των αντιστοιχών ρικετσιώσεων.

Η παρουσία ρικετσιών μέσα στα κύτταρα των οργάνων στόχων των κροτώνων επιδρά στην έκφραση ορισμένων γονιδίων των κυττάρων. Έτσι η μόλυνση κυττάρων του *Dermacentor andersoni* από την *R. montanensis* έχει ως αποτέλεσμα την διαφορετική έκφραση 54 γονιδίων, ορισμένα από τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην κυτταρική δομή, στην κίνηση και στην διακυτταρική αλληλεπίδραση (201).

2.1.5 Προφύλαξη

Οι άνθρωποι, που βρίσκονται ή ασκούν δραστηριότητες σε περιβάλλον όπου υπάρχουν κρότωνες όπως σε δασώδεις, θαμνώδεις ή χορτολιβαδικές περιοχές (ιδιαίτερα ομάδες με μεγάλη πιθανότητα έκθεσης σε κρότωνα όπως εκτροφείς ζώων, κυνηγοί, αγρότες, κατασκηνωτές σε σκηνές, ιδιοκτήτες σκύλων), πρέπει να φορούν ανοιχτόχρωμα ρούχα για να διακρίνονται καλύτερα οι κρότωνες, με μακριά μανίκια που οι άκρες τους να σφίγγουν τους καρπούς και παντελόνια που να μπαίνουν μέσα στις κάλτσες. Μόλις διαπιστώσουν κάποιο κρότωνα πάνω στα ρούχα τους πρέπει να τον απομακρύνουν και καθημερινά πρέπει να επισκοπούν προσεκτικά το δέρμα τους και αν βρουν κάποιο κρότωνα να τον αφαιρούν αμέσως. Η αφαίρεση πρέπει να γίνεται με τσιμπιδάκι για τα φρύδια με το οποίο συλλαμβάνεται ο κρότωνα στο σημείο της επαφής του με το δέρμα και ακολούθως απομακρύνεται τραβώντας τον αργά και σταθερά. Οι κρότωνες δεν πρέπει να αφαιρούνται με τα δάκτυλα γιατί μπορεί να συνθλιβούν και αν περιέχουν λοιμώδεις παράγοντες αυτοί ακολούθως μπορεί να ενοφθαλμιστούν στους βλεννογόνους όπως στους επιπεφυκώτες. Η εφαρμογή εντομοαπωθητικών όπως DEET στο δέρμα ή περμεθρίνης στα ρούχα και τα παπούτσια βοηθά, αλλά έχουν χρόνο δράσης λίγες ώρες.

2.2 Mites (ακάρεα)

Τα ακάρεα (mites) είναι πολύ μικρά αρθρόποδα τα οποία είτε παρασιτούν σε σπονδυλωτά συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων είτε τρέφονται με οργανικά υλικά. Μπορούν να προκαλέσουν δερματολογικά νοσήματα, μπορούν όμως επίσης να μεταδώσουν λοιμώδεις παράγοντες όπως την *R. akari* και την *Orientia tsutsugamushi*.

Τα ακάρεα *Liponyssoides sanguineus* (εικόνα 23) είναι αιματοφάγα, παρασιτούν κυρίως σε ποντίκια των σπιτιών (*mus musculus*) αλλά και σε αρουραίους και σε άλλα τρωκτικά και μπορούν να μεταδώσουν την *R. akari*. Τα τρωκτικά κατά την φάση της ρικετσιαϊμίας μπορούν να μεταδώσουν τις ρικέτσιες σε άλλα ακάρεα, όμως μόλις αποκτήσουν ανοσία η ρικετσιαϊμία παύει και έτσι ο ρόλος τους ως δεξαμενής των ρικετσιών είναι μικρός.



Εικόνα 23 Mite *Liponyssoides sanguineus* (από fawila.sisco.pl)

Ο κύκλος ζωής αυτών των ακάρεων αποτελείται από 5 στάδια: του αυγού, από ένα στάδιο προνύμφης (larvae), δύο στάδια νύμφης (πρωτονύμφη και δευτερονύμφη) και ένα στάδιο ενήλικου ατόμου. Οι προνύμφες δεν τρέφονται. Οι νύμφες τρέφονται μόνο μια φορά και τα ενήλικα άτομα λαμβάνουν ένα γεύμα αίματος κάθε 3-4 ημέρες και το κάθε γεύμα διαρκεί συνήθως 1-2 ώρες (εύρος 15min έως 36 h). Όταν ολοκληρώνουν το γεύμα τους σε κάθε στάδιο, το μέγεθός τους αυξάνεται ιδιαίτερα. Τα νηστικά ενήλικα θηλυκά έχουν μήκος 650-750 μm ενώ μετά το γεύμα τους φτάνουν το 1-1,6 mm (μέγεθος μικρό και είναι δυσδιάκριτα). Πάνω στον ξενιστή τους παραμένουν μόνο κατά την διάρκεια του γεύματος και γι' αυτό βρίσκονται σε μεγάλους αριθμούς στα σημεία που φωλιάζουν τα τρωκτικά. Μετά από κάθε γεύμα τα θηλυκά εναποθέτουν 1-26 αυγά. Σε θερμοκρασία 24°C ο κύκλος της ζωής τους ολοκληρώνεται σε περίπου 17-23 ημέρες. Η θερμοκρασία επηρεάζει τον χρόνο του κύκλου της ζωής τους. Προσβάλλουν τον άνθρωπο και τα μεγαλύτερα ζώα (όπως σκύλους, γάτες) μόνο περιστασιακά, όταν δεν μπορούν να βρουν τους κύριους ξενιστές τους. Η *R. akari* μεταδίδεται διασταδιακά και διαωθηκικά στα παραπάνω ακάρεα, τα οποία έτσι αποτελούν εκτός από μεταβιβαστές και δεξαμενές της *R. akari*. Ο ενοφθαλμισμός των ρικετσιών γίνεται κατά την διάρκεια του γεύματος στους ξενιστές τους, με τις εκκρίσεις των σιελογόνων αδένων τους. Πειραματικά έχουν μολυνθεί με *R. akari* και άλλους είδους ακάρεα (202). Οι ψείρες του σώματος του ανθρώπου επίσης μπορούν να μολυνθούν με την *R. akari* και να την αποβάλουν στα κόπρανά τους χωρίς επηρεασμό της επιβίωσής τους. Σε ακάρεα έχει ανευρεθεί ένας σημαντικός αριθμός διαφορετικών ειδών ρικετσιών όπως των *R. australis*, *R. japonica*, *R. conorii*, *R. felis* και *R. typhi*, δεν είναι όμως γνωστός ο ρόλος τους στον κύκλο ζωής των παραπάνω ρικετσιών ή αν τυχόν αποκτήθηκαν κατά την διάρκεια του γεύματος από ρικετσιαιμικά σπονδυλωτά (203, 204, 205).

2.3 Ψείρες

Οι ψείρες είναι αρθρόποδα θερμόαιμων σπονδυλωτών, πτηνών ή θηλαστικών και το κάθε είδος τους εμφανίζει τροπισμό για συγκεκριμένου ξενιστή ή για στενά συγγενικούς ξενιστές. Ζουν όλη τους την ζωή και γεννούν τα αυγά τους πάνω στον ίδιο ξενιστή τον οποίο μπορούν να εγκαταλείψουν για άλλο ξενιστή του ίδιου είδους μόνο αν οι δύο ξενιστές έρθουν σε στενή επαφή μεταξύ τους. Παρουσιάζουν επίσης συχνά τροπισμό και για συγκεκριμένη περιοχή του σώματος των ξενιστών.



Εικόνα 24. Ψείρα (από CDC)

Δεν έχουν φτερά και έχουν μικρά πόδια που αν και δεν τις βοηθούν στην μετακίνηση, επιτρέπουν να στερεώνονται σταθερά στις τρίχες και το δέρμα του ξενιστή τους. Άλλες τρέφονται με δέρμα και άλλες, όπως η ψείρα του ανθρώπου είναι αιματοφάγες. Από τα 3000 γνωστά είδη, τρία είδη παρασιτούν στους ανθρώπους: Η ψείρα της κεφαλής (*pediculus humanus capitis*), η ψείρα του σώματος (*pediculus humanus corporis* ή *pediculus humanus humanus*) (εικόνα 24) και η ψείρα του εφηβίου (*Pthirus pubis*). Με μετάδοση λοιμωδών παραγόντων έχει παραδοσιακά σχετιστεί μόνο η ψείρα του σώματος, η οποία έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να μεταδώσει την *R. prowazekii*, το αίτιο του επιδημικού τύφου, την *Bartonella quintana*, το αίτιο του πυρετού των χαρακωμάτων (trench fever) και την σπειροχαίτη *Borrelia recurrentis*, το αίτιο του υπόστροφου πυρετού. Ορισμένα είδη ψειρών παίζουν ένα δευτερεύοντα ρόλο και στην επιδημιολογία του ενδημικού τύφου, αν και ο κύριος τρόπος μετάδοσης της *R. typhi* στον άνθρωπο είναι οι ψύλλοι. (217, 218, 219, 220).

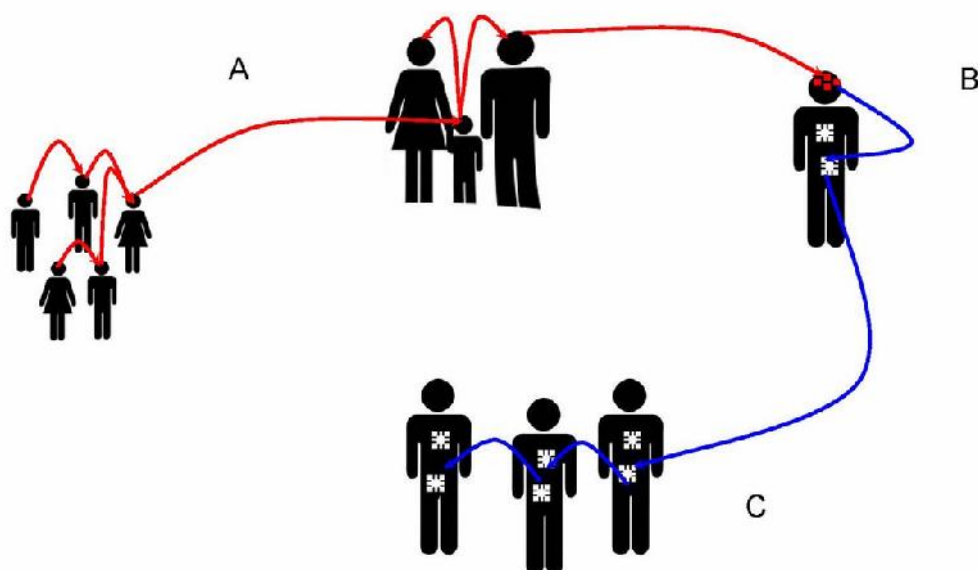
Η μετάδοση των παραπάνω παραγόντων γίνεται με τα μολυσμένα κόπρανα των ψειρών τα οποία εναποθέτουν πλησίον του σημείου του δήγματος. Αυτά ακολούθως ενοφθαλμίζονται σε σημεία με λύση της συνέχειας του δέρματος είτε μέσω του σημείου του δήγματος είτε μέσω εκδορών που προκαλεί ο κνησμός της φθειρίασης. Οι ψείρες της κεφαλής αποτελούν πρόβλημα για τα παιδιά σχολικής ηλικίας ενώ οι ψείρες του σώματος σχετίζονται με κακές συνθήκες υγιεινής και εμφανίζονται κυρίως σε ανθρώπους που ζουν σε συνθήκες μεγάλου συγχωτισμού σε καταυλισμούς προσφύγων και σε αστέγους οι οποίοι δεν έχουν την ευκαιρία για συχνό πλύσιμο του σώματος και των ρούχων τους. Οι ενήλικες ψείρες της κεφαλής έχουν κατά μέσο όρο

μέγεθος λίγο μικρότερο (2,1-3,3mm) από το μέγεθος των ενηλίκων ψειρών του σώματος (2,2-3,6mm) υπάρχει όμως μεγάλη αλληλοεπικάλυψη στο φάσμα των μεγεθών τους. Οι ψείρες του εφηβαίου είναι αρκετά μικρότερες (1,1-1,8 mm) Συγκριτικά με τις ψείρες του σώματος, οι ψείρες της κεφαλής έχουν μικρότερες και ευρύτερες κεραίες και μικρότερα πόδια. Οι ψείρες του σώματος λαμβάνουν μεγαλύτερο γεύμα αίματος και λιγότερο συχνά, αναπτύσσονται γρηγορότερα από τις ψείρες της κεφαλής, είναι πιο ανθεκτικές και γεννούν περισσότερα αυγά. Οι ψείρες της κεφαλής ζουν στο τριχωτό της κεφαλής και τον αυχένα, γεννούν τα αυγά τους στην βάση των τριχών σε επαφή με το δέρμα όπου η θερμοκρασία είναι μεγαλύτερη και τρέφονται 5 φορές την ημέρα, ενώ η ψείρες του σώματος ζουν στα ρούχα του ανθρώπου όπου γεννούν κατά κανόνα και τα αυγά τους και μετακινούνται στο δέρμα του ανθρώπου 4 φορές ημερησίως μόνο για να τραφούν. Τα αυγά των ψειρών εκκολάπτονται με την βοήθεια της θερμοκρασίας του σώματος (22-31° C) των μεν ψειρών του σώματος σε 7 ημέρες, των δε ψειρών της κεφαλής σε 7-16 ημέρες. Σε θερμοκρασίες κάτω των 22° C – όπως όταν τα ρούχα έχουν αφαιρεθεί - τα αυγά των ψειρών του σώματος συνεχίζουν να αναπτύσσονται αργά αλλά δεν εκκολάπτονται και συγχρονίζονται στο σημείο μόλις πριν την εκκόλαψη. Όταν τα ρούχα ξαναφορεθούν και τα αυγά θερμανθούν, εκκολάπτονται όλα μαζί. Μια θηλυκή ψείρα γεννά περίπου 8 αυγά ημερησίως και συνολικά στην ζωή της περίπου 150 αυγά αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις έως 300. Η διάρκεια της ζωής τους είναι 4-12 εβδομάδες.

Οι ψείρες έχουν 2 στάδια ανάπτυξης αφού εκκολαφτούν από το αυγό, το στάδιο της νύμφης και το στάδιο του ενήλικου ατόμου, αλλά το στάδιο της νύμφης υποδιαιρείται σε 3 επιμέρους στάδια. Οι νύμφες ωριμάζουν σε ενήλικα άτομα μετά από 3 εκδύσεις, την 2^η, 5^η και 10^η ημέρα αντίστοιχα. Μοιάζουν με τα ενήλικα άτομα αλλά έχουν μικρότερο μέγεθος. Τα ενήλικα άτομα έχουν 6 πόδια, τα θηλυκά είναι συνήθως μεγαλύτερα από τα αρσενικά και ζουν περίπου 30 ημέρες στο κεφάλι του ανθρώπου. Αν δεν λάβουν γεύμα αίματος από άνθρωπο οι ψείρες της κεφαλής πεθαίνουν σε 1-2 ημέρες, ενώ αυτές του σώματος σε 3-5 μέρες, λόγω του ότι είναι ευαίσθητες στην αφυδάτωση. Έτσι αν οι άνθρωποι διαθέτουν και δεύτερα ρούχα να φορέσουν και αφαιρούν τα πρώτα για περισσότερο από 5 ημέρες οι ψείρες του σώματος δεν επιβιώνουν. Ο βέλτιστος χρόνος για αλλαγή των ρούχων είναι οι επτά ημέρες. Ακόμα και αν δεν πλυθούν τα ρούχα σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 50° C ώστε να πεθάνουν οι ψείρες, η καινούργια γενιά ψειρών δεν έχει προλάβει να κάνει αυγά και έτσι διακόπτεται ο κύκλος της ζωής τους. Οι ψείρες της κεφαλής μεταδίδονται με άμεση επαφή των μαλλιών της κεφαλής, οι δε ψείρες του σώματος μεταδίδονται επίσης με στενή φυσική επαφή αλλά και έμμεσα όπως με επαφή με τα ρούχα ή με το κρεβάτι ενός παρασιτούμενου ατόμου. Τα δείγματά τους προκαλούν έντονο κνησμό. Οι ψείρες του σώματος προτιμούν θερμοκρασίες 29-31° C και δεν επιβιώνουν στους 50° C. Επίσης προτιμούν υψηλά ποσοστά υγρασίας και σε σχετική υγρασία μικρότερη από 40% δεν επιβιώνουν. Αν οι ξενιστές τους παρουσιάσουν πυρετό απομακρύνονται από αυτούς και βρίσκουν άλλους υγιείς ξενιστές, μεταδίδοντάς τους τυχόν λοιμογόνους παράγοντες που μεταφέρουν στους νέους ξενιστές. Επίσης όλες μαζί οι ψείρες απομακρύνονται από το ξενιστή τους μόλις αυτός πεθάνει.

Έως πρόσφατα υπήρχε διχογνωμία για 200 περίπου χρόνια αν η ψείρα της κεφαλής και η ψείρα του σώματος αντιπροσωπεύουν δύο διαφορετικούς μορφολογικούς τύπους του ίδιου είδους ή αν ανήκαν σε δύο διαφορετικά είδη. Ήταν γνωστό ότι οι δύο τύποι ψείρας μπορούσαν και ζευγάρωναν μεταξύ τους δίνοντας βιώσιμους και γόνιμους απογόνους και σε πειράματα που είχαν γίνει παλαιότερα είχε αποδειχθεί ότι οι ψείρες της κεφαλής όταν αναγκάζονταν να ζήσουν στο σώμα, στις αμέσως επόμενες γενεές τους αποκτούσαν όλα τα μορφολογικά χαρακτηριστικά και την συμπεριφορά των ψειρών του σώματος (206, 207). Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι οι δύο τύποι ψειρών δεν μπορούν να διακριθούν μεταξύ τους σε γενετικό επίπεδο και πιθανολογήθηκε ότι σε καταστάσεις κακών συνθηκών υγιεινής οι ψείρες της κεφαλής πολλαπλασιάζονται σε μεγάλο βαθμό και ορισμένες από αυτές μετακινούνται προς το σώμα και τα ρούχα αλλάζοντας ορισμένα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά τους μετατρέποντες έτσι σε ψείρες του σώματος (εικόνα 25), προκαλώντας ακολούθως επιδημίες από ψείρες του σώματος (208, 209, 210). Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι και οι ψείρες της κεφαλής μπορούν να μολυνθούν από την *R. prowazekii* και να την απεκκρίνουν με τα κόπρανά τους (211), όπως επίσης έχει αποδειχθεί ότι η *Bartonella quintana* ανευρίσκεται και στις ψείρες της κεφαλής (212).

Η διαπίστωση ότι και οι ψείρες της κεφαλής μπορούσαν να μολυνθούν από την *R. prowazekii* από ρικετσιαιμικά ζώα (πιθήκους) ή ανθρώπους και ακολούθως να την μεταδώσουν σε πιθήκους έγινε πολύ νωρίς. Οι J. Goldberger και J. Andersen είχαν αποδείξει από το 1912 ότι η νόσος μπορούσε να μεταδοθεί σε πιθήκους με ενοφθαλμισμό τους με συνθλιφθείσες ψείρες κεφαλής (214) και άλλοι ερευνητές λίγο αργότερα το επιβεβαίωσαν (215). Ο ίδιος ο Nicolle που είχε ανακαλύψει το 1909 ότι η ψείρα του σώματος μετέδιδε τον επιδημικό τύφο, λίγα χρόνια αργότερα το 1920 επιβεβαίωσε ότι και η ψείρα της κεφαλής μετέδιδε την νόσο (216). Παρόλα αυτά η άποψη που είναι εδραιωμένη έως και σήμερα είναι ότι μόνο η ψείρα του σώματος ευθύνεται για την νόσο.



Εικόνα 25. Σχηματική παράσταση μετατροπής ψειρών κεφαλής σε ψείρες σώματος (Wenjun Li, et al. 2010)

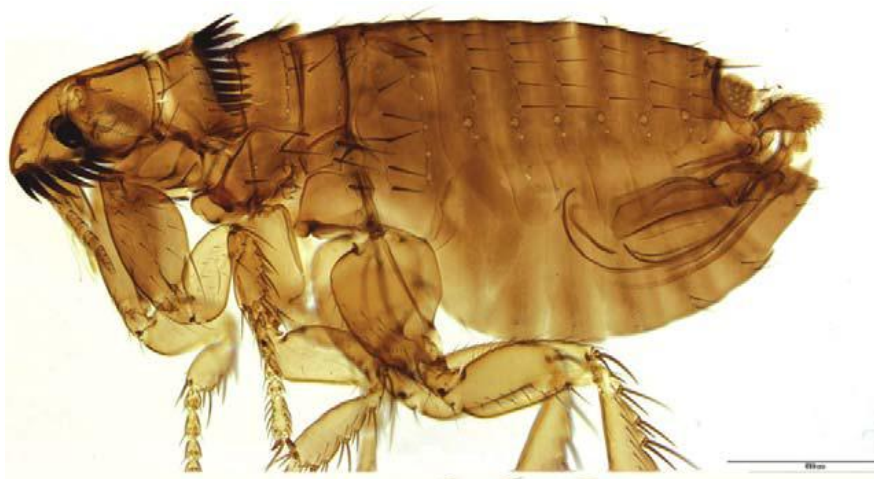
Οι ρικέτσιες πολλαπλασιάζονται στα επιθηλιακά κύτταρα του ανωτέρου τμήματος του εντέρου της ψείρας και κατά την 5^η ημέρα μετά την μόλυνση τα επιθηλιακά κύτταρα διαρρηγνύονται απελευθερώνοντας ρικέτσιες στον αυλό του εντέρου και στα κόπρανα των ψειρών. Την 6^η ημέρα το 37,5% των μολυσμένων ψειρών αποκτούν κόκκινο χρώμα από την είσοδο αίματος στην αιμολέμφο τους και πεθαίνουν σε 4 ώρες. Η μέση διάρκεια της ζωής τους μετά την μόλυνση συγκριτικά με μη μολυσμένες ψείρες είναι μειωμένη κατά 25 ημέρες. Το κόκκινο χρώμα που παίρνουν οι ψείρες είναι ένα σημαντικό εύρημα για την έγκαιρη διάγνωση του επιδημικού τύπου σε ασθενή με υψηλό πυρετό πριν την εμφάνιση του εξανθήματος. Η μολυσμένη ψείρα δεν μεταδίδει την ρικέτσια στους απογόνους της (221). Η μετάδοση της *R. prowazekii* στον άνθρωπο γίνεται είτε με κόπρανα της ψείρας και τον ενοφθαλμισμό των ρικετσιών που περιέχουν σε σημεία λύσης της συνέχειας του δέρματος λόγω εκδορών από κνησμό, ή με ενοφθαλμισμό ρικετσιών από μολυσμένα κόπρανα ή συνθλιφθέντες ιστούς ψειρών σε βλεννογόνους όπως οι επιπεφυκότες. Τα μολυσμένα κόπρανα των ψειρών διατηρούν την μολυσματικότητά τους για περισσότερο από 100 μέρες και είναι δυνατόν και μέσω εισπνοής σκόνης από κόπρανα να μεταδοθεί η *R. prowazekii* (221).

Η παρουσία ψειρών στον άνθρωπο σχετίζεται με ηωσινοφιλία.

Προφύλαξη Τα ρούχα πρέπει να αλλάζονται το αργότερο κάθε εβδομάδα και να πλένονται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 50°C.

2.4 Ψύλλοι

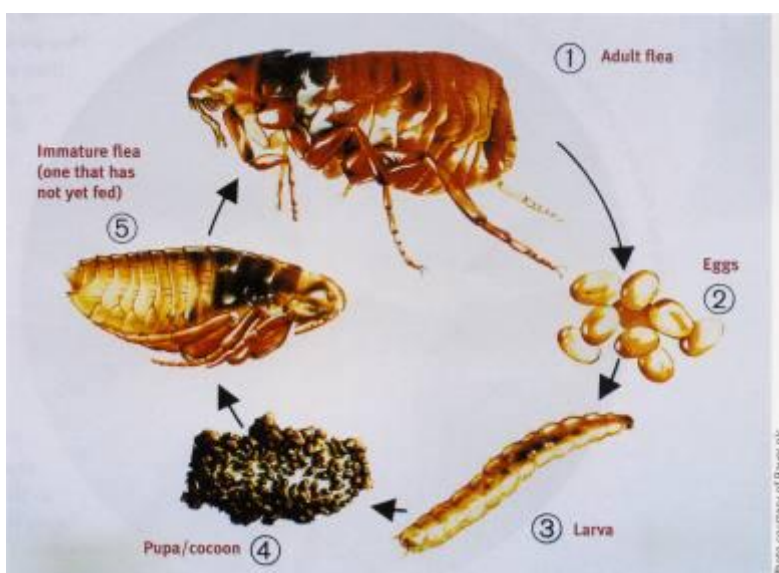
Οι ενήλικες ψύλλοι (εκόνα 26) είναι αιματοφάγα αρθρόποδα που παρασιτούν σε θερμόαιμα σπονδυλωτά, θηλαστικά και πτηνά. Υπάρχουν 2574 είδη ψύλλων που ανήκουν σε 16 οικογένειες και 238 γένη, όμως μόνο ένα μικρό ποσοστό τους ζει σε εγγύτητα με τους ανθρώπους.



Εικόνα 26. Ψύλλος (Bitam I. 2010)

Έχουν έξι μακριά πόδια ενώ δεν διαθέτουν φτερά. Το τελευταίο ζευγάρι ποδιών είναι περισσότερο ανεπτυγμένο και χρησιμεύει για να πραγματοποιούν μεγάλα άλματα.

Μπορούν να κάνουν άλμα εις ύψος 1,8 m και άλμα εις μήκος 3,3 m. Το σώμα τους είναι αμφοτερόπλευρα συμπιεσμένο και παρουσιάζει μεγάλη σκληρότητα και αντοχή στην συμπίεση. Ο κύκλος της ζωής τους περιλαμβάνει 4 στάδια: αυγό, προνύμφη (larvae), χρυσαλλίδα (pupa), και ενήλικο άτομο (imago) (εικόνα 27). Οι προνύμφες δεν έχουν πόδια ούτε μάτια αποφεύγουν το φως και τρέφονται με οργανικές ουσίες όπως κόπρανα ενηλίκων ψύλλων, νεκρό δέρμα και τρίχες. Η ανάπτυξή τους περιλαμβάνει 3 προνυμφικά στάδια που συνολικά έχουν διάρκεια από 1 εβδομάδα έως πολλούς μήνες, εξαρτώμενης από την διαθεσιμότητα τροφής, την σχετική υγρασία και άλλους περιβαλλοντολογικούς παράγοντες. Ακολούθως δημιουργούν ένα κουκούλι όπου μέσα του μετατρέπονται σε χρυσαλλίδα. Οι χρυσαλλίδες μετατρέπονται σε ενήλικα άτομα σε 5 – 14 ημέρες, μπορούν όμως να παραμείνουν στο κουκούλι τους για μεγάλο χρονικό διάστημα σε κατάσταση διάπαυσης, έως ότου αντιληφτούν την παρουσία κάποιου ζώου κοντά τους, μέσω δονήσεων, πίεσης, θερμοκρασίας του σώματος, θορύβου ή εκπνεόμενου διοξειδίου του άνθρακα. Οι περισσότεροι ψύλλοι περνούν τον χειμώνα ευρισκόμενοι στο στάδιο της προνύμφης ή της χρυσαλλίδας.



Εικόνα 27. Κύκλος ζωής ψύλλου (από <http://doyourownpestcontrol.com/fleas.htm>)

Τα ενήλικα άτομα μπορούν να ζήσουν έως και 1 έτος χωρίς να λάβουν γεύμα αίματος, ευρισκόμενα όμως μέσα στο κουκούλι τους. Όταν βγουν από το κουκούλι τους μπορούν να ζήσουν μόνο 1 εβδομάδα χωρίς να τραφούν με αίμα. Δεν μπορούν να παράγουν αυγά χωρίς προηγουμένως να τραφούν. Τα ενήλικα άτομα λαμβάνουν πολλαπλά γεύματα αίματος από την ίδιο ή από διαφορετικούς ξενιστές. Τα θηλυκά ενήλικα άτομα γεννούν 45-50 αυγά ημερησίως και έως 600 σε όλη την διάρκεια της ζωής τους, συνήθως πάνω στους ξενιστές τους από όπου μπορούν να πέσουν στα σημεία όπου τα ζώα διαβιούν και ανευρίσκονται σε μεγαλύτερους αριθμούς στα σημεία όπου τα ζώα παραμένουν για μεγάλα χρονικά διαστήματα, όπως για παράδειγμα στις φωλιές τους. Ο χρόνος που απαιτείται για την εκκόλαψη των αυγών είναι 1-10 ημέρες και εξαρτάται από την θερμοκρασία και την υγρασία.

Προσβάλλουν ένα μεγάλο αριθμό θερμόαιμων θηλαστικών, όπως σκύλους, γάτες, κουνέλια, ποντίκια, αρουραίους και ένα μικρότερο αριθμό πτηνών, όπως κοτόπουλα. Μπορούν να μεταδώσουν βακτήρια όπως ρικέτσιες (*R. typhi*, *R. prowazekii*, *R. felis*), *Yersinia pestis* (το αίτιο την βουβωνικής πανώλης), *Bartonella henselae* (νόσο εξ ονύχων γαλής) και *Bartonella quintana* (πυρετό των χαρακωμάτων), ιούς (myxomatosis), έλμινθες (*Hymenolepis dimituna*, *dipylidium caninum*), πρωτόζωα (*Trypanosoma*). Οι τρόποι μετάδοσης των παθογόνων είναι είτε με τα κόπρανά τους είτε με το στόμα τους με αναγωγή του γεύματός τους.

Τα είδη των ψύλλων που συχνότερα παρασιτούν σε ανθρώπους είναι οι *Ctenocephalides felis* (ψύλλος της γάτας), *Xenopsylla cheopis* (ψύλλος των αρουραίων) και *Pulex irritans* (ψύλλος του ανθρώπου).

Οι αρουραίοι (rats) μπορούν να παραμείνουν ρικετσιαιμικοί με την *R. typhi* για 2 εβδομάδες και έτσι μπορούν να μεταδώσουν την *R. typhi* στην *Xenopsylla cheopis*, που αποτελεί τον κύριο μεταβιβαστή της. Όταν οι ψύλλοι *X. cheopis* λάβουν ένα γεύμα αίματος από ρικετσιαιμικό ζώο οι ρικέτσιες εισέρχονται στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου (midgut) τους όπου και πολλαπλασιάζονται. Σε διάστημα 8 ημερών ανευρίσκονται σε μεγάλους αριθμούς στα επιθηλιακά κύτταρα καθ'όλο το μήκος του εντέρου και ακολούθως απεκκρίνονται με τα κόπρανα που γίνονται μολυσματικά 10 ημέρες μετά την μόλυνση των ψύλλων. Οι ρικέτσιες παραμένουν στο έντερο και δεν προκαλούν συστηματική λοίμωξη στους ψύλλους (222). Η μόλυνση των ψύλλων δεν επηρεάζει την επιβίωσή τους (223) και παραμένουν μολυσμένοι σε όλη την διάρκεια της ζωής τους, έχουν δε την ικανότητα της διαωθητικής μετάδοσης των ρικετσιών (224). Διαωθητική μετάδοση της *R. felis* έχει διαπιστωθεί στην *Ctenocephalides felis* ενώ δεν διαπιστώθηκε πειραματικά οριζόντια μετάδοσή της από γάτες (225).

3. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

3.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Όλες οι ρικετσιώσεις στα πρώτα στάδια της πορείας της νόσου έχουν παρόμοια συμπτώματα, όμως κατά την εξέλιξή τους η βαρύτητα διαφέρει και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές ή και τον θάνατο.

Ως πιθανοί μηχανισμοί αυτής της διαφορετικής κλινικής πορείας θεωρούνται οι κάτωθι:

- Διασταυρούμενη προστασία λόγω προηγηθείσας λοίμωξης με άλλου είδους ρικέτσια η οποία προκαλεί διασταυρούμενη ανοσολογική απόκριση μέσω χυμικής ή κυτταρικής ανοσίας.
- Λοίμωξη με στελέχη ρικέτσιες που ανήκουν στο ίδιο είδος, εμφανίζουν όμως διαφορετική παθογονικότητα.
- Παράγοντες του ξενιστή που έχουν σχέση με διαφορετική αντίσταση στην λοίμωξη.
- Περιβαλλοντολογικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή, όπως το επίπεδο διατροφής, οι συνυπάρχουσες

λοιμώξεις, η χρήση φαρμάκων όπως σουλφοναμιδών ή η κατάχρηση ουσιών όπως αλκοόλ.

- Διαφορετική ανταπόκριση των ενδοθηλιακών κυττάρων σε προσβολή από διαφορετικά είδη ρικετσιών.
- Η εμφάνιση ή μη τοπικής βλάβης στο δέρμα στο σημείο ενοφθαλμισμού των ρικετσιών, ιδιαίτερα αν η αρχική οδός διασποράς γίνεται μέσω των λεμφαγγείων στους σύστοιχους λεμφαδένες, γεγονός που δίνει χρόνο στους μηχανισμούς της επίκτητης ανοσίας να αναπτυχθούν. Για παράδειγμα έχει παρατηρηθεί ότι ρικετσιώσεις που δεν εμφανίζουν εσχάρα ενοφθαλμισμού όπως ο ΚΠΒΟ και ο επιδημικός τύφος έχουν βαρύτερη κλινική εικόνα από ρικετσιώσεις που παρουσιάζουν εσχάρα ενοφθαλμισμού και σύστοιχη λεμφαδενίτιδα, όπως από την *R. africa*.
- Τελευταία μελετάται η επίδραση που μπορεί να έχει το είδος του αρθρώπου και το στάδιο ανάπτυξης του στην πορεία της νόσου μέσω της επίδρασης ανοσορρυθμιστικών ουσιών που υπάρχουν μέσα στην σιέλο του.

Οι ρικετσιώσεις είναι εμπύρετα νοσήματα που συνοδεύονται από ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: εξάνθημα, εσχάρα, κεφαλαλγία, μυαλγίες, αρθραλγίες, λεμφαδενίτιδα, λεμφαγγειίτιδα. Ανάλογα με το είδος της ενεχόμενης ρικέτσιος κάποια από τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να εμφανίζονται με διαφορετική συχνότητα, ή να απουσιάζουν. Η κλινική υποψία έχει ουσιώδη σημασία για την έγκαιρη έναρξη κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής, πριν την επιβεβαίωση της διάγνωσης με ειδικές διαγνωστικές μεθόδους.

Ο **πυρετός** είναι συνήθως ψηλός, μεγαλύτερος των 39°C, συνοδεύεται με ρίγος και χωρίς θεραπεία μπορεί να διαρκέσει έως 2-3 εβδομάδες, ενώ με κατάλληλη έγκαιρη θεραπεία υποχωρεί σε 2-3 ημέρες.

Το **εξάνθημα** (εικόνα 28) κατά κανόνα είναι κηλιδοβλατιδώδες, σπανιότερα κηλιδώδες και στην πορεία του μπορεί να αποκτήσει πετεχειώδη ή φυσαλιδώδη στοιχεία (εικόνα 29) ή να γίνει στις σοβαρότερες περιπτώσεις πορφυρικό με εκτεταμένες εκχυμώσεις και νεκρώσεις του δέρματος. Δεν εμφανίζει κνησμό και χωρίς κατάλληλη αγωγή έχει μεγάλη διάρκεια. Ορισμένα είδη ρικετσιών σχετίζονται περισσότερο με την εμφάνιση κηλιδώδους (*R. typhi*), αιμορραγικού (*R. rickettsii*) ή φυσαλιδώδους (*R. akari*) εξανθήματος. Το εξάνθημα χαρακτηριστικά εμφανίζεται λίγες ημέρες μετά την έναρξη του πυρετού.

Η **εσχάρα** (tache noire – **Μαύρη Κηλίδα**) (εικόνες 30, 31, 32) είναι μια νεκρωτική περιοχή μαύρου συνήθως χρώματος που περιβάλλεται από ανώδυνη εξέρυθρη οίδηματώδη περιοχή. Μπορεί να εντοπίζεται σε οποιοδήποτε σημείου του σώματος και συνήθως προηγείται της εμφάνισης του πυρετού. Πρέπει να αναζητείται σχολαστικά γιατί μπορεί να εντοπίζεται σε περιοχές του σώματος που συχνά δεν επισκοπούνται κατά την κλινική εξέταση, όπως οι βουβωνικές περιοχές, τα εξωτερικά γεννητικά όργανα, οι γλουτοί, οι μασχάλες και το τριχωτό της κεφαλής.

Η **λεμφαδενίτιδα** αφορά την λεμφαδενική ομάδα στην οποία παροχετεύονται τα λεμφαγγεία της περιοχής που υπάρχει η εσχάρα και η **λεμφαγγειίτιδα** μπορεί να παρατηρηθεί σε ορισμένες ρικετσιώσεις στα αντίστοιχα λεμφαγγεία μεταξύ της

εσχάρας και των σύστοιχων λεμφαδένων. Η λεμφαδενίτιδα είναι κατά κανόνα ανώδυνη.

Σε βαριές περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί εικόνα γενικευμένου **οιδήματος** και πτώση της αρτηριακής πίεσης.

Συνήθως υπάρχει **σχετική βραδυκαρδία** σε σχέση με το ύψος του πυρετού την ίδια στιγμή.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας ή/και περικαρδίτιδας από την *R. conorii*, την *R. typhi* και την *R. helvetica*.

Από το αναπνευστικό σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να υπάρχει εικόνα μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος.

Από το κεντρικό νευρικό σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθούν μεταβολές του επιπέδου συνείδησης.

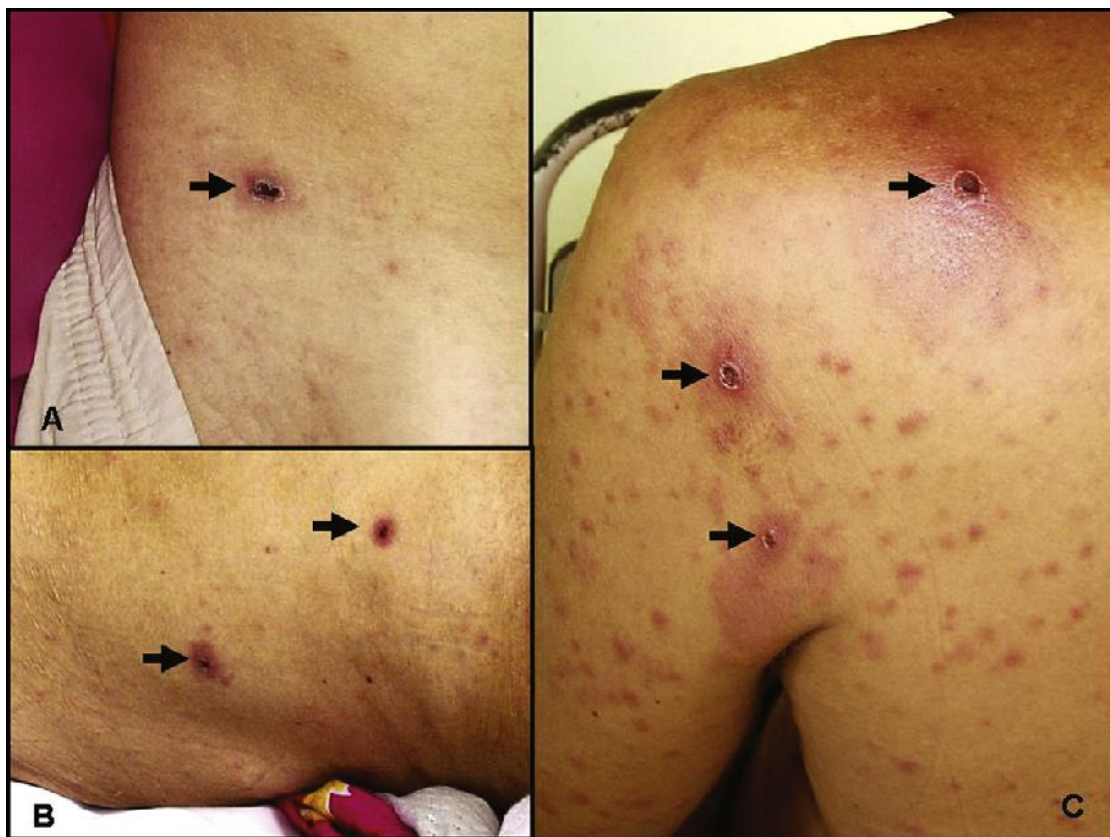
Λόγω του ότι συχνά τα αρχικά συμπτώματα των ασθενών, όπως ο υψηλός πυρετός, τα ρίγη και η κεφαλαλγία, είναι μη ειδικά και εμφανίζονται σε πλήθος νοσημάτων, στην έγκαιρη πρώιμη διάγνωση βοηθούν οι πληροφορίες από το επιδημιολογικό ιστορικό του ασθενούς, όπως ο τόπος διαμονής του ή τα μέρη που πρόσφατα ταξίδευσε (ενδημικές περιοχές για συγκεκριμένες ρικετσιώσεις), το επάγγελμά του, η επαφή του με ζώα ή με αρθρώποδα, η εποχή του έτους που εκδηλώνεται η νόσος, η τυχόν συρροή κρουσμάτων.



Εικόνα 28. Χαρακτηριστικό κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα σε ασθενείς με Μεσογειακό Κηλιδώδη Πυρετό. (Mouffok N. 2009)



Εικόνα 29. Βλατιδοφουσαλιδώδες εξάνθημα σε ασθενή με Αφρικανικό κροτωνογενή πυρετό (Yi-Shan 2008)



Εικόνα 30. Εσχάρες (tache noire) σε ασθενείς με Μεσογειακό Κηλιδώδη Πυρετό. (Mouffok N. 2009)



Εικόνα 31. Εσχάρα σε ασθενή με rickettsialpox. (Paddock C. 2006)



Εικόνα 32. Εσχάρα σε ασθενή με Αφρικανικό κροτωνογενή πυρετό. (Tappe D. 2009)

3.2 ΜΗ ΕΙΔΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

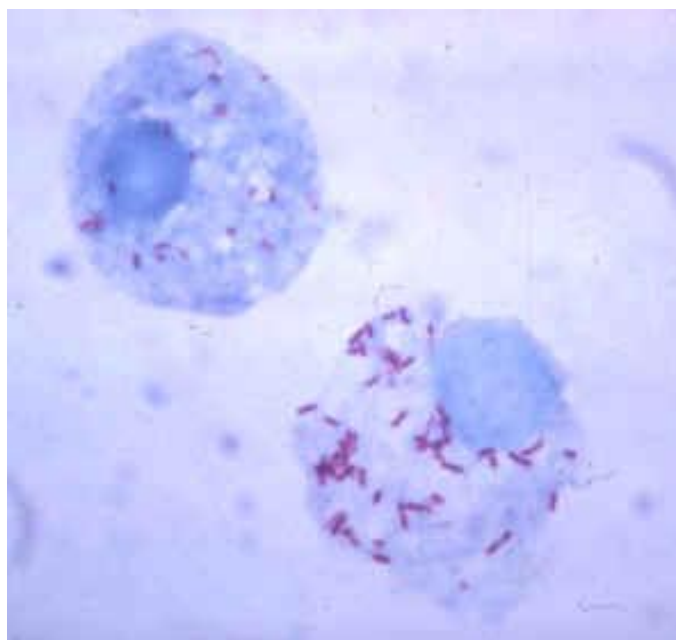
Πιθανόν να παρατηρηθεί αναιμία. Τα λευκά συνήθως είναι φυσιολογικά ως προς τον αριθμό τους, παρατηρείται όμως συχνά στροφή προς τα αριστερά με παρουσία ραβδοκυττάρων (77%) γεγονός που βοηθά στην πρόωπη διάγνωση (228). Λευκοκυττάρωση ή λευκοπενία παρατηρούνται λιγότερο συχνά (229). Η θρομβοκυττοπενία είναι συχνή. Συχνά ανευρίσκονται αυξημένες πρωτεΐνες οξείας

φάσεως όπως η CRP και το ινωδογόνο καθώς και η ΤΚΕ. Υπολευκωματιναιμία παρατηρείται στις βαρύτερες περιπτώσεις. Συχνά είναι αυξημένες οι τιμές των τρανσαμινασών, της LDH και της ουρίας, ενώ λιγότερο συχνά είναι αυξημένη η χολερυθρίνη και η κρεατινίνη. Συχνά παρατηρείται υπονατρία και υπασβεστιαμία. Στις σοβαρές περιπτώσεις οι παράγοντες πήξης μπορεί να βρεθούν ελαττωμένοι. Στα ούρα μπορεί να παρατηρηθεί μικροσκοπική αιματουρία και λευκωματουρία (230, 231).

3.3 ΕΙΔΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

3.3.1 Χρώσεις Gimenez και Giemsa

Χρωματίζονται ασθενώς με την Gram χρώση, αλλά διατηρούν την βασική φουξίνη όταν χρωματίζονται με την χρώση Gimenez με την οποία εμφανίζονται με κόκκινο χρώμα σε ένα γαλάζιο υπόβαθρο και έτσι ανιχνεύεται η παρουσία τους στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων (εικόνα 33). Χρωματίζονται επίσης με τις χρώσεις Giemsa, Macchiavello και Castaneda.

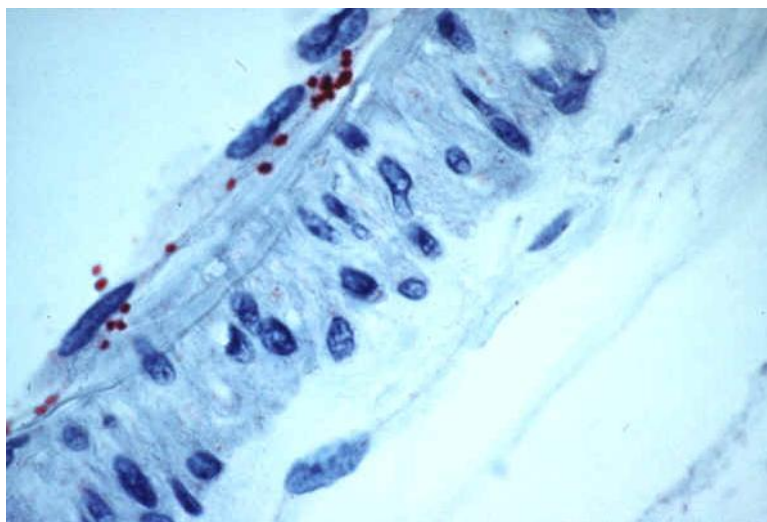


Εικόνα 33. Χρώση Gimenez σε κύτταρα αιμολέμφου κρότωνα (εικόνα από CDC)

3.3.2 Ανοσοπροσδιορισμός ρικετσιών στο αίμα και σε ιστούς

Ο ανοσοπροσδιορισμός χρησιμεύει στην πρώιμη ανίχνευση ρικετσιών σε ιστούς ή στο αίμα με την βοήθεια ανοσολογικών μεθόδων. Ο ανοσοπροσδιορισμός ρικετσιών στο αίμα γίνεται σε κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία έχουν αποσπαστεί από το τοίχωμα των προσβεβλημένων αγγείων. Με την βοήθεια ανοσομαγνητικών σφαιριδίων τα οποία είναι επικαλυμμένα με μονοκλωνικά

αντισώματα έναντι των ενδοθηλιακών κυττάρων γίνεται η απομόνωση από το αίμα των κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών κυττάρων και ακολούθως ελέγχεται η παρουσία ρικετσιών σε αυτά με άμεσο ανοσοφθορισμό με την χρήση πολυκλωνικών αντισωμάτων έναντι της συγκεκριμένης ρικέτσιας. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι 50% (235, 236). Κάθε ιστός μπορεί να χρησιμεύσει για τον ανοσοπροσδιορισμό ρικετσιών, αλλά σε ζώντες χρησιμοποιούνται κυρίως βιοψίες εσχάρας όπου οι ρικέτσιας ανευρίσκονται σε αφθονία ή βιοψίες από στοιχεία του εξανθήματος ιδιαίτερα τα πετεχειώδη ή τα πορφυρικά (εικόνα 34). Τα δείγματα μπορεί να είναι είτε φρέσκα είτε μονιμοποιημένα με παραφίνη. Χρησιμοποιούνται πολυκλωνικά ή μονοκλωνικά αντισώματα έναντι αντιγόνων των ρικετσιών για τον προσδιορισμό τους είτε με άμεσο ανοσοφθορισμό είτε με την μέθοδο της ανοσοϋπεροξειδάσης (237, 238, 239). Η ειδικότητα των παραπάνω μεθόδων είναι 100% και η ευαισθησία 53-75%. Άλλος τρόπος ανοσοπροσδιορισμού είναι η κατάτμηση του ιστού, όπως της εσχάρας, σε πολύ μικρά κομμάτια τα οποία μετά υποβάλλονται σε επεξεργασία με κολλαγενάση. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα που υπάρχουν στο μίγμα που προκύπτει, απομονώνονται με ανοσομαγνητικά σφαιρίδια και ακολούθως ανιχνεύονται οι ρικέτσιας με τον ίδιο τρόπο όπως και στα κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά κύτταρα(240). Οι βιοψίες των ιστών πρέπει να λαμβάνονται πριν την έναρξη της αντιβιοτικής αγωγής και οι φρέσκοι ιστοί να διατηρούνται είτε στους -70°C είτε σε αιθανόλη.



Εικόνα 34. Ανοσοϊστοχημική χρώση όπου διακρίνονται οι ρικέτσιας στο ενδοθήλιο του αγγείου. (Paddock C. – CDC)

3.3.3 Ορολογικές μέθοδοι

Για να είναι μια ορολογική μέθοδος χρήσιμη στην διάγνωση μιας ρικετσίωσης πρέπει να παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία και να είναι μικρό το χρονικό διάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων έως την εμφάνιση ανιχνεύσιμου τίτλου αντισωμάτων. Αντιθέτως μια ορολογική μέθοδος είναι χρήσιμη για οροεπιδημιολογική μελέτη όταν παρουσιάζει μεγάλη ειδικότητα και δίνει μικρό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

Η πρώτη ορολογική μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε στην διάγνωση των ρικετσιώσεων ήταν η **Weil-Felix** το 1916. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην παρουσία διασταυρούμενων ορολογικών αντιδράσεων μεταξύ επιτόπων αντιγόνων των ρικετσιών – με εξαίρεση την *R. akari* - και αντιγόνων στελεχών *Proteus*. Τα αντισώματα έναντι των *R. typhi*, *R. prowazekii* και *R. rickettsii* αντιδρούν με το στέλεχος *P. vulgaris* OX19, τα αντισώματα έναντι των υπόλοιπων ρικετσιών της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών αντιδρούν με το στέλεχος *P. vulgaris* OX2 και αντισώματα έναντι της *Orientia tsutsugamushi* αντιδρούν με το στέλεχος *P. mirabilis* OXK. Η Weil-Felix είναι μέθοδος με μικρή ευαισθησία και ειδικότητα. Τα αντισώματα που ανιχνεύονται είναι κυρίως IgM.

Ακολούθως χρησιμοποιήθηκε η **μέθοδος σύνδεσης του συμπληρώματος** (CF) αλλά δεν χρησιμοποιείται πλέον στην διάγνωση της οξείας λοίμωξης γιατί δεν παρουσιάζει ικανοποιητική ευαισθησία κατά τις πρώτες 3 εβδομάδες της νόσου. Έχει όμως μεγάλη ειδικότητα και γι' αυτό είναι χρήσιμη σε οροεπιδημιολογικές μελέτες (241, 242, 243, 240).

Άλλες μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι οι παρακάτω:

Η **μικροσυγκόλληση**, που παρουσιάζει μικρότερη ευαισθησία από την CF και την IFA και επιπλέον παρουσιάζει το μειονέκτημα ότι απαιτούνται για την διενέργειά της μεγάλες ποσότητες αντιγόνου (243). Η **έμμεση αιμοσυγκόλληση** η οποία παρουσιάζει ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα στον ορό οξείας φάσεως (244).

Η **συγκολλητινοαντίδραση Latex** η ευαισθησία της οποίας είναι συγκρίσιμη με την IFA στον ορό οξείας φάσεως. Ανιχνεύει κυρίως IgM αντισώματα και γι' αυτό είναι χρήσιμη μόνο στην οξεία φάση (245). Η **Enzyme – linked immunosorbent assay (ELISA)** (παρουσιάζει την ίδια ευαισθησία και ειδικότητα με την IFA και μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο στην διάγνωση της οξείας νόσου όσο και σε οροεπιδημιολογικές μελέτες, όμως δεν είναι ποσοτική μέθοδος όπως η IFA (246) και η **Line-blot** (247). Η μέθοδος της **έμμεσης ανοσοϋπεροξειδάσης** που μοιάζει με την IFA, όμως για την εκτέλεσή της δεν απαιτείται μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού και επιπλέον μπορεί να διατηρηθεί για μελλοντικό επανέλεγχο.

Η μέθοδος αναφοράς σήμερα για την ορολογική διάγνωση των ρικετσιώσεων είναι η μέθοδος του **έμμεσου ανοσοφθορισμού (IFA)**. Αυτή η μέθοδος έχει βελτιωθεί ως μικρομέθοδος που λέγεται **μικροανοσοφθορισμός (MIF)** ο οποίος έχει το πλεονέκτημα της ταυτόχρονης ανίχνευσης πολλαπλών διαφορετικών ρικετσιακών αντιγόνων με την ίδια σταγόνα ορού. Έτσι γίνονται ταυτόχρονα συγκρίσεις των τίτλων αντισωμάτων όταν παρουσιάζονται διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ αντιγόνων διαφορετικών ρικετσιών. Ανιχνεύονται IgM και IgG αντισώματα. Απαιτούνται κατά κανόνα δύο δείγματα ορού, ένα κατά την οξεία φάση της νόσου, δηλαδή κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων και ένα κατά την φάση της ανάρρωσης, δηλαδή κατά τις επόμενες 2 εβδομάδες για σύγκριση. Το κάθε εργαστήριο έχει το δικό του cut off τιμών που θεωρεί θετικές. Μεγαλύτερη σημασία έχει η ορομετατροπή ή η τετραπλάσια μεταβολή του τίτλου των αντισωμάτων μεταξύ των δύο διαδοχικών δειγμάτων ορού.

Η IFA είναι μέθοδος με μεγάλη ευαισθησία – εκτός από την *R. africa* (248) - αλλά μικρής ειδικότητας λόγω των συχνών διασταυρούμενων αντιδράσεων που

παρατηρούνται μεταξύ στελεχών της ίδιας ομάδας (249), μεταξύ των δύο ομάδων (ΟΚΠ και ΟΤ) (250, 251), μεταξύ ρικετσιών και άλλων βακτηριδίων όπως με *Coxiella burnetii* (252, 253), *Proteus*, *Legionella* (254, 252), *Bartonella* και *Ehrlichia*. Τα περισσότερα αντισώματα που ευθύνονται για τις διασταυρούμενες αντιδράσεις είναι έναντι του λιποπολυσακχαρίτη. Επιπροσθέτως ψευδώς θετικά IgM αντισώματα παρατηρούνται σε παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα αλλά και σε λοιμώξεις από ιούς και παράσιτα οι οποίες προκαλούν ένα μη ειδικό πολλαπλασιασμό των Β-λεμφοκυττάρων, όπως λοιμώξεις από CMV, EBV και η ελονοσία.

Αν παρατηρούνται διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ διαφορετικών ρικετσιών ή ρικετσιών με άλλα βακτήρια τότε ένα ρικετσιακό αντιγόνο θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει το αίτιο της λοίμωξης όταν ο τίτλος των IgM ή IgG αντισωμάτων έναντι αυτού του ρικετσιακού αντιγόνου είναι τουλάχιστον τετραπλάσιος από τον τίτλο των IgM ή IgG αντισωμάτων αντίστοιχα έναντι όλων των άλλων αντιγόνων. Όταν η διαφορά των τίτλων είναι μικρότερη τότε εκτελείται η μέθοδος Western blot (WB). Επίσης ένα μειονέκτημα της IFA είναι η υποκειμενικότητα στην εκτίμηση του αποτελέσματος. Διαφορετικοί ειδικοί είναι πιθανό να εκτιμήσουν διαφορετικά τον τελικό τίτλο αντισωμάτων.

Η κινητική των αντισωμάτων – χρόνος εμφάνισης των IgM και IgG αντισωμάτων μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, χρόνος εμφάνισης του υψηλότερου τίτλου αντισωμάτων – είναι δυνατόν να διαφέρει μεταξύ των διαφορετικών ρικετσιών. Έτσι η *R. conorii* εμφανίζει συγκριτικά με την *R. africa* νωρίτερα τα IgM (σε 1-5 εβδομάδες έναντι 2-7 εβδ) και IgG αντισώματα (σε 1-5 εβδ. έναντι 3-7 εβδ.). Στις ρικετσιώσεις γενικά προτείνεται η λήψη του πρώτου δείγματος ορού για ορολογικό έλεγχο νωρίς μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και η λήψη του δευτέρου δείγματος μετά από δύο εβδομάδες, αλλά σε υποψία λοίμωξης από *R. africa*, πρέπει να λαμβάνεται ένα δείγμα επίσης 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της νόσου για να είναι εφικτή η διαπίστωση ορομετατροπής ή τετραπλασιασμού του τίτλου των αντισωμάτων (255). Επίσης η πρόωμη χορήγηση δοξυκυκλίνης μέσα στην πρώτη εβδομάδα μπορεί να εμποδίσει την ανάπτυξη αντισωμάτων σε λοίμωξη από *R. africa* (255).

Η **Western blot** είναι η μέθοδος με την μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα και ανιχνεύει αντισώματα νωρίτερα από την IFA (256). Ανιχνεύει 2 τύπων αντισώματα, έναντι του λιποπολυσακχαρίτη που εμφανίζονται νωρίς και έναντι υψηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνών (rOmpA, rOmpB και sca4) που εμφανίζονται αργότερα. Είναι πολύ χρήσιμη και σε οροεπιδημιολογικές μελέτες (257). Με αυτή την μέθοδο ένα ρικετσιακό αντιγόνο θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει τον υπεύθυνο για την λοίμωξη παράγοντα όταν ο ορός της οξείας φάσης ή της φάσης αναρρώσεως αντιδρά μόνο με αυτό το αντιγόνο. Αν η WB δεν είναι διαγνωστική και οι τίτλοι των IgM/IgG αντισωμάτων με την IFA είναι αρκούντως υψηλοί, τότε εφαρμόζονται η **μέθοδος της διασταυρούμενης απορρόφησης**. Με την μέθοδο αυτή, όταν η απορρόφηση του ορού γίνεται με την υπεύθυνη για την νόσο ρικέτσια απομακρύνονται από τον ορό αμφοτέρωτα τα ομόλογα και τα ετερόλογα αντισώματα, ενώ όταν η απορρόφηση γίνεται με τη ρικέτσια (ή άλλου είδους βακτήριο) που είναι υπεύθυνη για την

διασταυρούμενη αντίδραση, τότε απομακρύνονται μόνο τα ετερόλογα αντισώματα (258).

3.3.4 Απομόνωση ρικετσιών

Εμβρυοφόρα αυγά όρνιθας

Κατά το παρελθόν χρησιμοποιήθηκε ευρέως ο λεκιθικός σάκος εμβρυοφόρων αυγών όρνιθας για την καλλιέργεια ρικετσιών, όμως αυτή η μέθοδος έχει πλέον αντικατασταθεί από τις κυτταροκαλλιέργειες.

Πειραματόζωα

Στο παρελθόν επίσης χρησιμοποιήθηκε ο ενοφθαλμισμός ρικετσιών σε ινδικά χοιρίδια και σε ποντίκια για την καλλιέργειά τους. Ο ενοφθαλμισμός σε πειραματόζωα χρησιμοποιείται τώρα μόνο για την απομόνωση ρικετσιών από δείγματα νεκροψιών τα οποία είναι επιμολυσμένα με άλλα μικρόβια, όπως και για την απομάκρυνση μυκοπλασμάτων από επιμολυσμένες κυτταροκαλλιέργειες.

Κυτταροκαλλιέργειες

Η κύρια μέθοδος που εφαρμόζεται σήμερα για την απομόνωση ρικετσιών είναι η κυτταροκαλλιέργειες. Τα κλινικά δείγματα που χρησιμοποιούνται είναι λευκοκυτταρική στοιβάδα του αίματος (buffy coat), ολικό αίμα, πλάσμα, βιοψίες δέρματος (κυρίως εσχάρες), ιστοί από νεκροτομικό υλικό, αρθρώποδα. Το υλικό από το οποίο συχνότερα έχουν απομονωθεί ρικετσιακά στελέχη είναι οι βιοψίες δέρματος. Τα εργαστήρια τα οποία εφαρμόζουν κυτταροκαλλιέργειες για την απομόνωση ρικετσιών πρέπει να διαθέτουν επίπεδο βιοασφάλειας 3.

Οι κυτταροκαλλιέργειες σε shell-vial είναι πολύ αποτελεσματικές στην απομόνωση ρικετσιακών στελεχών. Περιλαμβάνουν ένα στάδιο φυγοκέντρησης με σκοπό την αύξηση της αναλογίας ρικετσιών προς κύτταρα και την αύξηση της σύνδεσης και της εισόδου ρικετσιών στα κύτταρα. Χρησιμοποιούνται 3 shell-vials. Το αίμα πρέπει να συλλέγεται σε σωληνάρια με ηπαρίνη ως αντιπηκτικό γιατί το EDTA και το κιτρικό νάτριο μπορεί να προκαλέσουν αποκόλληση της κυτταρικής στοιβάδας από την καλυπτρίδα. Οι καλυπτρίδες ελέγχονται για την ανάπτυξη ρικετσιών με χρώση Gimenez και έμμεσο ανοσοφθορισμό μετά από 3, 6 και 14 ημέρες. Η ανίχνευση ρικετσιών σε ορισμένες περιπτώσεις είναι εφικτή σε 48-72 ώρες συνήθως όμως απαιτούνται 3-7 ημέρες (259). Αν ο ανοσοφθορισμός είναι θετικός, τότε μέρος του υπερκείμενου στο φιαλίδιο ελέγχεται με μεθόδους PCR για την ταυτοποίηση της ρικέτσιας και το υπόλοιπο υπερκείμενο καθώς και το περιεχόμενο από το 3^ο shell-vial ενοφθαλμίζονται σε συρρέουσες στοιβάδες HEL κυττάρων σε φλάσκες με σκοπό τον πολλαπλασιασμό των ρικετσιών. Κύτταρα χρησιμοποιούνται στα shell-vials από διάφορες κυτταρικές σειρές όπως από κρότωναes και από κύτταρα θηλαστικών. Μια πολύ χρήσιμη κυτταρική σειρά που χρησιμοποιείται είναι τα κύτταρα ινοβλαστών ανθρώπινου εμβρυϊκού πνεύμονα (HEL). Άλλες κυτταρικές σειρές είναι τα Vero cells από νεφρά Αφρικανικού πράσινου πιθήκου, τα L929 cells από ινοβλάστες ποντικού καθώς και άλλα. Η λήψη του δείγματος πρέπει να γίνεται όσο το δυνατό νωρίτερα μετά την έναρξη της νόσου, πριν την έναρξη αντιβιοτικής αγωγής και ο ενοφθαλμισμός των κυττάρων πρέπει να γίνεται το συντομότερο δυνατόν μετά την

λήψη του δείγματος, μέσα στο πρώτο 24ωρο μια και έχει παρατηρηθεί ότι η παραμονή του δείγματος σε θερμοκρασία δωματίου ή στους 4°C για 24 ώρες οδηγεί σε αρνητικό αποτέλεσμα της κυτταροκαλλιέργειας (260).

Η βέλτιστη θερμοκρασία ανάπτυξης των ρικετσιών είναι 35°C για τις ρικέτσιες της ομάδας του τύφου, 32°C για τις ρικέτσιες της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών και 28°C για την *R. felis*.

3.3.5 Μοριακές μέθοδοι ανίχνευσης

Οι μοριακές μέθοδοι ανίχνευσης ρικετσιών βασίζονται στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). Με αυτές τις μεθόδους είναι εφικτή η ταχεία ανίχνευση ρικετσιών από κλινικά δείγματα και είναι μέθοδοι με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα. Αν το κλινικό δείγμα είναι αίμα, τότε το δείγμα με αντιπηκτικό αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου έως ότου καθιζήσουν τα κύτταρα και ακολούθως αναζητούνται οι ρικέτσιες στην στοιβάδα των λευκών αιμοσφαιρίων (buffy coat), όπου ανευρίσκονται και τα κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αν είναι ιστός, προτιμάται ο φρέσκος ιστός, μπορεί όμως να χρησιμοποιηθεί και ιστός μονιμοποιημένος με παραφίνη.

Ένα θετικό αποτέλεσμα της PCR επιβεβαιώνει την διάγνωση πριν την εμφάνιση ορομετατροπής και πριν την διαπίστωση ενός θετικού αποτελέσματος στις κυτταροκαλλιέργειες. Ένα δείγμα μπορεί να είναι θετικό ακόμα και αν έχει προηγηθεί αντιβιοτική αγωγή.

Με τις μεθόδους PCR ανιχνεύονται τμήματα από τις αλληλουχίες νουκλεοτιδίων των γονιδίων του 16S rRNA, της 17kDa πρωτεΐνης, της κιτρικής συνθετάσης (gltA), της rOmpA, της rOmpB, της sca 4 και της sca1.

Έχουν χρησιμοποιηθεί πολλές τεχνικές PCR στην διάγνωση των ρικετσιώσεων. Η τεχνική nested-PCR έχει μεγάλη ευαισθησία στις σοβαρές περιπτώσεις αλλά παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο επιμόλυνσης του δείγματος (261, 262). Η suicide-PCR είναι μια nested – PCR τεχνική στην οποία χρησιμοποιούνται μοναδικής χρήσης primers και έτσι αποφεύγεται η επιμόλυνση από amplicons προηγούμενων PCR. Έχει ειδικότητα 100%, ευαισθησία 68% η οποία είναι 1,5 φορά μεγαλύτερη της κοινής PCR και είναι 2,2 φορές πιο ευαίσθητη από την καλλιέργεια (263).

Μια άλλη τεχνική είναι μια ποσοτική πραγματικού χρόνου PCR, η οποία έχει μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα, μικρό κίνδυνο επιμόλυνσης και προσδιορίζει τον αριθμό των αντιγράφων του ρικετσιακού DNA (264, 265, 266).

Αρχικά η μέθοδος PCR εφαρμοζόταν σε συνδυασμό με ανάλυση του πολυμορφισμού των κλασμάτων του DNA μετά την επίδραση περιοριστικών ενζύμων (restriction fragment length polymorphism - RFLP) για τον καθορισμό του είδους της ρικέτσιας. Με την ανάπτυξη αυτόματων αναλυτών της αλληλουχίας των νουκλεοτιδίων (sequencing) είναι τώρα δυνατή η ταχεία ανάλυση της αλληλουχίας των προϊόντων της PCR και ο προσδιορισμός του είδους της ρικέτσιας.

3.3.6 Έλεγχος των αρθροπόδων

Οι κρότωναες όταν αφαιρεθούν από το δέρμα είναι προτιμότερο να παραμείνουν ζωντανοί έως ότου εξεταστούν. Αφού αποστειρωθούν τους αφαιρείται ένα πόδι και ακολούθως συλλέγεται μια σταγόνα αιμολέμφου η οποία εξετάζεται μετά από χρώση Gimenez ή με μεθόδους ανοσοπροσδιορισμού για την παρουσία ρικετσιών.

Οι κρότωναες, όπως επίσης οι ψείρες και οι ψύλλοι, μπορούν να ελεγχθούν με μεθόδους PCR και κυτταροκαλλιέργειες για την παρουσία ρικετσιών (234).

3.4 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΡΙΚΕΤΣΙΩΣΕΩΝ

Φαρμακευτικό εξάνθημα

Συχνά το εξάνθημα των ρικετσιώσεων θεωρείται ως φαρμακευτικό σε προηγηθείσα εμπειρική θεραπεία του εμπυρέτου νοσήματος με κάποιο αντιβιοτικό. Ο φυσιολογικός αριθμός των λευκών σε συνδυασμό με την αριστερή στροφή τους βοηθά στην διάγνωση.

Λοιμώξεις

Βακτηριακές :

Μηνιγγιτιδοκοκκαίμια: Το εξάνθημα μπορεί αρχικά να είναι κηλιδοβλατιδώδες γίνεται όμως πετεχειώδες ή νεκρωτικό μέσα σε μία ή δύο ημέρες από την έναρξη του πυρετού. Συνήθως αρχίζει από τα πόδια και επεκτείνεται προς τα πάνω. Η διαφορική διάγνωση από την μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα μπορεί να είναι δύσκολη γιατί και στις ρικετσιώσεις όπως στον ΚΠΒΟ παρουσιάζεται συχνά πλειοκύττωση στο ENY (συνήθως λευκά λιγότερα από 100/μl) που μπορεί να είναι είτε λεμφοκυτταρική είτε πολυμορφοκυτταρική. Η αυχενική δυσκαμψία κατά κανόνα απουσιάζει. Σε αμφίβολες περιπτώσεις ο ασθενής πρέπει να θεραπεύεται και για τα δύο νοσήματα.

Τυφοειδής πυρετός: Τα λευκά είναι φυσιολογικά ή λίγο ελαττωμένα, αλλά δεν παρουσιάζεται θρομβοπενία.

Αναπλάσμωση, τουλαραιμία, άνθρακας, διάχυτη γονοκοκκική λοίμωξη, δευτερογενής σύφιλη, λεπτοσπείρωση, Q fever, βρουκέλλωση, εντοπισμένες λοιμώξεις.

Ιογενείς

Ιαρά: έχει πρόδρομα συμπτώματα από το αναπνευστικό, φωτοφοβία και κηλίδες Koplik.

Λοιμώξεις από εντεροϊούς: Αχνό κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και περιστασιακά πετεχειώδες που εμφανίζεται με την έναρξη του πυρετού, αρχίζει από το πρόσωπο και επεκτείνεται στον κορμό και στα άκρα, μπορεί να περιλαμβάνει τα πέλματα και τις παλάμες. Η κλινική πορεία είναι ηπιότερη και είναι λοιμώξεις αυτοπεριοριζόμενες. Στην γενική αίματος συχνά παρουσιάζουν λευκοπενία και θρομβοπενία, ενώ στις ρικετσιώσεις τα λευκά συνήθως είναι φυσιολογικά με αριστερή στροφή.

Λοιμώξεις από αρμποϊούς. Δεν παρουσιάζουν κεφαλαλγία.

Colorado tick fever. Υπάρχει πυρετός, κεφαλαλγία, ραχιαλγία, λευκοπενία, ενώ δεν εμφανίζεται εξάνθημα. Επανεμφάνιση του πυρετού μετά 2-3 ημέρες.

Ιογενείς αιμορραγικοί πυρετοί (CCHF, hantavirus)

Ανθρώπινος ερπητοϊός 6 (Roseola): Το εξάνθημα εμφανίζεται 3-5 ημέρες μετά την έναρξη του πυρετού, είναι κηλιδοβλατιδώδες, αρχίζει από τον κορμό και υποχωρεί σύντομα.

Human parvovirus B19 (Λοιμώδες ερύθημα – πέμπτη νόσος): Χαμηλός πυρετός πριν την έναρξη του εξανθήματος, εξέρυθρα μάγουλα, δαντελωτή εικόνα εξανθήματος στον κορμό.

Σύνδρομα λοιμώδους μονοπυρηνώσεως

Οι λοιμώδεις παράγοντες με κύριο όργανο στόχο το ενδοθήλιο είναι πολλοί λίγοι: *Orientia tsutsugamushi*, *Ehrlichia ruminantium* (ζώα), hantaviruses, human herpes virus – 8

Άλλα: Αγγείιτις από ανοσοσυμπλέγματα, ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, σύνδρομο τοξικού shock, νόσος Kawasaki, αίτια μηνιγγίτιδας, αίτια ηπατίτιδας, λοίμωξη χοληφόρων, τροπικά νοσήματα (όπως ελονοσία).

Ο πυρετός κατά κανόνα κατά τις πρώτες μέρες της ρικετσίωσης συνοδεύεται με σχετική βραδυκαρδία, γεγονός που περιορίζει το εύρος των πιθανών διαγνώσεων. Η εμφάνιση εξανθήματος στα πέλματα και στις παλάμες δεν είναι παθολογική των ρικετσίωσεων γιατί μπορεί να εμφανιστεί επίσης σε αντίδραση υπερευαισθησίας σε φάρμακα, σε λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα και σε λοιμώξεις από *Treponema pallidum*, *Neisseria meningitis*, *Streptobacillus moniliformis*, *E. caffeensis* και σε ορισμένους εντεροϊούς.

Η διαφορική διάγνωση εμπύρετου νοσήματος που συνοδεύεται από εξάνθημα είναι ευρεία. Εκτιμάται ο τύπος του εξανθήματος, η εντόπισή του, ο τύπος της επέκτασής του και ο χρόνος της εμφάνισής του σε σχέση με τον χρόνο εμφάνισης του πυρετού καθώς και η εποχή του έτους που εμφανίζεται. Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα μπορεί να προκαλέσουν ο ανθρώπινος ερπητοϊός 6, ο *parvovirus B19*, ο *West Nile virus*, οι ιοί *Coxsackie* και *Echo*, ο *EBV*, η γενικευμένη γονοκοκκική λοίμωξη, το *Mycoplasma pneumoniae*, η λεπτοσπείρωση η δευτερογενής σύφιλη, η νόσος Kawasaki, η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, οι φαρμακευτικές αντιδράσεις και τα νοσήματα από ανοσοσυμπλέγματα. Πετεχειώδες εξάνθημα μπορεί να εμφανιστεί σε λοίμωξη από μηνιγγιτιδόκοκκο, σε λοιμώξεις από εντεροϊούς, σε ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, και μετά από λοίμωξη του φάρυγγα από στρεπτόκοκκο της ομάδας A.

Άλλα εξανθηματικά νοσήματα από τα οποία πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν οι ρικετσίωσεις είναι το πολύμορφο ερύθημα, το σύνδρομο Steven-Jonson και το σύνδρομο τοξικού shock.

Η διαφορική διάγνωση της εσχάρας περιλαμβάνει: δήγμα αράχνης, δερματικές λοιμώξεις από *Aspergillus*, *Fusarium*, απλό έρπη, *Parapoxvirus*, *Streptobacillus moniliformis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Burkholderia pseudomallei*, *Bacillus anthracis*.

3.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

3.5.1 Έλεγχος ευαισθησίας σε αντιβιοτικά

Έχουν αναπτυχθεί πολλές μέθοδοι για τον έλεγχο της ευαισθησίας των ρικετσιών στα αντιβιοτικά. Οι πρώτες μέθοδοι που εφαρμόστηκαν χρησιμοποιούσαν εμβρυοφόρα αυγά όρνιθας ή μοντέλα ζώων (267, 268). Η μέθοδος αναφοράς είναι η μέθοδος της πλάκας (plaque assay) που βασίζεται στο κυτταροπαθολογικό αποτέλεσμα του πολλαπλασιασμού των ρικετσιών στα κύτταρα κυτταροκαλλιέργειών με σχηματισμό πλακών. Η MIC είναι η μικρότερη συγκέντρωση του αντιμικροβιακού παράγοντα που προκαλεί πλήρη αναστολή της δημιουργίας πλάκας (269). Κάποιες ρικέτσιες όμως, όπως η *R. felis*, δεν έχουν την ικανότητα δημιουργίας πλάκας.

Άλλη μέθοδος που επίσης βασίζεται σε κυττοπαθολογικό επακόλουθο των ρικετσιών στα κύτταρα είναι η Dye Uptake assay που είναι μια χρωματομετρική μέθοδος (270). Αυτή η μέθοδος παρακάμπτει το πρόβλημα της μη δημιουργίας πλάκας από ορισμένες ρικέτσιες και χρησιμοποιεί τον ανοσοφθορισμό για να ελέγξει την ανάπτυξη ρικετσιών σε κυτταροκαλλιέργεια υπό την επίδραση διαφόρων συγκεντρώσεων του αντιβιοτικού (271). Μέθοδοι κυτταροκαλλιέργειών έχουν τελευταία συνδυαστεί με ποσοτική εκτίμηση των ρικετσιών με τη χρήση μοριακών μεθόδων (PCR) (272).

Με βάση τα αποτελέσματα με την χρήση των παραπάνω μεθόδων το πιο αποτελεσματικό αντιβιοτικό για όλες τις ρικέτσιες που έχουν ελεγχθεί είναι η δοξυκυκλίνη με την μικρότερη MIC 0,06-0,25 µg/ml (273, 270). Η χλωραμφενικόλη είναι δραστική με MIC 0,25-1 µg/ml (270) και η θειαμφενικόλη με MIC 0,5-4 µg/ml. Η δοξυκυκλίνη και η χλωραμφενικόλη είναι βακτηριοστατικά αντιβιοτικά έναντι των ρικετσιών (274).

Η κετολίδη τελιθρομυκίνη είναι επίσης πολύ δραστική έναντι όλων των ρικετσιών με MIC 0,5-1 µg/ml (272, 275). Από τις μακρολίδες φαίνονται δραστικές *in vitro* έναντι της *R. prowazekii* η αζιθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη, η ερυθρομυκίνη και η ροξιθρομυκίνη, έναντι της *R. akari* η αζιθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη και η ροξιθρομυκίνη, έναντι της *R. rickettsii* η αζιθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη και έναντι της *R. conorii* η κλαριθρομυκίνη (271, 276). Σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι η ροξιθρομυκίνη και η πριστιναμυκίνη είναι δραστικές έναντι της *R. conorii* και της *R. rickettsii* (277). Μεταξύ των μακρολιδών πιο αποτελεσματική είναι η γιοσαμυκίνη με MIC 0,5-1 µg/ml (278). Οι ρικέτσιες της ομάδας του τύπου είναι ευαίσθητες στην ερυθρομυκίνη ενώ αυτές της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών παρουσιάζουν αντοχή (270).

Μια υποομάδα των ρικετσιών της ΟΚΠ που περιλαμβάνει τις *R. massiliae*, *R. aeschlimannii*, *R. montanensis*, *R. rhipicephalii* και το strain Bar 29 παρουσιάζει σχετική αντοχή στην ριφαμπικίνη (MIC 2-4 µg/ml). Είναι γενικά ευαίσθητες στις φθοριοκινολόνες με MIC 0,25-2 µg/ml.

Σε μελέτη της ευαισθησίας των *R. akari*, *R. rickettsii*, *R. conorii* και *R. prowazekii* στις φθοριοκινολόνες σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη, οφλοξασίνη και

σπαρφλοξασίνη φάνηκε ότι η λεβοφλοξασίνη και η σπαρφλοξασίνη είχαν την μεγαλύτερη δραστικότητα έναντι της *R. conorii* και η λεβοφλοξασίνη έναντι της *R. prowazekii* (279) και σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι η σπαρφλοξασίνη είναι δραστική έναντι της *R. rickettsii* και της *R. conorii* (280).

Όλες οι ρικέτσιες είναι ανθεκτικές στα β-λακταμικά αντιβιοτικά, στις αμινογλυκοσίδες και στην κοτριμοξαζόλη.

Σε κυτταροκαλλιέργειες *R. conorii*, βρέθηκε ότι η επώαση με στατίνες για 48 ώρες της κυτταροκαλλιέργειας πριν την μόλυνσή τους με ρικέτσιες είχε ως αποτέλεσμα την μείωση σχηματισμού πλακών κατά 30-68%. Έτσι πιθανόν οι άνθρωποι που λαμβάνουν στατίνες να προφυλάσσονται ή να εκδηλώνουν ηπιότερη νόσο μετά από λοίμωξη με *R. conorii* (281).

3.5.2 Μοριακή βάση αντίστασης στα αντιβιοτικά.

Η ανάλυση του γονιδιώματος υποδεικνύει κάποιους πιθανούς μηχανισμούς, ειδικούς ή μη ειδικούς, αντίστασης στα αντιβιοτικά. Ένα ορθόλογο για την μεταλλο-β-λακταμάση έχει βρεθεί στις *R. typhi*, *R. prowazekii* και *R. conorii*. Στην *R. felis* έχουν βρεθεί μία β-λακταμάση τάξης C, μια β-λακταμάση τάξης D, ένα ομόλογο πενικιλιν-ακυλάσης (49). Η *R. conorii*, η *R. typhi* και η *R. prowazekii* διαθέτουν πολλαπλά αντίγραφα του AmpG γονιδίου που πιθανώς σχετίζεται με την φυσική τους αντίσταση στα β-λακταμικά αντιβιοτικά. Διαθέτουν επίσης πενικιλοδεσμευτικές πρωτεΐνες (PBPs). Έχουν ανευρεθεί πολλά ορθόλογα μεταφορέων πολλαπλών αντιβιοτικών, όπως ένα ABC σύστημα (49). Η αντίσταση στην τριμεθοπρίμη – σουλφομεθοξαζόλη πιθανόν οφείλεται στην απουσία ενζύμων βιοσύνθεσης φυλικού και φολινικού οξέος. Συγκεκριμένα οι ρικέτσιες της OT δεν διαθέτουν τα folA και folP γονίδια ενώ οι *R. felis*, *R. conorii*, *R. sibirica* και *R. rickettsii* δεν διαθέτουν το folA γονίδιο. Η αντίσταση στην γενταμυκίνη πιθανώς οφείλεται στο ότι αυτή παραμένει εξωκυτταρίως ενώ οι ρικέτσιες είναι ενδοκυττάρια παθογόνα (38). Έχει πάντως βρεθεί στην *R. conorii* ένα γονίδιο που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη παρόμοια με μια aminoglycoside 3'-phosphotransferase. Η αντίσταση στην ριφαμικίνη που παρατηρείται στην υποομάδα της *R. massiliae* σχετίζεται με μεταλλάξεις στο groB γονίδιο (282). Οι ρικέτσιες της OT έχουν 3 διαφορετικά αμινοξέα στην L22 ριβοσωμική πρωτεΐνη συγκριτικά με τις ρικέτσιες της OKΠ, γεγονός που πιθανώς εξηγεί την διαφορετική ευαισθησία τους στην ερυθρομυκίνη (283).

3.5.3 Θεραπεία στην κλινική πράξη

Το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε στην θεραπεία των ρικετσιώσεων ήταν το παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ με θετικά αποτελέσματα (284). Τα αντιβιοτικά που έχουν χρησιμοποιηθεί περισσότερο στην θεραπεία των ρικετσιώσεων είναι οι τετρακυκλίνες – ιδιαίτερα η δοξυκυκλίνη- και η χλωραμφενικόλη. Η χλωραμφενικόλη ήταν το πρώτο αντιβιοτικό που χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία στην θεραπεία του ΚΠΒΟ το 1948 (285). Ακολούθως δοκιμάστηκε με επιτυχία στον επιδημικό και στον ενδημικό τύπο. Η τεραμυκίνη δοκιμάστηκε λίγο αργότερα πειραματικά αλλά και σε μικρό

αριθμό ατόμων με ρικετσίωση από *R. akari* και έδειξε να είναι αποτελεσματικότερη από την χλωραμφενικόλη (286). Στην πρώτη συγκριτική μελέτη δοξυκυκλίνης (μίας δόσης των 200 mg) με χλωραμφενικόλη ή τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη (για 15 ημέρες) σε ασθενείς με επιδημικό τύφο φάνηκε ότι η δοξυκυκλίνη υπερείχε ελαφρά, ενώ η τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη ήταν αναποτελεσματική (287).

Η χλωραμφενικόλη προτιμούνται στην θεραπεία ρικετσιώσεων σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 9 ετών λόγω του φόβου χρώσης των οδόντων και ανώμαλης ανάπτυξης των οστών από την δοξυκυκλίνη, πράγμα που τελικά δεν ισχύει σε βραχυχρόνια λήψη τετρακυκλίνης (7-10 ημέρες). Η λήψη δοξυκυκλίνης σε περιπτώσεις ρικετσίωσης δεν αντενδείκνυται πλέον στα παιδιά (289).

Στην κλινική πράξη το αποτελεσματικότερο αντιβιοτικό έχει αποδειχθεί ότι είναι η δοξυκυκλίνη. Παρατηρείται η μικρότερη θνησιμότητα και η ταχύτερη επίτευξη απυρεξίας σε σχέση με τα συγκρινόμενα αντιβιοτικά. Στην θεραπεία του ενδημικού τύφου επέρχεται απυρεξία σε 2,9 ημέρες μετά την έναρξη θεραπείας με δοξυκυκλίνη, σε 4 ημέρες με χλωραμφενικόλη και σε 4,2 ημέρες με σιπροφλοξασίνη (290).

Σε 6388 ασθενείς με αποδεδειγμένο ή πιθανό ΚΠΒΟ που μελετήθηκαν μεταξύ των ετών 1981-1998 βρέθηκε ότι όσοι έλαβαν αγωγή μόνο με τετρακυκλίνη παρουσίαζαν σημαντικά μικρότερη θνησιμότητα (1,5%) συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν μόνο χλωραμφενικόλη (7,6%). Η θνησιμότητα όσων έλαβαν μόνο χλωραμφενικόλη ήταν συγκρίσιμη με αυτήν όσων δεν έλαβαν καμία από τις δύο θεραπείες (5,8%). Επίσης η καθυστέρηση στην έναρξη αγωγής με τετρακυκλίνη για περισσότερο από 5 ημέρες σχετιζόταν με αυξημένη θνησιμότητα (291, 292).

Η δοξυκυκλίνη έχει εξαιρετική βιοδαθεσιμότητα είτε λαμβάνεται από το στόμα είτε ενδοφλέβια. Η εμφάνιση εξανθήματος φωτοευαισθησίας είναι σπανιότερη από όταν λαμβάνεται τετρακυκλίνη. Η δόση είναι 100 mg ανά 12ωρο για ενήλικες και παιδιά με βάρος σώματος μεγαλύτερο των 45 kg ενώ για τα υπόλοιπα παιδιά η δόση είναι 2,2 mg/kg ΒΣ ανά 12ωρο. Η ιδανική διάρκεια θεραπείας δεν έχει προσδιοριστεί, προτείνεται όμως αγωγή για 7-10 ημέρες και τουλάχιστον για άλλες 48 ώρες μετά την επίτευξη απυρεξίας. Αν ο ασθενής λάβει δοξυκυκλίνη ή άλλη τετρακυκλίνη νωρίς μετά την έναρξη του πυρετού, κατά τις πρώτες 4-5 ημέρες, απυρεξία επέρχεται συνήθως εντός 48 ωρών και αν δεν επέλθει, η διάγνωση ρικετσίωσης απομακρύνεται. Όμως στις σοβαρότερες περιπτώσεις όπου συνήθως έχει καθυστερήσει η χορήγηση κατάλληλου αντιβιοτικού, η απυρεξία έρχεται αργότερα.

Η δοξυκυκλίνη πιθανόν να είναι χρήσιμη και στην προφύλαξη από ρικετσίωση, γεγονός που έχει αποδειχθεί σε λοίμωξη από *Orientia tsutsugamushi* (293).

Στις εγκύους αντενδείκνυται η χρήση δοξυκυκλίνης μετά το πρώτο 3μηνο της κύησης, λόγω κινδύνου ηπατικής βλάβης ή παγκρεατίτιδας της εγκύου ή ανωμαλιών των οδόντων του εμβρύου. Μπορεί να χορηγηθεί μόνο σε απειλητικές για την ζωή λοιμώξεις. Επίσης αντενδείκνυται η χρήση χλωραμφενικόλης γιατί έχει ως παρενέργεια το gray baby syndrome.

Γενικά η χρήση της χλωραμφενικόλης στις ρικετσιώσεις αποτελεί μια εναλλακτική επιλογή όταν αντενδείκνυται η λήψη δοξυκυκλίνης, υπάρχει όμως ο κίνδυνος της εμφάνισης ως επιπλοκής της απλαστικής αναιμίας. Έχουν δε αναφερθεί περιπτώσεις που δεν ανταποκρίθηκαν στην λήψη χλωραμφενικόλης ή υποτροπίασαν (295, 288). Η

δοσολογία της χλωραμφενικόλης είναι 50 mg/kg/day διαιρεμένη σε 4 δόσεις με μέγιστη δόση τα 2 gr ημερησίως.

Οι φθοριοκινολόνες χρησιμοποιήθηκαν αργότερα στην θεραπεία ρικετσιώσεων (286) και η χρήση τους είναι περιορισμένη. Σε συγκριτική μελέτη ασθενών με ΜΚΠ που έλαβαν είτε δοξυκυκλίνη 100 mg ανά 12ωρο είτε σιπροφλοξασίνη 750 mg ανά 12ωρο δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τον χρόνο επίτευξης απυρεξίας (297), ενώ σε άλλη συγκριτική μελέτη με χορήγηση είτε δοξυκυκλίνης 100 mg ανά 12ωρο για 2 ημέρες είτε σιπροφλοξασίνης 500 mg ανά 12ωρο για 2 ημέρες, απυρεξία επιτεύχθηκε συντομότερα όταν χορηγήθηκε δοξυκυκλίνη (298). Υπάρχουν όμως και αναφορές αποτυχίας της αγωγής με σιπροφλοξασίνη (299, 300, 301).

Πολύ πρόσφατα σε διεθνές συνέδριο αναφέρθηκε ότι η αγωγή με φθοριοκινολόνη σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης νόσου με μεγαλύτερη βαρύτητα και ως εκ τούτου η χορήγηση φθοριοκινολών στην αντιμετώπιση των ρικετσιώσεων πλέον αντεδεικνύται.

Σε συγκριτική μελέτη ερυθρομυκίνης με τετρακυκλίνη σε παιδιά με ΜΚΠ φάνηκε ότι η τετρακυκλίνη υπερείχε (302). Σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 14 ετών με ΜΚΠ η συγκριτική μελέτη της θεραπείας με κλαριθρομυκίνη έναντι της θεραπείας με αζιθρομυκίνη έδειξε ότι και οι δύο αγωγές ήταν ισοδύναμα αποτελεσματικές με μέσο χρόνο απυρεξίας τις 2 ημέρες περίπου (303). Σε άλλη μελέτη σε παιδιατρικούς επίσης ασθενείς χωρίς σοβαρή νόσο η αγωγή με κλαριθρομυκίνη επέφερε απυρεξία λίγο συντομότερα από την χλωραμφενικόλη (304) και ανάλογη συγκριτική μελέτη σε παιδιά η θεραπεία με χλωραμφενικόλη ή με κλαριθρομυκίνη ή με αζιθρομυκίνη είχε ισοδύναμο αποτέλεσμα ως προς τον χρόνο εμφάνισης της απυρεξίας (περίπου 40 ώρες), όμως το 0,9% των παιδιών που έλαβαν κλαριθρομυκίνη και το 11,5% αυτών που έλαβαν αζιθρομυκίνη παρουσίασαν πυρετό για >5 ημέρες και χρειάστηκε να γίνει αλλαγή της θεραπείας σε χλωραμφενικόλη (305).

Στον ΜΚΠ η χορήγηση τετρακυκλίνης 250 mg×4 επί 7 ημέρες ή δοξυκυκλίνης 200 mg×2 για 1 ημέρα ή αζιθρομυκίνης 500 mg×2 για 1 ημέρα ή σιπροφλοξασίνης 500 mg ×3 για 3 ημέρες είχαν παρόμοια αποτελέσματα (306). Η γιοσαμυκίνη πιθανώς αποτελεί μια εναλλακτική αγωγή στην τετρακυκλίνη, ιδιαίτερα στα παιδιά και στις εγκύους, όμως απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες που να το αποδεικνύουν (307, 308, 309). Η χορήγηση σουλφοναμιδών στις ρικετσιώσεις αντενδείκνυται γιατί αυξάνει την νοσηρότητα και την θνησιμότητα.

3.5.4 Προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών

Η αζιθρομυκίνη έχει δοκιμαστεί στην προφύλαξη από ρικετσιώσεις μετά από δείγμα κρότωνα με θετικά αποτελέσματα (312).

3.6 ΕΜΒΟΛΙΑ

Έχουν δοκιμαστεί σε ανθρώπους δύο είδη εμβολίων, αυτά με αδρανοποιημένες και αυτά με ζωντανές εξασθενημένες ρικέτσιες.

Το πρώτο εμβόλιο που δοκιμάστηκε ήταν το Weigl έναντι της *R. prowazekii*. Δοκιμάστηκε στην Πολωνία το 1930. Οι ρικέτσιες πολλαπλασιαζόταν σε ψείρες που τρέφονταν σε άνοσους ανθρώπους και ακολούθως αδρανοποιούνταν με φορμαλίνη. Η παραγωγή όμως του εμβολίου παρουσίαζε πρακτικές δυσκολίες, υπήρχε δυσκολία στην τυποποίηση και πολλά άτομα από το προσωπικό του εργαστηρίου του Weigl μολύνθηκαν από την *R. prowazekii* και ορισμένα πέθαναν.

Το 1939 αναπτύχθηκε ένα άλλο εμβόλιο έναντι του επιδημικού τύφου με αδρανοποιημένες ρικέτσιες που είχαν πολλαπλασιαστεί σε εγκέφαλο ποντικών το οποίο εγκαταλείφτηκε σύντομα λόγω παρενεργειών. Το 1938 ο Cox καλλιέργησε τις *R. prowazekii* και *R. rickettsii* σε εμβρυοφόρα αυγά όρνιθας, οι οποίες ακολούθως αδρανοποιήθηκαν και δοκιμάστηκαν σε ανθρώπους ως εμβόλια. Βρέθηκε όσον αφορά την *R. prowazekii* ότι εμφάνιζαν μερική μόνο αποτελεσματικότητα και ουσιαστικά προφύλασσαν από βαριές μορφές της νόσου (313).

Στα εμβόλια με αδρανοποιημένες ρικέτσιες της ΟΚΠ χρησιμοποιήθηκαν είτε κρότωνα για τον πολλαπλασιασμό των ρικετσιών είτε εμβρυοφόρα αυγά όρνιθας και ακολούθως οι ρικέτσιες αδρανοποιήθηκαν με φαινόλη και παραλδεϋδη για την παραγωγή των εμβολίων. Όταν αυτά δοκιμάστηκαν το 1973 σε εθελοντές διαπιστώθηκε ότι ήταν αναποτελεσματικά για την λοίμωξη από *R. rickettsii* και όλοι οι εμβολιασμένοι ανέπτυξαν ΚΠΒΟ μετά τον ενοφθαλμισμό τους με *R. rickettsii*. Διαπιστώθηκε επίσης ότι άνθρωποι που νόσησαν από ΚΠΒΟ απέκτησαν ανοσία σε επαναλοίμωξη από *R. rickettsii* (314).

Η συγκριτική μελέτη ολοκλήρου του γονιδιώματος διαφορετικών στελεχών του ίδιου είδους ρικέτσιας, των πρωτεϊνών τους και των διαφορών που παρουσιάζουν στην έκφραση ορισμένων γονιδίων των κυττάρων ξενιστών τους, επιτρέπει πλέον την κατανόηση των μηχανισμών που επηρεάζουν την λοιμογόνο ικανότητά τους. Έτσι με τους κατάλληλους γενετικούς χειρισμούς μπορεί να καταστεί εφικτή η δημιουργία στελεχών που ενώ θα είναι ικανά να προκαλούν ισχυρή ανοσία στον άνθρωπο, η έλλειψη λοιμογόνου ικανότητας θα είναι μη αντιστρεπτή και έτσι θα είναι κατάλληλα για την παρασκευή εμβολίων. Πρόσφατα με γενετικούς χειρισμούς δημιουργήθηκε από το στέλεχος Enir ένα νέο στέλεχος με μερικώς διαγραμμένο το *pld* γονίδιο που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη με δραστηριότητα φωσφολιπάσης D η οποία ευθύνεται για την πρόωμη διαφυγή της ρικέτσιας από το φαγόσωμα. Αποδείχτηκε σε ζώα ότι το παραπάνω νέο στέλεχος εμφάνιζε μειωμένη παθογενετικότητα ενώ δημιουργούσε ισχυρή διασταυρούμενη ανοσία με το πρότυπο λοιμογόνο στέλεχος Breinl της *R. prowazekii* (318). Μια διαφορετική προσέγγιση του θέματος των εμβολίων έναντι των ρικετσιών είναι η προσπάθεια για την δημιουργία DNA εμβολίων. Ο στόχος είναι η διατήρηση αποτελεσματικής ανοσολογικής απόκρισης που να αφορά την κυτταρική ανοσία μέσω της παρατεταμένης έκφρασης αντιγόνων. Τα DNA εμβόλια περιλαμβάνουν γονίδια των ρικετσιών που οι πρωτεΐνες που εκφράζουν εμπλέκονται

στην παθογενετικότητα των ρικετσιών, όπως γονίδια που εμπλέκονται στην είσοδο των ρικετσιών στα ευκαρυωτικά κύτταρα, στην διαίρεσή τους και στην λοιμογόνο ικανότητά τους (319).

Ρικετσιακά αντιγόνα

Η διαπίστωση ότι πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης των ρικετσιών, χαρακτηριζόμενες αρχικά ως SPA (surface protein antigen), διέθεταν ανοσογόνες ιδιότητες και τα αντισώματα εναντίον τους ασκούσαν προστατευτική δράση σε θανατηφόρες δόσεις ρικετσιών σε πειραματικά μοντέλα με ζώα (320), εστίασε αρχικά τη μελέτη για δημιουργία εμβολίων στις πρωτεΐνες rOmpA και rOmpB της εξωτερικής μεμβράνης. Ρικετσιακά αντιγόνα πυροδοτούν αμφότερες την χυμική και την κυτταρική ανοσία.

Οι πρωτεΐνες της επιφανείας rOmpA και rOmpB είναι μείζονα αντιγόνα και είναι ειδικές του κάθε είδους ρικέτσιας. Η rOmpB είναι περισσότερο ανοσογόνος από την rOmpA (321).

Υφίστανται μια έντονη θετική φυσική επιλογή η οποία προκαλεί ταχεία διαφοροποίηση της αλληλουχίας των αμινοξέων τους μεταξύ των διαφορετικών ειδών ρικετσιών σε συγκεκριμένες περιοχές των πρωτεϊνών, οι οποίες πιθανά αντιπροσωπεύουν σημαντικές λειτουργικές περιοχές, όπως επιτόπους.. Η κύρια πίεση φυσικής επιλογής πιθανώς προέρχεται από το ανοσοποιητικό σύστημα των αρθροπόδων ξενιστών τους με τους οποίους η επαφή είναι παρατεταμένης διάρκειας, ενώ η πίεση από το ανοσοποιητικό σύστημα των σπονδυλωτών ξενιστών τους είναι πιθανώς μικρότερη, ιδιαίτερα αν η μόλυνση των αρθροπόδων συμβαίνει κατά την σύγχρονη απομύζηση αίματος με άλλα μολυσμένα αρθρόποδα σε γειτονικές θέσεις του δέρματος, πριν την ανάπτυξη ανοσολογικής απόκρισης από τα σπονδυλωτά (30). Σε αντιδιαστολή η ενδοκυττάρια πρωτεΐνη – αντιγόνο PS120 δεν αποτελεί υποκείμενο φυσικής επιλογής (322).

Οι ρικέτσιας της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών περιέχουν στην εξωτερική τους επιφάνεια και τις δύο πρωτεΐνες, rOmpA και rOmpB, ενώ αυτές της ομάδας του τύπου περιέχουν μόνο την rOmpB. Η rOmpA περιέχουν ένα μεγάλο τομέα (domain) υδρόφιλων tandem repeat units. Η ανοσοποίηση πειραματόζωων με ανασυνδιασμένη rOmpA ρικετσιών της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών τα προστατεύει από επακόλουθη λοίμωξη με τις αντίστοιχες ρικέτσιας (323, 324).

Η ανοσοποίηση ινδικών χοιριδίων ή ποντικών με την rOmpB της *R. typhi* τα προστατεύει από λοίμωξη με *R. typhi* (325). Η ανοσοποίηση ινδικών χοιριδίων με ανασυνδιασμένη rOmpA της *R. rickettsii* τα προστατεύει από θανατηφόρο δόση της *R. rickettsii* (323).

Στην *R. conorii* βρέθηκαν με την μέθοδο των μονοκλωνικών αντισωμάτων 11 διαφορετικοί επιτόποι στην rOmpA και 18 στην rOmpB πρωτεΐνη. Στις υπόλοιπες ρικέτσιας της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών που ελέγχθηκαν βρέθηκαν 3-25 κοινοί επιτόποι με τις rOmp της *R. conorii*, εκτός από τις *R. helvetica*, *R. akari* και *R. australis* που δεν παρουσίαζαν κοινούς επιτόπους με την *R. conorii* (326). Στην rOmpB της *R. conorii* έχει διαπιστωθεί η παρουσία επιτόπων ικανών να ενεργοποιήσουν τα CD8 T- λεμφοκύτταρα που εκφράζεται με πολλαπλασιασμό τους, αυξημένη έκκριση INF- γ και αυξημένη κυτταροτοξικότητα (327).

Ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) του κυτταρικού τοιχώματος των ρικετσιών παρουσιάζει αντιγόνα που είναι ειδικά της ομάδας (group specific) (328). Ευθύνεται για διασταυρούμενες ορολογικές αντιδράσεις μεταξύ ρικετσιών που ανήκουν στην ίδια ομάδα, αλλά και μεταξύ διαφορετικών ομάδων. Δεν παίζει κάποιο ιδιαίτερο ρόλο στην παθογονικότητα.

Σε πειραματικά μοντέλα σε ζώα έχει διαπιστωθεί η εμφάνιση διασταυρούμενης προστασίας μεταξύ ρικετσιών που ανήκουν μεν στην ίδια ομάδα αλλά δεν έχουν στενή συγγένεια και οι rOmpA και rOmpB πρωτεΐνες τους διαφέρουν σημαντικά (*R. conorii* και *R. australis*) (329) όπως επίσης και μεταξύ ρικετσιών που ανήκουν σε διαφορετικές ομάδες (*R. conorii* και *R. typhi*), εμφανίζουν ορολογικά ήπια μόνο διασταυρούμενη αντίδραση και η διασταυρούμενη προστασία οφείλεται σε T λεμφοκύτταρα (330).

Ένα ιδεατό εμβόλιο θα ήταν αυτό που θα περιείχε επιτόπους αντιγόνων ικανών να ενεργοποιήσουν ισχυρή και παρατεταμένη χυμική και κυτταρική ανοσία έναντι των περισσότερο παθογόνων ρικετσιών και των δύο ομάδων (OT, OKΠ).

3.7 ΟΙ ΡΙΚΕΤΣΙΕΣ ΩΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΟΠΛΑ

Το CDC (Centers for Disease Control and prevention) έθεσε κάποια κριτήρια για την κατάταξη διαφόρων βιολογικών παραγόντων σε κατηγορίες ανάλογα με τον κίνδυνο που ενέχουν να χρησιμοποιηθούν ως βιολογικά όπλα. Στην Α κατηγορία τοποθετούνται όσοι μπορούν εύκολα να διασπαρούν ή να μεταδοθούν από άνθρωπο σε άνθρωπο, έχουν ως αποτέλεσμα υψηλούς ρυθμούς θνησιμότητας και την δυνατότητα να προκαλέσουν μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας, μπορούν να προκαλέσουν πανικό και κοινωνική αναστάτωση και απαιτούν ειδικές δράσεις για την ετοιμότητα του συστήματος δημόσιας υγείας. Η Β κατηγορία περιλαμβάνει βιολογικούς παράγοντες οι οποίοι είναι μετρίως εύκολο να διασπαρθούν, έχουν ως αποτέλεσμα μέτριους ρυθμούς νοσηρότητας και χαμηλούς ρυθμούς θνησιμότητας και απαιτούν ειδικές ενισχύσεις της διαγνωστικής ικανότητας του CDC και αυξημένη επιτήρηση της νόσου. Η C κατηγορία περιλαμβάνει νεοεμφανιζόμενους βιολογικούς παράγοντες που μπορούν να κατασκευαστούν για μαζική μελλοντική διάδοση εξαιτίας της διαθεσιμότητάς τους, της ευκολίας παραγωγής και διάδοσής τους και της δυνατότητάς του για υψηλούς ρυθμούς νοσηρότητας και θνησιμότητας και δημιουργίας μείζονος προβλήματος δημόσιας υγείας.

Βάση των παραπάνω το CDC έχει τοποθετήσει την *R. prowazekii* στην κατηγορία Β των βιολογικών όπλων και τις υπόλοιπες ρικέτσιες στην κατηγορία C. <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>. Υπάρχουν όμως αντιρρήσεις από ειδικούς στις ρικέτσιες όπως ο D. Walker που εκτιμούν ότι η *R. prowazekii* θα έπρεπε να καταταχτεί στην κατηγορία Α και οι *R. rickettsii* και *R. typhi* επίσης στην κατηγορία Α ή τουλάχιστον στην κατηγορία Β (331). Οι ρικέτσιες μπορούν διασπαρθούν με μικρά μόρια αεροζόλ και με την εισπνοή μικρού αριθμού ρικετσιών να προκαλέσουν λοίμωξη σε μεγάλο ποσοστό των εκτεθειμένων ατόμων και μεγάλη

νοσηρότητα και θνησιμότητα, ανάλογα και με το είδος της υπεύθυνης ρικέτσιας. Η μεγάλη τους νοσηρότητα σχετίζεται και με το γεγονός ότι μικρό μόνο τμήμα του πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες εμφανίζει ανοσία. Συγκεκριμένα οι *R. prowazekii*, *R. typhi*, *R. rickettsii* και *R. conorii* με εισπνοή με αεροζόλ προκαλούν νόσο στο 100% των εκτεθειμένων ανθρώπων, η δε θνησιμότητα της λοίμωξης χωρίς θεραπεία από την *R. rickettsii* είναι 20-25% και από την *R. prowazekii* 10-60% ενώ οι άλλες δύο ρικέτσιες παρουσιάζουν μικρότερο ποσοστό θνησιμότητας στον γενικό πληθυσμό αλλά μεγαλύτερη θνησιμότητα σε ειδικές ομάδες του πληθυσμού. Η αρχική κλινική εικόνα που παρουσιάζουν με πυρετό, κεφαλαλγία και άλλα μη ειδικά συμπτώματα δεν βοηθά στην πρόωπη διάγνωση και η αρχική εμπειρική θεραπεία που συνήθως γίνεται με β-λακταμικά αντιβιοτικά είναι αναποτελεσματική. Υπάρχει δε η δυνατότητα με κατάλληλους γενετικούς χειρισμούς οι ρικέτσιες να αποκτήσουν ανθεκτικότητα στις τετρακυκλίνες και στα άλλα αντιβιοτικά που είναι ευαίσθητες, κάτι που μπορεί να έχει πραγματοποιηθεί ήδη σε εργαστήρια που παρασκευάζουν βιολογικά όπλα. Υπάρχει εύκολη διαθεσιμότητα των ρικετσιών γιατί ανευρίσκονται σε αρθρόποδα στη φύση και ευκολία στην μαζική παραγωγή τους (όπως με την καλλιέργειά τους σε εμβρυοφόρα αυγά όρνιθας ή σε πειραματόζωα) και στην δημιουργία μολυσματικών μορίων αεροζόλ. Η *R. prowazekii* και η *R. typhi* αποβάλλονται με τα κοπράνων των ψειρών και των ψύλλων αντίστοιχα όπου είναι βιώσιμες και διατηρούν την λοιμογόνο τους ικανότητα για μεγάλο χρονικό διάστημα. Επίσης με κατάλληλη επεξεργασία μπορούν από κυτταροκαλλιέργειες και καλλιέργειες σε εμβρυοφόρα αυγά όρνιθας να προκύψουν ρικέτσιες με σταθερή μολυσματικότητα.

Σύμφωνα με τον Ken Alibek ένα επιστήμονα που εργάστηκε στην πρώην Σοβιετική Ένωση στον τομέα παραγωγής βιολογικών όπλων, στην πρώην Σοβιετική Ένωση γινόταν μαζική παραγωγή της *R. prowazekii* για την πιθανή χρήση της ως βιολογικό όπλο από την δεκαετία του 1930 (332). Η Ιαπωνία είχε δοκιμάσει από την δεκαετία του 1940 έως το τέλος του δευτέρου παγκοσμίου πολέμου μεταξύ πολλών άλλων βιολογικών παραγόντων και την *R. prowazekii* ως βιολογικό όπλο στην βορειοανατολική Κίνα σε φυλακισμένους. Χιλιάδες άτομα εκτιμάται ότι έλαβαν μέρος στα πειράματα τα οποία είτε πέθαναν είτε εκτελέστηκαν όταν δεν ήταν πια χρήσιμα. Επίσης έγιναν μελέτες πεδίου με βιολογικά όπλα συμπεριλαμβανομένης της *R. typhi* σε κατοίκους (333).

4. ΟΙ ΡΙΚΕΤΣΙΩΣΕΙΣ

4.1 Ρικετσιώσεις της Ομάδας του Τύφου (ΟΤ)

4.1.1 *Rickettsia prowazekii* - Επιδημικός τύφος (Επ.Τ)

Η *R. prowazekii* είναι ο αιτιολογικός παράγοντας του επιδημικού τύφου. Στο παρελθόν έχει αναφερθεί ως: φακιδώδης πυρετός, εξανθηματικός τύφος, πυρετός της φυλακής (jail fever), κλασσικός τύφος, τύφος αγρίων ζώων (sylvatic typhus), Ευρωπαϊκός φθειρογενής τύφος, τύφος του παλαιού κόσμου.

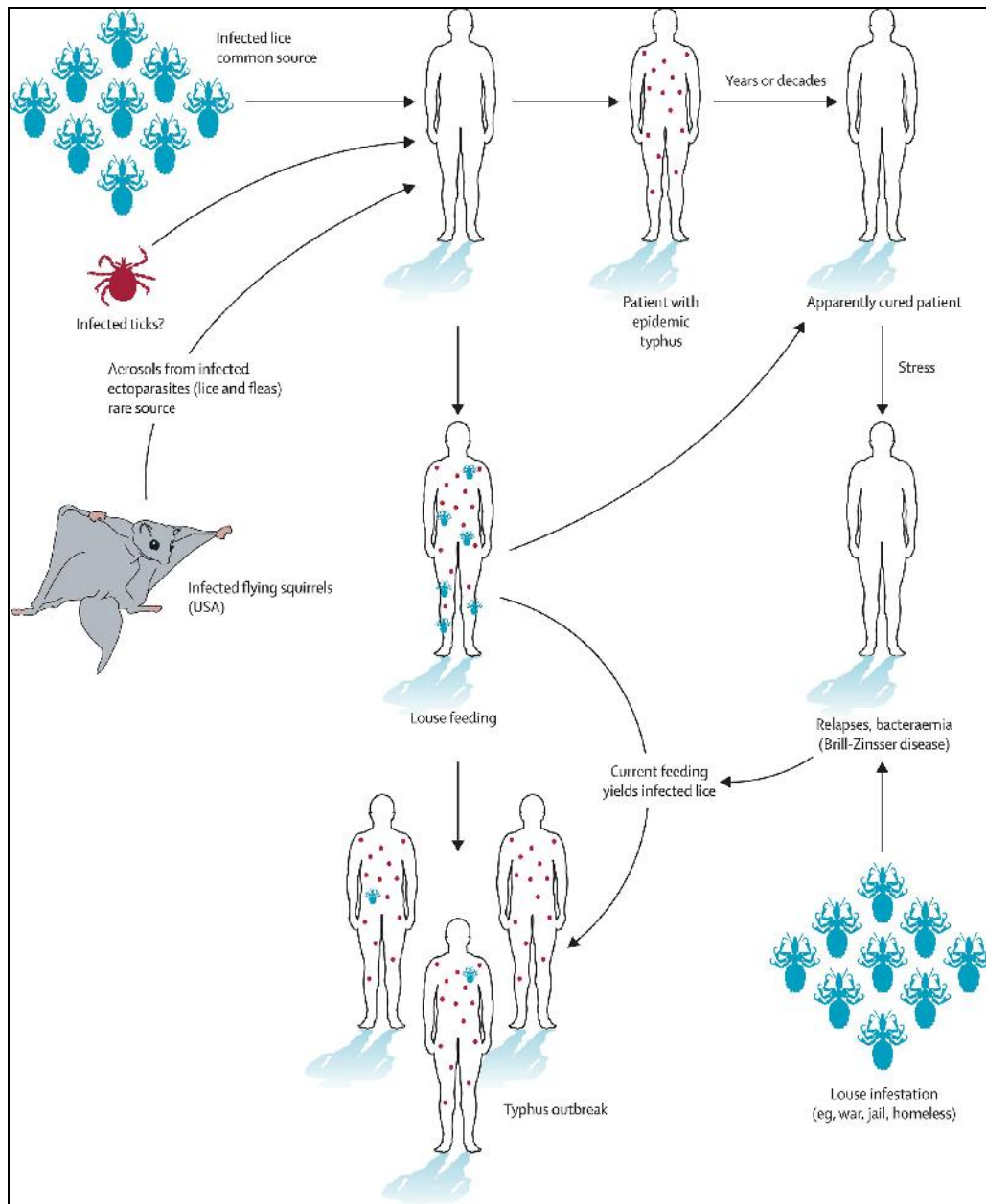
Ο κύριος μεταβιβαστής της νόσου θεωρείται ότι είναι η ψείρα του ανθρώπινου σώματος *Pediculus humanus corporis* η οποία εμφανίζει έντονο τροπισμό για τον άνθρωπο και δεν παρασιτεί σε άλλα σπονδυλωτά. Η εμφάνιση πυρετού σε κάποιον με φθειρίαση του σώματος κάνει τις ψείρες να αναζητήσουν άλλους ξενιστές με αποτέλεσμα την διάδοση λοιμογόνων παραγόντων και την εμφάνιση επιδημιών.

Στις περιπτώσεις επιδημιών από *R. prowazekii*, η δεξαμενή των ρικετσιών είναι οι ασθενείς, ιδιαίτερα κατά το τέλος του χρόνου επώασης και τις πρώτες ημέρες της νόσου, πριν την εμφάνιση του εξανθήματος. Κατά την διάρκεια της ρικετσιαϊμίας τους μολύνονται άλλες ψείρες και παραμένουν μολυσμένες καθ' όλη τους την ζωή.

Ένα στοιχείο συμπληρωματικό στην επιδημιολογία της λοίμωξης από *R. prowazekii* είναι η νόσος Brill-Zinsser. Πρόκειται για υποτροπή της λοίμωξης στον άνθρωπο πολλά έτη ή και δεκαετίες μετά την πρωτολοίμωξη σε καταστάσεις stress ή ανοσοκαταστολής, που συνοδεύεται από ρικετσιαϊμία. Αν υπάρχουν ψείρες στον άνθρωπο και οι κατάλληλες συνθήκες μπορεί να ξεκινήσει μια νέα επιδημία Επ. τύφου (εικόνα 35).

Για πολλά χρόνια ο επιδημιολογικός κύκλος ψείρας-διαβιβαστή, ανθρώπου-δεξαμενής θεωρούνταν ο μόνος που διατηρούσε την *R. prowazekii* στην φύση.

Το 1975 στις ΗΠΑ βρέθηκε ότι οι ιπτάμενοι σκίουροι (flying squirrel) *Glaucomys volans* αποτελούσαν φυσική δεξαμενή της *R. prowazekii* (334). Ακολούθως απομονώθηκε η *R. prowazekii* από ψείρες και ψύλλους των ιπτάμενων σκίουρων και θεωρείται ότι μεταδίδεται μεταξύ τους με τα παραπάνω εκτοπαράσιτα και κυρίως με την ψείρα *Neohaematorpinus sciuropteri* η οποία όμως δεν παρασιτεί στον άνθρωπο. Έχουν αναφερθεί σποραδικές περιπτώσεις ΕπΤ (sylvatic epidemic typhus) στις ανατολικές περιοχές των ΗΠΑ με επιδημιολογική συσχέτιση με ιπτάμενους σκίουρους σε ασθενείς που δεν παρασιτούνταν από ψείρες ούτε είχαν επαφή με ανθρώπους που παρασιτούνταν από ψείρες (335, 336, 337, 338).



Εικόνα 35. Οικολογικός κύκλος επιδημικού τύφου (Bechah Y. et al. 2008)

4.1.1.1 Γεωγραφική κατανομή

Ο ΕπΤ τύφος ευθύνεται για εκατομμύρια θανάτους σε καταστάσεις πολέμων ή φυσικών καταστροφών. Ο αριθμός των περιστατικών μειώθηκε προοδευτικά μετά τον Δεύτερο Παγκόσμιο πόλεμο. Την 10ετία του 1970 οι κύριες εστίες επιδημικού τύφου στην Αφρική ήταν στην Αιθιοπία, την Ρουάντα, και το Μπουρούντι. Κατά την περίοδο 1981-1997 μόνο σποραδικά κρούσματα αναφέρονταν διεθνώς, με εξαίρεση την Αιθιοπία και την Νιγηρία (342). Από τότε, επιδημίες έχουν επανεμφανιστεί σε ορεινές αγροτικές περιοχές της Αφρικής, της Κεντρικής και της Νότιας Αμερικής. Το 1997 παρουσιάστηκε μεγάλη επιδημία στο Μπουρούντι κατά την διάρκεια εμφυλίου πολέμου, όπου εκατοντάδες χιλιάδες άτομα έγιναν πρόσφυγες ζώντας σε στρατόπεδα προσφύγων, κατά την οποία εκτιμάται ότι νόσησαν περισσότερα από 43000 άτομα

και η θνησιμότητα χωρίς θεραπεία ήταν 15%. Προηγήθηκαν τα 2 προηγούμενα έτη κρούσματα της νόσου σε φυλακές (343, 344, 345). Επίσης μικρότερη επιδημία παρουσιάστηκε το χειμώνα 1997-1998 στην Ρωσία, σε ψυχιατρικό νοσοκομείο χωρίς θέρμανση (346, 347). Σποραδικές περιπτώσεις αναφέρονται στην Αλγερία (349)

Στις ΗΠΑ αναφέρονται λίγα σποραδικά κρούσματα, πολλά εκ των οποίων συνδέονται επιδημιολογικά με τους ιπτάμενους σκίουρους που αποτελούν δεξαμενές της *R. prowazekii* (350, 336). Επίσης έχει αναφερθεί περίπτωση εισαγόμενη στην Γαλλία από την Αλγερία (351) και στην Ελβετία από το Μπουρούντι (352), καθώς και αυτόχθονη περίπτωση ΕπΤ, το 2002 στην Γαλλία, σε άστεγο με πρόσφατη ορομετατροπή για την *R. prowazekii* (353).

4.1.1.2 Κλινικές εκδηλώσεις

Ο επιδημικός τύπος εκδηλώνεται με δύο κλινικές μορφές: Το πρωτοπαθές εμπύρετο νόσημα και την υποτροπιάζουσα λοίμωξη (νόσο Brill-Zinsser). Η πρωτοπαθής λοίμωξη είναι νόσος των κρύων μηνών του έτους. Ο χρόνος επώασης είναι περίπου 12 ημέρες (10-14). Στη συνέχεια παρουσιάζονται για 1-2 ημέρες πρόδρομα συμπτώματα, όπως κακουχία, ζάλη, ναυτία, αρθραλγίες και ακολουθεί απότομη αύξηση του πυρετού (39-40°C), που συνοδεύεται με ρίγη και έντονη κεφαλαλγία (345). Κατά την 5^η ημέρα (4^η-7^η) μετά την έναρξη του πυρετού εμφανίζεται εξάνθημα που αρχικά είναι κηλιδώδες στην πορεία όμως γίνεται κηλιδοβλατιδώδες και συχνότερα πετεχειώδες ή πορφυρικό (342). Το εξάνθημα συχνότερα πρωτοεμφανίζεται στις μασχάλες και ακολούθως επεκτείνεται στον κορμό και στα άκρα, ενώ δεν αναφέρεται συμμετοχή του προσώπου, των παλαμών και των πελμάτων. Θεωρείται ότι εξάνθημα εμφανίζει το 50% των ασθενών, μπορεί όμως να είναι δυσδιάκριτο σε άτομα με σκουρόχρωμο δέρμα. Εσχάρεις απουσιάζουν. Συμπτώματα από το ΚΝΣ όπως διανοητική σύγχυση, παραλήρημα, ψευδαισθήσεις, σπασμοί, κόμα, μηνιγγισμός, απώλεια ακοής, πάρεση κρανιακών νεύρων εμφανίζονται έως και στο 80% των περιπτώσεων. Τα περισσότερα από αυτά τα συμπτώματα υποχωρούν κατά την ανάρρωση (344). Άλλα συχνά συμπτώματα είναι ρίγος (82%), ανορεξία, ιδιαίτερα έντονες μυαλγίες (70%), αρθραλγίες (50%), κοιλιακό άλγος (30-74%), ναυτία ή έμετος (48%), φωτοφοβία (33%) και επιπεφυκίτιδα (29-53%). Συχνά είναι τα συμπτώματα από το αναπνευστικό, όπως βήχας (38-70%) και η ανεύρεση διηθημάτων στην ακτινογραφία θώρακος που οφείλονται είτε σε μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα είτε σε δευτεροπαθή πνευμονία. Στις σοβαρές περιπτώσεις παρουσιάζεται εικόνα καταπληξίας, πολυοργανική ανεπάρκεια, γάγγραινα στα δάκτυλα, στην μύτη ή στα εξωτερικά γενετικά όργανα. Τα μη ειδικά εργαστηριακά ευρήματα είναι τα ίδια που παρατηρούνται γενικά στις ρικετσιώσεις. Ο ορολογικός έλεγχος με IFA δίνει σε μεγάλο βαθμό διασταυρούμενες αντιδράσεις με έως μία αραιώση διαφορά για τα IgM και IgG αντισώματα με την *R. typhi* και έτσι απαιτείται επιπλέον έλεγχος με Western blot σε συνδυασμό με διασταυρούμενη απορρόφηση για την διαφοροδιάγνωση των δύο νοσημάτων (345).

Η θνητότητα εξαρτάται από την ηλικία (μεγαλύτερη άνω των 60 ετών), την γενική κατάσταση της υγείας, την κατάσταση θρέψης και την έγκαιρη χορήγηση κατάλληλης αγωγής. Στην προ αντιβιοτικών εποχή έφτανε έως το 60% των ασθενών, ενώ σε έγκαιρη λήψη κατάλληλων αντιβιοτικών είναι 4%. Γενικά η θνητότητα σήμερα είναι 10-30%. Οι περισσότεροι θάνατοι συμβαίνουν κατά την 12^η -14^η ημέρα της νόσου. Οι πρωτοπόροι στην μελέτη των ρικετσιώσεων Ricketts και Prowazek πέθαναν από λοίμωξη με *Rickettsia prowazekii*. Μετά την ανάρρωση η *R. prowazekii* μπορεί να διατηρηθεί σε λανθάνουσα κατάσταση σε ιστούς του ασθενή εφ' όρου ζωής και σε καταστάσεις stress ή ανοσοκαταστολής του οργανισμού να αναζωπυρωθεί και να εκδηλωθεί ως νόσος Brill-Zinsser που οι κλινικές της εκδηλώσεις μοιάζουν με του επιδημικού τύφου, είναι όμως ηπιότερη και μικρότερης διάρκειας.

4.1.1.3 Θεραπεία

Η θεραπεία εκλογής είναι η δοξυκυκλίνη 100 mg ανά 12ωρο για 7-10 ημέρες. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί χλωραμφενικόλη.

4.1.2 *R. typhi* – ενδημικός τύφος (ET)

Η *Rickettsia typhi* είναι ο αιτιολογικός παράγοντας του ενδημικού τύφου (murine typhus – τύφος των ποντικών). Για πολλά χρόνια δεν υπήρχε διάκριση μεταξύ του ενδημικού και του επιδημικού τύφου. Ακολούθως διαπιστώθηκε η ύπαρξη ενός νοσήματος που έμοιαζε κλινικά με τον Επ. Τ, όμως η κλινική του εικόνα ήταν ηπιότερη με πολύ μικρή θνητότητα, παρουσιαζόταν με σποραδικά κρούσματα στις νοτιοανατολικές περιοχές την ΗΠΑ και στο Μεξικό, η υπεύθυνη ρικέτσια προκαλούσε οίδημα και φλεγμονή στο όσχεο των αρσενικών ινδικών χοιριδίων – ένα εύρημα που δεν παρουσιαζόταν στον Επ.Τ -, η δεξαμενή της νόσου ήταν οι αρουραίοι και μεταδίδονταν στον άνθρωπο με τους ψύλλους των αρουραίων. Όμως, ακόμα και οι ερευνητές που διέκριναν αυτές τις διαφορές μεταξύ των δύο μορφών τύφου, θεωρούσαν ότι το αίτιο του ET ήταν ένα διαφορετικό στέλεχος της *R. prowazekii*. Ο Μεξικανικός τύφος που ταυτίστηκε αρχικά με τον ET, στην πραγματικότητα αποτελούσε ένα μίγμα περιπτώσεων Επ.Τ και ET ενδημικού τύφου που δεν ήταν δυνατόν να διαχωριστούν εργαστηριακά (357). Το 1939 αναφέρθηκε μεγάλος αριθμός κρουσμάτων ρικετσιώσεως που παρουσιάστηκαν μεταξύ 1922 -1937 στην Παλαιστίνη με τα χαρακτηριστικά του ET (358). Σύγχυση υπήρχε αρχικά και μεταξύ της νόσου Brill και του ενδημικού τύφου, πολλοί δε ανέφεραν τον ET ως νόσο Brill.

Οι δύο ρικέτσιες, *R. typhi* και *R. prowazekii*, παρουσιάζουν πολλές ομοιότητες στις οποίες οφειλόταν η αρχική δυσκολία στην διάκρισή τους ως διαφορετικά είδη. Μορφολογικά είναι όμοιες, εντοπίζονται και οι δύο μόνο στο κυτταρόπλασμα των ευκαρυωτικών κυττάρων, στα ινδικά χοιρίδια προκαλούν όμοιες αντιδράσεις με εξαίρεση την αντίδραση στον χιτώνα των όρχεων, παρουσιάζουν σε εκτεταμένο βαθμό διασταυρούμενες ορολογικές αντιδράσεις, υπάρχει διασταυρούμενη ανοσία μεταξύ των δύο ρικετσιών σε ζώα και στους ανθρώπους, οι λιποπολυσακχαρίτες τους

είναι όμοιοι, περιέχουν στο DNA τους το ίδιο ποσοστό C+G και ο βαθμός υβριδισμού του DNA τους είναι μεγάλος, περίπου 70%.

4.1.2.1 Μετάδοση

Ο κύριος μεταβιβαστής της *R. typhi* στον άνθρωπο είναι ο ψύλλος του αρουραίου *Xenopsylla cheopis*, έχει όμως βρεθεί και σε άλλα είδη ψύλλων, όπως στον ψύλλο της γάτας (*Ctenocephalides felis*), στον ψύλλο του ποντικού (*Leptophsylla segnis*) (360) καθώς και σε ψείρες του σώματος του ανθρώπου (361, 362, 363), σε ψείρες τρωκτικών, σε κρότωνες και σε ακάρεα. Η επιβίωση και η αναπαραγωγική ικανότητα του ψύλλου δεν επηρεάζεται από την *R. typhi*, την οποία μπορεί να μεταδίδει διαωοθηκικά στους απογόνους του. Η μόλυνση της ψείρας του σώματος με την *R. typhi* έχει τα ίδια βλαπτικά αποτελέσματα γι' αυτήν όπως και η μόλυνσή της με την *R. prowazekii* (217). Οι κύριες δεξαμενές της *R. typhi* είναι οι αρουραίοι των ειδών *Rattus norvegicus* και *Rattus rattus* που μετά την μόλυνσή τους παραμένουν ρικετσιαμικοί για 7-12 ημέρες, είναι δε ασυμπτωματικοί, έχει όμως βρεθεί και σε άλλα είδη ζώων όπως σε ποντίκια, γάτες, μυγαλές, μαρσιπόμυες (opposums), ρακούν, σκίουρους (364, 217).

Οι μολυσμένοι ψύλλοι απεκκρίνουν τις ρικέτσιες στα κόπρανά τους όπου μπορούν να παραμείνουν βιώσιμες για μεγάλο χρονικό διάστημα, έως και έτη και να μεταδώσουν έτσι την νόσο μέσω εισπνοής μολυσμένων κοπράνων για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά την εξαφάνιση των ψύλλων (365). Ο κυριότερος τρόπος μόλυνσης των ανθρώπων είναι με τα μολυσμένα κόπρανα των ψύλλων τα οποία αποβάλλουν κατά την διάρκεια του δήγματός τους και τα οποία ακολούθως ενοφθαλμίζονται σε λύσεις της συνέχειας του δέρματος, ή στο σημείο του δήγματος ή σε εκδορές που δημιουργούνται από τον κνησμό. Η μόλυνση με μολυσμένα κόπρανα μπορεί να γίνει και μέσω των επιπεφυκώτων. Με ίδιο τρόπο μπορεί να ενοφθαλμιστούν ρικέτσιες από ιστούς ψύλλων μετά από σύνθλιψή τους. Άλλος τρόπος μετάδοσης είναι κατά την διάρκεια του δήγματος με αναγωγή του περιεχομένου του πεπτικού σωλήνα (366, 367). Οι άνθρωποι είναι τυχαίοι ξενιστές της *R. typhi* και δεν συμμετέχουν στον οικολογικό της κύκλο.

4.1.2.2 Γεωγραφική κατανομή

Ο ΕΤ είναι ζωνόσος με παγκόσμια κατανομή, σε περιοχές με διαφορετικές κλιματολογικές συνθήκες. Εμφανίζεται συχνότερα σε παράκτιες περιοχές που υπάρχουν ή υπήρχαν στο παρελθόν λιμάνια όπου μέσω των πλοίων είχαν μεταφερθεί οι αρουραίοι και οι ψύλλοι τους. Τα κρούσματα επιδημιολογικά σχετίζονται με περιοχές όπου διαβιούν αρουραίοι γιατί εκεί βρίσκουν εύκολα τροφή, όπως είναι οι αποθήκες τροφίμων και οι υπαίθριες αγορές τροφίμων. Με εφαρμογή προγραμμάτων μυοκτονίας στις ανεπτυγμένες χώρες σε συνδυασμό με χρήση εντομοκτόνων πριν τις μυοκτονίες, η συχνότητα εμφάνισης της νόσου σε αυτές τις χώρες έχει ελαττωθεί. Σε κάποιες χώρες τα περισσότερα κρούσματα εμφανίζονται σε αστικές περιοχές, ενώ σε άλλες σε αγροτικές. Η νόσος είναι συχνότερη αργά το καλοκαίρι και νωρίς το

φθινόπωρο γιατί τότε οι ψύλλοι των αρουραίων είναι αφθονότεροι και επίσης υπάρχει μεγαλύτερη έκθεση των ανθρώπων σε περιβάλλον με αρουραίους και ψύλλων τους (368, 369).

Όμως, ο ενδημικός τύφος υπάρχει και σε περιοχές όπου οι αρουραίοι και οι ψύλλοι τους απουσιάζουν και επομένως άλλα σπονδυλωτά και αρθρόποδα συμμετέχουν στον κύκλο ζωής της *R. typhi*. Έχει προταθεί στις ΗΠΑ η ύπαρξη ενός περιαισθητικού επιδημιολογικού κύκλου του ET, που περιλαμβάνει ως μεταβιβαστή τον ψύλλο *Ctenocephalides felis* και ως «δεξαμενές» της *R. typhi* ή ξενιστές των ψύλλων αδέσποτα σκυλιά και γάτες, καθώς και μαρσιπόμους (opossums) (364, 370, 371, 372, 373). Στην Ελλάδα ο ET, αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1932 από τον Lerine και το 1934 από τον Lorandos. Ακολούθως το 1948 ο Dimissas ανέφερε 1420 περιπτώσεις και 17 θανάτους. Το 1986 αναφέρθηκαν 49 περιπτώσεις στην Εύβοια (369) και ακολούθως διαπιστώθηκε με PCR-RFLP η παρουσία της *R. typhi* στους αρουραίους *Rattus norvegicus* (18%) και στους ψύλλους τους *X. cheopis* (4%) σε χωριά της ίδιας περιοχής όπου υπήρχε τουλάχιστον ένα περιστατικό ενδημικού τύφου. Η οροθετικότητα των αρουραίων για την *R. typhi* ήταν 92% σε τίτλους $\geq 1:80$ και 42% σε τίτλους $> 1:240$ (374, 375). Το 2002 αναφέρθηκαν 83 περιπτώσεις από τα Χανιά της Κρήτης (376) και το 2009 41 περιπτώσεις σε παιδιά στην Κρήτη (377). Σε οροεπιδημιολογική μελέτη στην Β. Ελλάδα αντισώματα έναντι της *R. typhi* εμφάνιζε το 2% του πληθυσμού.

Περιπτώσεις ενδημικού τύφου τα τελευταία χρόνια έχουν αναφερθεί σε μικρούς αριθμούς ή ως case reports σε νότιες πολιτείες των ΗΠΑ (Καλιφόρνια, Τέξας, Χαβάη), Κολομβία, Μεξικό, Βραζιλία, Ταϊλάνδη, Λάος, Ινδονησία, Ιαπωνία, Νότια Κορέα, Βιετνάμ, Νεπάλ, Νέα Ζηλανδία, Αυστραλία, Ισπανία, Κανάρια νησιά, Κροατία, Τυνησία, Αλγερία, Ισραήλ, Κύπρο, Αίγυπτο.

4.1.2.3.Κλινική εικόνα

Ο χρόνος επώασης είναι 6-14 ημέρες. Στο 98-100%, των ενηλίκων εμφανίζεται πυρετός [αιφνίδια έναρξη, υψηλός (39-41°C)] που συνοδεύεται συχνά από ρίγη. Χωρίς αγωγή ο πυρετός παραμένει υψηλός χωρίς ιδιαίτερες διακυμάνσεις για 8-12 ημέρες και ακολούθως για μια περίοδο 2-7 ημερών προοδευτικά πέφτει, παρουσιάζοντας μεγαλύτερες ημερήσιες διακυμάνσεις. Η κεφαλαλγία είναι συχνή και έντονη (380). Εξάνθημα παρουσιάζεται κατά μέσο όρο 5 - 6 ημέρες (εύρος 3-8) μετά την εισβολή του πυρετού στο 20-80% των περιπτώσεων και διατηρείται κατά μέσο όρο 5 ημέρες (εύρος 1-12). Συνήθως είναι κηλιδώδες, μπορεί όμως να είναι κηλιδοβλατιδώδες, διάχυτο ερύθημα, κηλιδώδες με πετεχειώδη στοιχεία, βλατιδώδες, πετεχειώδες, και σπάνια πορφυρικό ή πολύμορφο. Συχνότερα παρουσιάζεται στο κορμό, μπορεί όμως να βρεθεί και στα άκρα ενώ η συμμετοχή των παλαμών, των πελμάτων και του προσώπου είναι σπανιότερη. Το εξάνθημα συνήθως παρουσιάζεται αρχικά στον κορμό και ακολούθως επεκτείνεται στα άκρα, μπορεί όμως να συμβεί και το αντίστροφο (381). Εσχάρα δεν παρατηρείται.

Η τριάδα των συμπτωμάτων – πυρετός, κεφαλαλγία, εξάνθημα – είναι χαρακτηριστική της νόσου, όμως λόγω της καθυστερημένης εμφάνισης του

εξανθήματος δεν βοηθά στην έγκαιρη διάγνωση. Κατά τις πρώτες 3 ημέρες της νόσου η παραπάνω τριάδα βρίσκεται μόλις στο 12,5 -14% και στην πορεία στο 49% των περιπτώσεων. Τα δύο από τα τρία μείζονα συμπτώματα εμφανίζονται στο 90% των περιπτώσεων (382, 379). Άλλα συμπτώματα είναι ναυτία, έμετοι, διάρροιες, κοιλιακό άλγος και εμφανίζονται συχνότερα στα παιδιά. Λιγότερο συχνά εμφανίζεται κακουχία, ανορεξία, μυαλγίες, αρθραλγίες, βήχας, επιπεφυκίτιδα, φωτοφοβία, διανοητική σύγχυση. Στην κλινική εξέταση μπορεί να διαπιστωθεί ηπατομεγαλία ή/και σπληνομεγαλία και λεμφαδενοπάθεια συνήθως τραχηλική. Πνευμονικές διηθήσεις, πλευριτική συλλογή και οξεία νεφρική ανεπάρκεια παρατηρούνται σπανιότερα (372, 383, 380, 376).

Η πορεία της νόσου κατά κανόνα είναι ήπια, χωρίς επιπλοκές. Χωρίς θεραπεία απυρεξία συνήθως επέρχεται σε 7-14 ημέρες, η διάρκεια του πυρετού όμως μπορεί να φτάσει τον 1 μήνα. Η θνησιμότητα είναι 0-4%. Στις σοβαρότερες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, διηθήσεις των πνευμόνων, αναπνευστική ανεπάρκεια (384), έμφρακτα μεγάλων αγγείων όπως του σπλήνα, εκδηλώσεις από το ΚΝΣ όπως διανοητική σύγχυση, λήθαργος, σπασμοί, κώμα, ημιπάρεση (385), άσηπτη μηνιγγίτις (387), εγκεφαλίτις (386), κώφωση, διπλωπία, αυτόματη ρήξη σπληνός και στους ασθενείς με ανεπάρκεια G-6PD αιμόλυση.

4.2 Ρικετσιώσεις της ομάδας των Κηλιδωδών Πυρετών

4.2.1 *R. rickettsii* – Κηλιδώδης Πυρετός των Βραχωδών Ορέων (ΚΠΒΟ)

Ο ΚΠΒΟ είναι η πρώτη ρικετσιώση της ομάδας των Κηλιδωδών Πυρετών που μελετήθηκε και παρουσιάζει την βαρύτερη κλινική εικόνα σε σχέση με τις υπόλοιπες. Στις πρώτες κλινικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν γι' αυτό το νόσημα η θνητότητα σε ορισμένες περιπτώσεις υπερέβαινε το 70% (388).

4.2.1.1 Μετάδοση

Μεταβιβαστές της *R. rickettsii* είναι πολλά είδη κροτώνων από τα γένη *Dermacentor* (*andersoni* και *variabilis*), *Amblyomma* (*americanum*, *cajennense*, *aureolatum*, *imitator*), *Haemaphysalis* και πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι και ο καφέ κρότωνας του σκύλου *Rhipicephalus sanguineus* είναι επίσης ένας σημαντικός μεταβιβαστής (389, 390). Οι κρότωνες αποτελούν συγχρόνως και δεξαμενές της *R. rickettsii*, αφού μπορούν να την μεταδώσουν διασταδιακά και διαωθητικά.

4.2.1.2 Γεωγραφική κατανομή

Ο ΚΠΒΟ πρωτοαναγνωρίστηκε στην Μοντάνα και το Αϊντάχο των Δυτικών ΗΠΑ, όμως ακολούθως διαπιστώθηκε η παρουσία του σε όλες σχεδόν τις Πολιτείες των ΗΠΑ, σε δασώδεις ή λιβαδικές περιοχές. Σήμερα, εμφανίζεται συχνότερα στις

ανατολικές ΗΠΑ. Επίσης αναφέρεται στον Καναδά, Μεξικό, Κόστα Ρίκα, Βραζιλία, Αργεντινή, Κολομβία, Παναμά, Περού αλλά πιθανά υπάρχει και σε άλλες χώρες της Κ. και Ν. Αμερικής όπου δεν έχει αναγνωριστεί έως σήμερα. Πάντως η παρουσία του περιορίζεται στο Δυτικό Ημισφαίριο.

4.2.1.3 Κλινικές εκδηλώσεις

Ο ΚΠΒΟ έως πρόσφατα αποτελούσε τη μόνη ρικετσίωση της ΟΚΠ που θεωρούνταν ότι ενδημεί στο δυτικό ημισφαίριο. Διακρίνονταν δύο μορφές εμφάνισης της νόσου, η μία με την τυπική βαριά κλινική εικόνα και μια άλλη με ηπιότερη εικόνα που συνοδευόταν ή όχι από εξάνθημα. Η διαπίστωση ότι και άλλες ρικέτσιες της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών παθογόνες ή πιθανά παθογόνες (*R. parkerii*, *R. massiliae*, *R. akari*, *R. felis*, *R. amblyommii*, *R. rhipicephali*) συνυπάρχουν στο δυτικό ημισφαίριο, οι οποίες εμφανίζουν ηπιότερη κλινική εικόνα, θέτει ερωτηματικά για το αν η ήπια κλινική εικόνα ορισμένων περιστατικών που θεωρήθηκαν ΚΠΒΟ οφείλεται όντως σε λοίμωξη από την *R. rickettsii* καθώς οι παραπάνω ρικέτσιες δίνουν μεταξύ τους διασταυρούμενες ορολογικές αντιδράσεις (394). Πάντως και τα διάφορα στελέχη της *R. rickettsii* παρουσιάζουν διαφορές στην παθογενετική τους ικανότητα (295).

Ο χρόνος επώασης μετά το δήγμα του κρότωνα είναι 3-12 ημέρες (Μ.Ο. 7 ημ). Το δήγμα του κρότωνα γίνεται αντιληπτό από το 58-80% των ασθενών. Η έναρξη της νόσου είναι κατά κανόνα αιφνίδια. Παρουσιάζεται υψηλός πυρετός (39-41°C) ο οποίος χωρίς θεραπεία διαρκεί 15-20 ημέρες, ρίγος και έντονη κεφαλαλγία (72%) γενικευμένη ή μετωπιαία. Εξάνθημα εμφανίζεται στο 92% κατά την 2^η-5^η ημέρα του πυρετού συνήθως στους καρπούς, βραχίονες και αστραγάλους που εντός 24 ωρών επεκτείνεται στα κεντρικότερα σημεία των άκρων και στον κορμό με συμμετοχή των παλαμών και των πελμάτων (50-82%) και σε ορισμένες περιπτώσεις και του προσώπου. Αρχικά είναι κηλιδώδες, τα στοιχεία του είναι ελαφρά εξέρυθρα και εξαφανίζονται στην πίεση αλλά τις επόμενες 2-3 ημέρες γίνεται κηλιδοβλατιδώδες με βαθύ κόκκινο χρώμα και δεν υποχωρεί πλήρως στην πίεση. Κατά την 5^η ημέρα γίνεται πετεχειώδες στο 35-60% των περιπτώσεων, τα στοιχεία του συρρέουν και μπορεί να σχηματίσουν μεγάλες εκχυμώσεις. Όταν εφαρμόζεται πίεση στο δέρμα για μερικά λεπτά, μπορεί να εμφανιστεί στο σημείο εκχύμωση (φαινόμενο Rumpel-Leade). Η εμφάνιση πετεχειών αποτελεί κακό προγνωστικό σημείο και η κατάλληλη θεραπεία πρέπει να αρχίζει πριν την εμφάνισή τους. Τα πρωτοεμφανιζόμενα κηλιδώδη στοιχεία εύκολα μπορεί να ξεφύγουν της προσοχής ιδίως σε άτομα με σκουρόχρωμο δέρμα. Πιθανόν να εμφανιστεί ενάνθημα στο βλεννογόνο του στόματος καθώς επίσης και οίδημα του δέρματος συμπεριλαμβανομένου του προσώπου, ιδίως περικογχικά. Η εντόπιση του οιδήματος στις ραχιαίες επιφάνειες των χεριών και των ποδιών είναι χαρακτηριστική και μπορεί να εμφανιστεί σε λίγες μόνο άλλες καταστάσεις όπως στην νόσο Kawasaki στα παιδιά, και στο σύνδρομο τοξικού shock. Σε βαριές περιπτώσεις μπορεί να παρουσιαστεί γάγγραινα στα δάκτυλα, στα περύγια των αυτιών και στα εξωτερικά γεννητικά όργανα. Κατά την ανάρρωση το εξάνθημα υποχωρεί με υπέρχρωση του δέρματος που διατηρείται για εβδομάδες. Μπορεί επίσης να παρουσιαστεί κατά την ανάρρωση ήπια απολέπιση του

δέρματος. Εσχάρα δεν παρουσιάζεται. Συχνή είναι η έντονη υπεραιμία των επιπεφυκότων που σε συνδυασμό με το περικογχικό οίδημα βοηθά στην διάγνωση. Άλλα συμπτώματα είναι ανορεξία, ναυτία ή έμετοι (60%), κοιλιακό άλγος που σε ορισμένες περιπτώσεις μιμείται οξεία σκωληκοειδίτιδα, οξεία χολοκυστίτιδα ή άλλες αιτίες οξείας κοιλίας, διάρροιες (20%), μυαλγίες (92%) που είναι εντονότερες στους μύες της ράχης, της κοιλιάς και στις κνήμες, ξηρός βήχας, εκδηλώσεις από το ΚΝΣ (27%) όπως διαταραχές επιπέδου συνείδησης, αϋπνία, σπασμοί, κόμα, μηνιγγισμός. Συχνή είναι επίσης η εμφάνιση ηπατομεγαλίας και σπληνομεγαλίας. Στα παιδιά η κεφαλαλγία αναφέρεται σπανιότερα ενώ το εξάνθημα εμφανίζεται συχνότερα και νωρίτερα συγκριτικά με τους ενήλικες (396, 397, 398).

Η θνητότητα της νόσου χωρίς θεραπεία είναι πολύ υψηλή. Στις πρώτες εργασίες από την Bitterroot Valey της Μοντάνα η θνητότητα ήταν 70% (388) ενώ στην Βραζιλία κατά την δεκαετία του 1990 η θνητότητα ήταν 40% (399). Γενικά η θνητότητα χωρίς θεραπεία θεωρείται σήμερα ότι είναι περίπου 20%. Στις ΗΠΑ την τελευταία 10ετία ενώ η συχνότητα της νόσου σχεδόν τετραπλασιάστηκε, η θνητότητα μειώθηκε από 2,2% σε 0,3%. Στα επιβεβαιωμένα περιστατικά η θνητότητα ήταν 3%, ενώ στα πιθανά 0,3% (μόνο ένας μικρό ποσοστό των περιστατικών ήταν επιβεβαιωμένα). Η μεγαλύτερη θνησιμότητα σχετίζεται με την μεγαλύτερη ηλικία ≥ 40 ετών, την θεραπεία με χλωραμφενικόλη, με την αρχική θεραπεία με άλλα αντιβιοτικά εκτός από τετρακυκλίνες, και την καθυστέρηση στην διάγνωση για περισσότερες από 5 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων (400).

4.2.2 *Rickettsia conori*

Πρόσφατα προτάθηκαν τα παρακάτω 4 υποείδη του είδους *R. conori*:

R. conori, *subsp. conori*, *subsp. nov.* (type strain Malish), *R. conori*, *subsp. caspia subsp. nov.* (type strain A-167 – Astrakhan fever rickettsia), *R. conori*, *subsp. israelensis subsp. nov.* (type strain ISTT CDC1 – Israeli spotted fever rickettsia), *R. conori subsp. indica subsp. nov.* (type strain ATCC VR-597, Indian tick typhus rickettsia). Οι γενετικές διαφορές μεταξύ τους είναι πολύ μικρές για να ανήκουν σε διαφορετικά είδη, παρουσιάζουν όμως με την MLST (multilocus sequence typing) και με την MST (multispacer typing) 4 διαφορετικούς γονότυπους καθώς και 4 διαφορετικούς ορολογικούς τύπους. Επίσης εμφανίζουν φαινοτυπικές διαφορές, όπως κάποιες διαφορές στην κλινική εικόνα και σε ορισμένα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά (402). Ο διαχωρισμός της *R. conori* σε υποείδη δεν βρίσκει σύμφωνους όλους τους ρικετσιολόγους, που θεωρούν ότι όλα τα στελέχη της ανήκουν στο ίδιο είδος που απλώς παρουσιάζει μια μεγαλύτερη γενετική ποικιλομορφία (403).

4.2.2.1 *Rickettsia conori subsp. conorii* - Μεσογειακός Κηλιδώδης Πυρετός

Αυτό το υποείδος περιλαμβάνει το στέλεχος Malish 7 (απομονώθηκε στην Ν. Αφρική), το στέλεχος Kenyan (απομονώθηκε στην Κένυα), το στέλεχος Moroccan (απομονώθηκε στο Μαρόκο) καθώς και πολλά στελέχη που έχουν απομονωθεί σε

χώρες της Μεσογείου. Το στέλεχος Malish 7 είναι το στέλεχος αναφοράς. Είναι το αίτιο του Μεσογειακού Κηλιδώδη Πυρετού (ΜΚΠ). Ονομάστηκε Boutonneuse fièvre (βλατιδώδης πυρετός) από τον Conor. Έως το 1980 που αναφέρθηκε το πρώτο θανατηφόρο περιστατικό, θεωρούνταν μια ρικετσίωση με πολύ καλή πρόγνωση.

4.2.2.1.1 Μετάδοση

Ο κύριος μεταβιβαστής της *R. conori conorii* είναι ο καφέ κρότωνας του σκύλου *Rhipicephalus sanguineus*. Οι ενήλικες κρότωναες εκτός από τους σκύλους έχει βρεθεί να παρασιτούν και σε σκαντζόχοιρους, ασβούς, αλεπούδες και κατσίκες, ενώ οι προνυμφικές μορφές παρασιτούν σε μικρότερου μεγέθους θηλαστικά (τρωκτικά, λαγόμορφα και εντομοφάγα). Δεν έχει διαπιστωθεί μέχρι σήμερα αν υπάρχουν και σπονδυλωτά που αποτελούν δεξαμενές της *R. conorii* από την οποία την αποκτούν οι μη μολυσμένοι κρότωναες. Πιθανόν τα κουνέλια ή μικρά τρωκτικά που ζουν σε φωλιές κουνελιών να αποτελούν δεξαμενές της *R. conori*, αλλά αυτό δεν έχει τεκμηριωθεί (405, 406, 407). Η ρικετσιαμία στο σκύλο είναι μικρής μόνο διάρκειας, 2-10 ημερών και διαλείπουσα (408, 409). Είναι πιθανόν, ρόλο στην οριζόντια μετάδοση των ρικετσιών από κρότωνα σε κρότωνα να παίζει η σύγχρονη αιμομύζηση στο ίδιο ζώο σε γειτονική θέση του δέρματος (188). Οι σκύλοι παίζουν σημαντικό ρόλο στην επιδημιολογία του ΜΚΠ γιατί μεταφέρουν τους μολυσμένους κρότωναες στο εγγύς περιβάλλον του ανθρώπου.

Παρά το γεγονός ότι ο *Rh. sanguineus* είναι κρότωναας με τρεις διαφορετικούς ξενιστές (ένα σε κάθε στάδιο της ανάπτυξής του), μπορεί σε έλλειψη άλλων επιλογών να ολοκληρώσει όλα τα στάδια του πάνω στον ίδιο ξενιστή, συγκεκριμένα τον σκύλο, όταν αυτός βρίσκεται στο χώρο ενός σπιτιού. Επειδή δε οι μικροκλιματικές συνθήκες ενός σπιτιού διαφέρουν από αυτές του περιβάλλοντος και παρουσιάζουν μια σταθερότητα, η δραστηριότητα των κροτώνων σε αυτή την περίπτωση δεν παρουσιάζει εποχιακή διακύμανση, αλλά κρότωναες όλων των σταδίων ανάπτυξης μπορούν να βρεθούν πάνω στον ίδιο σκύλο καθόλη την διάρκεια του έτους. Δεν είναι ανθρωπόφιλος κρότωναας και ο άνθρωπος είναι περιστασιακός μόνο ξενιστής του, όταν δεν μπορεί να βρει σκύλο να παρασιτήσει. Είναι εξαιρετικά σπάνιο περισσότεροι του ενός κρότωναες αυτού του είδους να βρεθούν να παρασιτούν συγχρόνως σε ένα άνθρωπο (410). Γι' αυτό τον λόγο η εσχάρα στον ΜΚΠ είναι κατά κανόνα μονήρης. Έχει όμως διαπιστωθεί ότι η αύξηση της θερμοκρασίας τον κάνει περισσότερο ανθρωπόφιλο. Σε πρόσφατη μελέτη στην Β. Ελλάδα όπου εξετάστηκαν κρότωναες που αφαιρέθηκαν από ανθρώπους κατά τους θερμούς μήνες του 2008, βρέθηκε ότι το 81,5% των κροτώνων ήταν *Rh. sanguineus*, ποσοστό από τα μεγαλύτερα που έχουν αναφερθεί και η αυξημένη επιθετικότητά τους προς τον άνθρωπο πιθανώς σχετίζεται με κλιματολογικούς παράγοντες (411, 412). Αντιθέτως σε αντίστοιχη μελέτη στην Ισπανία, μόνο το 1,1% των παρασιτούντων κροτώνων σε ανθρώπους ήταν *Rh. sanguineus* (413). Το ποσοστό των μολυσμένων με *R. conorii* κροτώνων είναι στις περισσότερες μελέτες μικρό <1% (414). Η ρικέτσια μεταδίδεται διασταδιακά και διαωοθηκικά στους κρότωναες, αποτελούν δηλαδή και δεξαμενή της *R. conori*. Η μετάδοση των ρικετσιών γίνεται κατά κανόνα με το δήγμα του κρότωνα,

όπως και στην περίπτωση του ΚΠΒΟ. Έχει αναφερθεί μετάδοση μέσω του επιπεφυκότα (420).

4.2.2.1.2 Επιδημιολογία - Γεωγραφική κατανομή

Ο ΜΚΠ είναι νόσημα ενδημικό κυρίως των χωρών πέριξ της λεκάνης της Μεσογείου. Η παρουσία της *R. conori* έχει διαπιστωθεί σε ανθρώπους ζώα ή κρότωνες *Rh. sanguineus* σε Ισπανία, Πορτογαλία, Γαλλία, Ιταλία ιδιαίτερα στην Σικελία, Μάλτα, Κροατία, Σλοβενία, Ρωσία, Γεωργία, Κύπρο, Ελλάδα (421), σε χώρες της Β. Αφρικής (Μαρόκο, Αλγερία, Τυνησία), σε χώρες της υποσαχάριας Αφρικής (Κένυα, Σομαλία, Κεντροαφρικανική Δημοκρατία, Ζιμπάμπουε, Σενεγάλη), στην Ν. Αφρική, στη Ν. Κορέα, την Κίνα καθώς και σε χώρες γύρω από την Μαύρη Θάλασσα (Τουρκία, Βουλγαρία, Ρουμανία, Ουκρανία). Περιστασιακά αναφέρονται κρούσματα και σε χώρες της Κ. και Β. Ευρώπης, όπου κρότωνες *Rh. sanguineus* μεταφέρθηκαν με σκύλους από ενδημικές περιοχές και επέζησαν στο μικροπεριβάλλον των κατοικιών. Τα περισσότερα κρούσματα στα εύκρατα κλίματα εμφανίζονται αργά την άνοιξη, το καλοκαίρι και νωρίς το φθινόπωρο οπότε η δραστηριότητα των κροτώνων είναι αυξημένη. Οι διαφορετικές κλιματολογικές συνθήκες από έτος σε έτος σε μια περιοχή φαίνεται να επηρεάζουν την συχνότητα του ΜΚΠ. Στην Σαρδηνία διαπιστώθηκε ότι η αυξημένη μέγιστη θερμοκρασία κατά την διάρκεια ενός καλοκαιριού αύξησε την συχνότητα εμφάνισης κρουσμάτων ΜΚΠ το επόμενο έτος (422). Ακόμα και σε μια ενδημική περιοχή τα κρούσματα εμφανίζονται σε μικροεστίες, χωρίς αναφορές κρουσμάτων σε γειτονικές περιοχές. Κατά κανόνα τα κρούσματα είναι σποραδικά, όμως αναφέρονται και περιπτώσεις με μικρή συρροή κρουσμάτων (423, 424). Οι περισσότεροι ασθενείς είναι άνδρες, πιθανώς λόγω αυξημένης έκθεσής τους σε κρότωνες μέσω της εργασίας τους. Επαφή ή δήγμα κρότωνα αναφέρεται μόνο από τους μισούς περίπου ασθενείς. Σε ένα ποσοστό έως 10% ανευρίσκεται κρότωνας πάνω στον ασθενή όταν ζητά ιατρική βοήθεια (308). Επαφή με σκύλο αναφέρει η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών.

4.2.2.1.3 Κλινικές εκδηλώσεις

Οι περισσότερες παλαιότερες μελέτες που αφορούν τις κλινικές εκδηλώσεις του ΜΚΠ βασίζονται στην τεκμηρίωση των περιστατικών ορολογικά. Παλαιότερα θεωρούνταν ότι η μόνη ρικετσίωση της ομάδας των ΚΠ στις χώρες της Λεκάνης της Μεσογείου ήταν ο ΜΚΠ από την *R. conorii*. Τα τελευταία χρόνια έχει διαπιστωθεί η παρουσία άλλων αναδυόμενων ρικετσιώσεων σε περιοχές ενδημικές για ΜΚΠ, έτσι είναι βέβαιο ότι σε κάποιο βαθμό περιστατικά θεωρούμενα ως ΜΚΠ οφείλοντο σε άλλες ρικετσίες της ΟΚΠ με τις οποίες υπάρχουν διασταυρούμενες ορολογικές αντιδράσεις. Έτσι και οι μελέτες που έγιναν βασιζόμενες κυρίως σε ορολογικά διαγνωστικά κριτήρια, είναι πολύ πιθανόν να περιλαμβάνουν την κλινική εικόνα ποικίλων ρικετσιώσεων.

Ο χρόνος επώασης είναι $6,6 \pm 2,1$ ημέρες (308). Αρχικά εμφανίζεται εσχάρα ενοφθαλμισμού (tache noire - **ΜΑΥΡΗ ΚΗΛΙΔΑ**) (72-89%) στο σημείο του

δήγματος του κρότωνα. Συνήθως εντοπίζεται στα άκρα ή τον κορμό, πρέπει όμως να αναζητείται και σε περιοχές όπως το όσχεο, οι βουβωνικές χώρες και οι μασχάλες που συχνά δεν επισκοπούνται κατά την κλινική εξέταση. Σε παιδιά συχνά εντοπίζεται στο κεφάλι και στον τράχηλο (στο πτερύγιο του ωτός, οπισθωτιαία και στο τριχωτό της κεφαλής) (231, 309). Είναι κατά κανόνα μονήρης, όμως έχουν αναφερθεί και πολλαπλές εσχάρες, ακόμα και σε επιβεβαιωμένες περιπτώσεις. Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις με εσχάρα χωρίς την εμφάνιση εξανθήματος (425, 426).

Ακολουθεί αιφνίδια εισβολή υψηλού πυρετού $>39^{\circ}\text{C}$ που συχνά συνοδεύεται με ρίγη. Κατά την 2-3^η ημέρα και σπανιότερα έως την 5^η από την έναρξη του πυρετού εμφανίζεται γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα στο 96-100% των περιπτώσεων που συχνά περιλαμβάνει τις παλάμες και τα πέλματα, αλλά κατά κανόνα δεν περιλαμβάνει το πρόσωπο. Στα παιδιά στην αρχή μπορεί να είναι κηλιδώδες και να εντοπίζεται στους καρπούς και στους αστραγάλους και ακολούθως να επεκταθεί στα πέλματα, τις παλάμες και κεντρικά και να γίνει κηλιδοβλατιδώδες. Το εξάνθημα κατά την εξέλιξη της νόσου μπορεί σε μικρό ποσοστό να γίνει πετεχειώδες ή πορφυρικό. Σε ορισμένες μελέτες αναφέρεται σε μικρό ποσοστό (0,5%) και βλατιδοφουσαλιδώδες εξάνθημα, με μικρά φουσαλιδώδη στοιχεία πάνω σε μια ερυθρηματώδη βάση ή πάνω σε βλατίδα (231, 427). Ο αριθμός των στοιχείων του εξανθήματος ποικίλει και αναφέρονται περιπτώσεις πολύ λίγων στοιχείων που θύμιζαν τσιμπήματα εντόμων (231). Έχουν αναφερθεί επιβεβαιωμένες περιπτώσεις χωρίς εξάνθημα (428), με ή χωρίς εσχάρα ενοφθαλμισμού (429). Η κεφαλαλγία είναι πολύ συχνή στους ενήλικες αλλά σπανιότερη στα παιδιά.

Σύστοιχη λεμφαδενοπάθεια δεν αναφέρεται συχνά σε ενήλικες, είναι όμως σχετικά συχνή σε παιδιά (33-77%). Αναφέρονται λίγες περιπτώσεις με μόνη κλινική εκδήλωση την λεμφαδενίτιδα, ή λεμφαδενίτιδα με συνοδό εσχάρα ή εξελκωμένη βλατίδα με ή χωρίς πυρετό (308, 309, 305, 231, 430). Άλλα συμπτώματα είναι κεφαλαλγία, μυαλγίες, αρθραλγίες, συμπτώματα από το γαστρεντερικό, υπεραιμία των επιπεφυκότων, υπεραιμία του φάρυγγα (431). Σπανιότερα, σε βαρύτερες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα από το ΚΝΣ (μεταβολές επιπέδου συνείδησης, κόμα, μνηγιγισμός). Άλλα κλινικά ευρήματα που μπορεί να υπάρχουν είναι σπληνομεγαλία και ηπατομεγαλία (309). Ευρήματα από το οπίσθιο διαμέρισμα των οφθαλμών είναι ιδιαίτερα συχνά (432).

Σε μελέτες με επιβεβαιωμένα κρούσματα ΜΚΠ από *R. conori conori* σε Μαρόκο, Αλγερία και Γαλλία οι ασθενείς εμφάνισαν τα παρακάτω συμπτώματα: υψηλό πυρετό (100%), κεφαλαλγία (48-100%), γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (93-100%), πετεχειώδη στοιχεία εξανθήματος (15%), εκτεταμένα πορφυρικά στοιχεία (1,8%), μη συρρέον εξάνθημα (43%) εσχάρα (74-94%) (μονήρη εσχάρα (62-75%), πολλαπλές εσχάρες (1-14%), κακουχία (92%), μυαλγίες (88-95%), αρθραλγίες (88-95%), ναυτία – έμετοι (72%), δυσκοιλιότητα (19%), διάρροιες (8%), κοιλιακό άλγος (17%), επιπεφυκίτιδα (5-46%), λεμφαδενοπάθεια (1-15%), μνηγιγισμό (5%), διαταραχές επιπέδου συνείδησης (10,8%), οιδήματα κάτω άκρων (27%), βήχα (35%). Η θνησιμότητα ήταν 2,3- 5% (426, 308). Η παρουσία πολλαπλών εσχάρων στις χώρες της βόρειας Αφρικής, γεγονός ασυνήθιστο στις Ευρωπαϊκές χώρες, ίσως

σχετίζεται με τις κλιματολογικές συνθήκες που επηρεάζουν την επιθετικότητα των κροτώνων προς τον άνθρωπο.

Επιπλοκές έχουν αναφερθεί στο 12,7% (1-20%) των περιπτώσεων (433). Περιλαμβάνουν διάμεσες πνευμονικές διηθήσεις (21%) (308, 434), , πλευρίτιδα (435, 436), πνευμονικό οίδημα, νεφρική ανεπάρκεια, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα (437), παραπληγία, σπασμοί, αφασία (438), αταξία (439), Guillain-Barre σύνδρομο (440), νευροαισθητήριο βαρηκοΐα (441), πάρεση προσωπικού (442), περιφερική νευροπάθεια με χαλαρή τετραπάρεση (443) (434), υποξεία προοδευτική αισθητική αταξική νευροπάθεια (444), ρετινίτιδα (445), ενδογενή ενδοφθαλμίτιδα (446), αρθρίτιδα, ορχίτιδα (309), ηπατίτιδα, αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού (420), μυοκαρδίτιδα (ΗΚΓ Γραφικά σημεία μυοκαρδίτιδας σε μία μελέτη στο 10%) (308, 447), περικαρδίτιδα (448), μυοσίτιδα (449), πνευμονική εμβολή (434), εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, κυκλοφορική καταπληξία (420), πολυοργανική ανεπάρκεια (450), αυτόματη ρήξη σπληνός (451).

Η θνητότητα εκτιμάται περίπου 2% (0-6%) (434), όμως σε περιοχή στην Πορτογαλία η θνητότητα μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών ήταν 21-32% (452, 453). Η βαρύτητα της νόσου διαφέρει ακόμα και μεταξύ διαφορετικών περιοχών της ίδιας χώρας και αυτό πιθανά αντανακλά αυξημένη παθογενετικότητα ορισμένων στελεχών. Θανατηφόρο περιστατικό έχει αναφερθεί και στην Ελλάδα (450).

Παράγοντες κινδύνου για δυσμενή πρόγνωση είναι η μεγάλη ηλικία, η ανεπάρκεια G-6PD, η ανοσοκαταστολή, ο αλκοολισμός, ο σακχαρώδης διαβήτης, η καθυστερημένη διάγνωση, η προηγηθείσα χορήγηση φθοριοκινολών και η αρχική χρησιμοποίηση μη αποτελεσματικών αντιβιοτικών (454, 453, 455). Η δυσμενής πρόγνωση σχετίζεται με την απουσία εξανθήματος, την παρουσία πετεχειώδους εξανθήματος, συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό σύστημα, διανοητική σύγχυση, αφυδάτωση, ταχύπνοια, ηπατομεγαλία, λευκοκυττάρωση, διαταραχές πηκτικότητας, αζωθαιμία, υπερχολερυθριναιμία, και αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων και CPK. Από τα παραπάνω περισσότερο σχετίζονται με θανατηφόρο έκβαση η νεφρική ανεπάρκεια, η υπερχολερυθριναιμία και η απουσία εξανθήματος (452).

4.2.2.2 *R. conorii subsp. israelensis* - Ισραηλινός κηλιδώδης πυρετός ή Ισραηλινός κροτωνογενής τύφος

Η παρουσία της *R. conorii israelensis* δεν περιορίζεται στο Ισραήλ, όπου απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1970 (456). Έως τώρα έχει επίσης βρεθεί στην Πορτογαλία (457, 452), στην Σικελία (458, 459) και πρόσφατα στην Τυνησία, χώρες όπου συνυπάρχει με την *R. conorii conorii*. Μεταβιβαστής της *R. conorii israelensis* είναι ο καφέ κρότωνας του σκύλου *Rh. sanguineus* (460, 461, 462). Τα περισσότερα κρούσματα εμφανίζονται κατά τους θερινούς μήνες. Είναι σποραδικά αλλά έχουν αναφερθεί και εμφανίσεις συσσωρευμένων κρουσμάτων σε οικογένειες (463). Η συχνότητα των κρουσμάτων μπορεί να διαφέρει σημαντικά μεταξύ γειτονικών περιοχών και αυτό εν μέρει τουλάχιστον οφείλεται στην παρουσία ή μη ζώων ξενιστών των κροτώνων καθώς στον βαθμό παρασιτισμού τους από κρότωνες *R. sanguineus* (464).

Η κλινική εικόνα της ρικετσίωσης από την *R. conori israelensis* μοιάζει με αυτήν της *R. conori conorii*, όμως παρουσιάζει σημαντικά μικρότερο ποσοστό εμφάνισης εσχάρας (0-32%) ή υπάρχει εξέρυθρη βλατίδα στην θέση ενοφθαλμισμού αντί για εσχάρα. Επίσης η συχνότητα εμφάνισης γαστρεντερικών συμπτωμάτων και αυξημένων ηπατικών ενζύμων είναι μεγαλύτερη στην λοίμωξη από *R. conori israelensis*. Η κλινική πορεία είναι βαρύτερη σε λοίμωξη από *R. conorii israelensis* και η θνησιμότητα μεγαλύτερη (29% έναντι 13% σε μελέτη στην Πορτογαλία) (465, 452). Περιστατικά με θανατηφόρο έκβαση έχουν αναφερθεί επίσης σε παιδιά (466), καθώς και σε ταξιδιώτη που το προηγούμενο διάστημα είχε κάνει κρουαζιέρα σε χώρες της Μεσογείου που περιελάμβαναν την Λιβύη, την Μάλτα αλλά και την Ελλάδα (Κρήτη), χώρες σε καμμία από τις οποίες μέχρι τώρα δεν έχει διαπιστωθεί η παρουσία της *R. conori israelensis* (469).

4.2.2.3 *R. conorii* subsp. *caspia* – Astrakhan fever

Στην επαρχία Astrakhan της Ρωσίας (περιοχής δίπλα στην Κασπία θάλασσα), στο δέλτα του ποταμού Βόλγα, διαπιστώθηκε από το 1972 η εμφάνιση ενός εξανθηματικού νοσήματος που αρχικά χαρακτηρίστηκε ιογενές εξάνθημα αγνώστου αιτιολογίας. Το 1991 βρέθηκε ότι οι ασθενείς παρουσίαζαν ορολογική ένδειξη λοίμωξης από ρικέτσια της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών και απομονώθηκε από ασθενή η υπεύθυνη ρικέτσια, η δε νόσος χαρακτηρίστηκε ως Astrakhan fever (470, 471, 472, 473). Μεταβιβαστής της νόσου θεωρείται ο κρότωνας *Rhipicephalus pumilio* (παρασιτεί σε σκύλους γάτες και σκαντζόχοιρους) και πιθανόν ο *Rh. sanguineus* (474). Η παρουσία αυτού του κρότωνα ήταν σπάνια στην περιοχή την 10ετία του 1930, αλλά αυξήθηκε πολύ μετά την δημιουργία ενός πετροχημικού συγκροτήματος που απελευθέρωνε μεγάλες ποσότητες CO₂ στον αέρα και έτσι η παρουσία του μπορεί να σχετίζεται με την εμφάνιση της νόσου στην περιοχή (475).

Η κλινική εικόνα της νόσου είναι όμοια με αυτήν του ΜΚΠ, με την διαφορά ότι εσχάρα παρουσιάζεται σε μικρότερο ποσοστό (23%) και θανατηφόρα περιστατικά δεν έχουν αναφερθεί έως σήμερα.

Η *R. conorii caspia* έχει ανιχνευτεί σε κρότωνα *Rh. sanguineus* στο Κόσοβο (476) ενώ στέλεχος στενά σχετιζόμενο μαζί της έχει απομονωθεί από ασθενή στο Τσαντ της Αφρικής (477).

4.2.2.4 *R. conorii* subsp. *indica* - Κροτωνογενής Ινδικός τύφος

Ο κροτωνογενής Ινδικός τύφος (Indian tick typhus - ΙΤΤ) ήταν ένα νόσημα γνωστό στην Ινδία από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα, αλλά ο αιτιολογικός του παράγοντας δεν έχει απομονωθεί ποτέ από ασθενή. Το 1950 η ρικέτσια που σήμερα χαρακτηρίζεται *R. conorii indica* απομονώθηκε από κρότωνα *R. sanguineus* που συνελέγη από το σπίτι ασθενή με συμβατή κλινική εικόνα και θεωρήθηκε ο αιτιολογικός παράγοντας του ΙΤΤ (478). Η γεωγραφική κατανομή του θεωρείται ότι είναι η Ινδία και το Πακιστάν. Οι περισσότερες κλινικές περιπτώσεις έχουν τεκμηριωθεί με μη ειδικές ορολογικές μεθόδους (Weil Felix) (479) και μόνο λίγες με IFA ή ELISA (480). Η κλινική εικόνα

είναι παρόμοια με τον ΜΚΠ με την διαφορά ότι η εσχάρα απουσιάζει, ενώ συχνότερη είναι η εμφάνιση πετεχειώδους εξάνθηματος (480, 481). Δεν έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά. Η μόνη περίπτωση που έχει τεκμηριωθεί ορολογικά με WB μετά από διασταυρούμενη απορρόφηση αφορούσε ένα ταξιδιώτη στην Ινδία με πυρετό, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα με πετεχειώδη στοιχεία, χωρίς εσχάρα (482). Επίσης τεκμηριωμένη ορολογικά περίπτωση έχει αναφερθεί στο Λάος (483).

4.2.3 *Rickettsia sibirica*

Τα πρώτα περιστατικά κροτωνογενούς κηλιδώδους πυρετού στην Ρωσία περιγράφηκαν κατά την περίοδο 1932-1935 στην Άπω Ανατολή της Ρωσίας. Λίγο αργότερα, ανάλογα περιστατικά περιγράφηκαν στην Κεντρική Σιβηρία και το 1943 απομονώθηκε το πρώτο στέλεχος ρικέτσιας που ονομάστηκε *R. sibirica*.

Το 1991 στην Έσω Μογγολία της Κίνας απομονώθηκε από κρότωνα *Hyalomma asiaticum* ένα στέλεχος ρικέτσιας, το HA-91, το οποίο ήταν παθογόνο για το ινδικό χοιρίδιο. Ο γονοτυπικός και ο ορολογικός έλεγχος έδειξαν ότι διέφερε από την *R. sibirica* καθώς και από όλες τις άλλες γνωστές ρικέτσιες και θεωρήθηκε αρχικά νέο είδος που ονομάστηκε λίγο αργότερα *R. mongolotimonae* (484). Το 1997 η φυλογενετική ανάλυση τμήματος του γονιδίου της κιτρικής συνθετάσης (*gltA*) (485), το 1998 τμήματος του γονιδίου της *rOmpA* (486) και το 2001 τμήματος του γονιδίου *D* (487) έδειξαν ότι η *R. mongolotimonae* είχε στενή συγγένεια με την *R. sibirica*. Το 2003, σύμφωνα με κριτήρια βασιζόμενα στο ποσοστό ομοιότητας της αλληλουχίας βάσεων ορισμένων γονιδίων των ρικετσιών που θεσπίστηκαν τότε για τον καθορισμό νέων ειδών, η *R. mongolotimonae* φάνηκε ότι ανήκει στο ίδιο είδος με την *R. sibirica* και ακολούθως ονομάστηκε *R. sibirica mongolotimonae* (488). Το 2006 προτάθηκε η δημιουργία υποειδών του είδους *R. sibirica*, των *R. sibirica subsp sibirica subsp nov* και *R. sibirica subsp mongolotimonae subsp nov* (489).

4.2.3.1 *Rickettsia sibirica subsp sibirica*

Η *Rickettsia sibirica subsp sibirica* είναι ο αιτιολογικός παράγοντας του κροτωνογενή τύπου της Σιβηρίας ή Βορειοασιατικού κροτωνογενή τύπου. Έχει βρεθεί σε περισσότερα από 20 είδη κροτώνων, οι περισσότεροι εκ των οποίων ανήκουν στο γένος *Dermacentor*. Οι κύριοι κρότωνα που αποτελούν μεταβιβαστές και δεξαμενές της ρικέτσιας είναι οι *Dermacentor nuttali*, *D. marginatus*, *D. persulcatus* στην Σιβηρία και *Haemaphysalis concinna* και *D. silvarum* στην Ρωσική Άπω Ανατολή (490). Στην Κίνα η *R. sibirica* έχει βρεθεί σε κρότωνα *D. nuttali*, *D. silvarum*, *D. sinicus*, *D. auratus* και *Haemaphysalis yeni*, *H. wellingtoni* (491, 492). Οι κρότωνα *Dermacentor* παρουσιάζουν αυξημένη ενεργητικότητα την άνοιξη (Μάιο) και αυτή την εποχή εμφανίζονται τα περισσότερα κρούσματα στην Σιβηρία όπου και βρίσκονται οι παραπάνω κρότωνα σε αφθονία. Στην Ρωσική Άπω Ανατολή τα περισσότερα κρούσματα εμφανίζονται το καλοκαίρι (Ιούλιο), περίοδο που οι κρότωνα *H. concinna* που υπερτερούν σε αυτή την περιοχή εμφανίζουν αυξημένη δραστηριότητα (493).

Στην Κίνα η *R. sibirica sibirica* έχει βρεθεί σε κρότωνα που έχουν συλλεγεί από πολλές περιοχές της χώρας, συμπεριλαμβανομένης της Έσω Μογγολίας (492).

Το ποσοστό των μολυσμένων κροτώνων *D. nuttallii* φτάνει το 64%, ενώ των *Haemaphysalis* το 28% (495). Τα θηλαστικά αποτελούν παροδικές δεξαμενές της *R. sibirica*. Περίπου 30 είδη μικρών θηλαστικών όπως τρωκτικών, λαγόμορφων και εντομοφάγων έχει βρεθεί να προσβάλλονται από την *R. sibirica*. Το 80% των κρουσμάτων στην κεντρική Σιβηρία παρουσιάζονται τον Μάιο. Ο χρόνος επώασης είναι 4-7 ημέρες. Πρόδρομα συμπτώματα παρουσιάζει το 10% των ασθενών και διαρκούν 2-3 ημέρες. Ο πυρετός που εμφανίζουν οι ασθενείς είναι υψηλός και χωρίς θεραπεία συνήθως διαρκεί 7-9 ημέρες, αλλά μπορεί να φτάσει και τις 20 ημέρες. Εσχάρα παρουσιάζεται στο 62-77% των ασθενών. Εξάνθημα αναφέρεται σχεδόν στο 100%, το οποίο στις σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να γίνει πετεχειώδες. Η σύστοιχη λεμφαδενίτιδα είναι πολύ συχνή (498). Άλλα συμπτώματα είναι η κεφαλαλγία, η ναυτία, οι έμετοι, οι διάρροιες, οι αρθραλγίες και οι μυαλγίες.

4.2.3.2 *R. sibirica subsp mongolotimonae*

Μετά την αρχική της απομόνωση από κρότωνα *Hyalomma asiaticum* το 1991 στην Έσω Μογγολία (484), η παθογενετικότητά της ρικέτσιας HA-91, που τώρα ονομάζεται *R. sibirica subsp mongolotimonae*, στον άνθρωπο αποδείχτηκε το 1996 με την απομόνωσή της από εσχάρα ασθενούς με κλινική εικόνα ρικετσιώσης στην Μασσαλία, Γαλλία. Η ασθενής νόσησε τον μήνα Μάρτιο, εποχή ασυνήθιστη για ΜΚΠ στην συγκεκριμένη περιοχή με κύρια συμπτώματα πυρετό, αραιό (10-20 στοιχεία) γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, εσχάρα ενοφθαλμισμού στην βουβωνική χώρα καθώς και μικρή αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Η μόνη πιθανή έκθεση της ασθενούς σε κρότωνα ήταν μέσω φυτικού λιπάσματος που χρησιμοποίησε στις γλάστρες της και το οποίο είχε συλλεγεί από τον άντρα της σε σημείο όπου φώλιαζαν μεταναστευτικά πουλιά. Για το λόγο αυτό το συγκεκριμένο κρούσμα αρχικά πιθανολογήθηκε ότι ήταν τυχαίο και οφειλόταν σε κρότωνα που είχε μεταφερθεί στην συγκεκριμένη περιοχή με μεταναστευτικό πουλί. Η ασθενής νοσηλεύτηκε στο νοσοκομείο La Timone της Μασσαλίας και γι' αυτό η ρικέτσια HA-91 ονομάστηκε ακολούθως *R. mongolotimonae* (mongolo-timonae) (499).

Το δεύτερο περιστατικό διαγνώστηκε το Μάιο του 1998 επίσης στην Μασσαλία και αφορούσε άνδρα HIV θετικό με κύρια συμπτώματά υψηλό πυρετό, κεφαλαλγία μυαλγίες, εσχάρα ενοφθαλμισμού, σύστοιχη λεμφαδενίτιδα, λεμφαγγειίτιδα από το σημείο της εσχάρας έως τους σύστοιχους λεμφαδένες, ενώ δεν εμφάνιζε εξάνθημα. Το 2002 διαγνώστηκε το τρίτο περιστατικό στην Ν. Αφρική. Ο ασθενής παρουσίαζε υψηλό πυρετό, κεφαλαλγία, εσχάρα σε δάκτυλο του ποδιού, σύστοιχη βουβωνική λεμφαδενίτιδα και λεμφαγγειίτιδα, ενώ δεν είχε εξάνθημα (502). Το 2001 η *R. mongolotimonae* ανιχνεύτηκε σε κρότωνα *Hyalomma truncatum* από αγελάδα στον Νίγηρα της Αφρικής (500). Αυτού του είδους οι κρότωνα στα πρώιμά τους στάδια παρασιτούν σε μεταναστευτικά πουλιά (501). Το 2005 προτάθηκε η λοίμωξη από την *R. sibirica mongolotimonae* να ονομαστεί «ρικετσιώση σχετιζόμενη με

λεμφαγγειίτιδα» – LAR (lymphangitis-associated rickettsiosis) λόγω του ότι σημαντικό ποσοστό των ασθενών παρουσίαζαν λεμφαγγειίτιδα.

Έως σήμερα έχουν αναφερθεί συνολικά 16 επιβεβαιωμένα περιστατικά, από Νότια Γαλλία (503), Νότια Αφρική (502), Ελλάδα (παρούσα εργασία), Πορτογαλία (504) (505), Ισπανία (506), Αλγερία (503) και Αίγυπτο (507).

Η *R. sibirica mongolotimonae* έχει απομονωθεί ή ανιχνευτεί σε κρότωνα *Hyalomma asiaticum* στην Έσω Μογγολία, *Hyalomma truncatum* στον Νίγηρα και στην Σενεγάλη (13,5 -20% θετικοί κρότωνα), *Hyalomma anatolicum excavatum* στην Ελλάδα, από *Hyalomma sp.* στο Ισραήλ και από *Rhipicephalus pusillus* στην Πορτογαλία. Η μοναδική περίπτωση όπου απομονώθηκε ταυτόχρονα από κρότωνα *Hyalomma* και από ασθενή ήταν δική μας περίπτωση στην Σητεία. Αν ορισμένα ή όλα από τα παραπάνω είδη κροτώνων αποτελούν διαβιβαστές ή/και δεξαμενές της *R. sibirica mongolotimonae*, όπως επίσης και ο ρόλος σπονδυλωτών, είναι θέματα προς διερεύνηση. Ζώα στα οποία έχουν βρεθεί κρότωνα θετικοί για *R. sibirica mongolotimonae* είναι αγελάδες (Νίγηρας, Σενεγάλη, *H. truncatum*), κατσίκες, πρόβατα, γαϊδούρια, άλογα (Σενεγάλη, *H. truncatum*) και αιγυπτιακή манγκούστα (Egyptian mongoose) (Πορτογαλία, *Rh. pusillus*).

Ο χρόνος επώασης είναι 3-6 ημέρες. Η κλινική εικόνα των 16 περιστατικών που μελετήθηκαν περιλάμβανε πυρετό 38-39,5°C (16/16), ρίγη (3/16), εξάνθημα (11/16), βλάβη ενοφθαλμισμού (13/16), κεφαλαλγία (13/16), μυαλγίες (13/16), αρθραλγίες (3/16), λεμφαδενίτιδα (10/16), λεμφαγγειίτιδα (6/16), αγγειίτιδα του αμφιβληστροειδούς (1/16) . Ο πυρετός μπορεί να είναι το μόνο σύμπτωμα. Το εξάνθημα είναι κηλιδοβλατιδώδες, συνήθως γενικευμένο, μπορεί να περιλαμβάνει τα πέλματα και τις παλάμες και τα στοιχεία του μπορεί να είναι από πολύ λίγα έως άφθονα. Έχει αναφερθεί η παρουσία του μόνο στον κορμό ή μόνο στα πέλματα και στις παλάμες. Δεν έχει αναφερθεί έως σήμερα αιμορραγικό εξάνθημα. Εσχάρα έχει αναφερθεί στα άνω και κάτω άκρα, στις βουβωνικές χώρες, στον κορμό, στο πρόσωπο και μια ασυνήθιστη εντόπισή της σε δύο ασθενείς ήταν ανάμεσα στα δάκτυλα των ποδιών. Σε ένα ασθενή η βλάβη ήταν μια εξέρυθρη βλατίδα. Δύο ασθενείς εμφάνισαν δύο εσχάρες. Σε δύο επιπλέον ασθενείς προηγήθηκαν πολλαπλά δήγματα κροτώνων.

Η λεμφαδενίτιδα είναι σύστοιχη του σημείου ενοφθαλμισμού και έχει περιγραφεί και χωρίς την παρουσία εσχάρας. Είναι επώδυνη και το μέγεθος του λεμφαδένα μπορεί να φτάσει τα 3 cm. Η λεμφαγγειίτιδα εκτείνεται από το σημείο ενοφθαλμισμού έως τους σύστοιχους λεμφαδένες. Είναι ασυνήθιστη στις ρικετσιώσεις και μέχρι τώρα έχει περιγραφεί σε μικρό ποσοστό ασθενών στην *R. heilongjiangensis* (15%) και στην *R. africa*. Τα ευρήματα από τις μη ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις είναι τα τυπικά των ρικετσιώσεων.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 50 έτη (20-76). Την άνοιξη νόσησαν 7 ασθενείς, το καλοκαίρι 6, το φθινόπωρο 2 και τον χειμώνα 1. Πολλοί ασθενείς ασχολούνταν με γεωργικές εργασίες (κηπουρική) και επίσης αρκετοί ανέφεραν επαφή με κατοικίδια ή άγρια ζώα και με κρότωνα. Η πορεία της νόσου ήταν ήπια σε όλους τους ασθενείς. Μόνο ένας ασθενής παρουσίασε παροδική επιδείνωση χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

Με θεραπεία με δοξυκυκλίνη ή αζιθρομυκίνη απυρεξία επήρθε σε περίπου σε 48 ώρες, ενώ σε μια περίπτωση HIV θετικού ασθενή σε 15 ημέρες.

Οι κύριες διαφορές που παρουσιάζει η «σχετιζόμενη με λεμφαγγειίτιδα ρικετσίωση (LAR)» με τον Μεσογειακό Κηλιδώδη Πυρετό με τον οποίο συνυπάρχει στις χώρες της Μεσογείου και στην Νότιο Αφρική είναι η εμφάνιση των περισσότερων κρουσμάτων της LAR την άνοιξη ενώ του ΜΚΠ το καλοκαίρι και η συχνή παρουσία λεμφαδενίτιδας, λεμφαγγειίτιδας και πολλαπλών εσχάρων στην LAR. Η διαφορετική εποχιακή κατανομή των κρουσμάτων καθώς και η παρουσία πολλαπλών εσχάρων σχετίζονται με την διαφορετική εποχή αυξημένης δραστηριότητας των κροτώνων ξενιστών των αντίστοιχων ρικετσιών, καθώς και με την επιθετική συμπεριφορά των ειδών *Hyalomma* έναντι των ανθρώπων (πολλαπλές εσχάρες)

4.2.4 *Rickettsia australis* – Queensland tick typhus

Ο κροτωνογενής τύφος του Queensland (QTT) αναγνωρίστηκε ως νόσημα το 1946, όταν στρατιώτες στην περιοχή του Queensland στην Ανατολική ακτή της Αυστραλίας παρουσίασαν ένα νόσημα που χαρακτηριζόταν από πυρετό, εσχάρα και φυσαλιδώδες εξάνθημα (508). Η *R. australis* φυλογενετικά βρίσκεται σε ακραία θέση στο φυλογενετικό δένδρο των ρικετσιών της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών και ανήκει στην ίδια ομάδα με την *R. akari* και την *R. felis*. Για τις τρεις αυτές ρικετσίες έχει προταθεί η ένταξή τους σε μια μεταβατική ομάδα (transitional group) μεταξύ των ρικετσιών της ΟΚΠ και της ΟΤ.

Ο κύριος διαβιβαστής της είναι ο κρότωνας *Ixodes holocyclus* ο οποίος προσβάλλει συχνά τον άνθρωπο και παρασιτεί σε μια μεγάλη ποικιλία σπονδυλωτών, όπως κατοικίδια (σκυλιά) τρωκτικά (bush rats), μαρσιποφόρα (bandicoots). Έχει βρεθεί επίσης σε κρότωνες *I. tasmani* που δεν είναι ανθρωπόφιλοι, καθώς και σε *I. cornuatus*. Η γεωγραφική κατανομή του QTT αφορά ολόκληρη την ανατολική ακτή της Αυστραλίας και απομονώσεις στελεχών *R. australis* από ανθρώπους έχουν επίσης αναφερθεί σε διάφορες περιοχές της ανατολικής Αυστραλίας (509). Τα περισσότερα κρούσματα αναφέρονται μεταξύ Ιουνίου και Νοεμβρίου (χειμώνας και άνοιξη στην Αυστραλία). Θεωρείται ήπια ρικετσίωση, έχουν αναφερθεί όμως πρόσφατα ορισμένες περιπτώσεις με βαριά κλινική εικόνα (511, 512) καθώς και μια θανατηφόρα περίπτωση (513).

4.2.5 *Rickettsia akari* – Rickettsialpox

Το 1946 σε μια περιοχή της Νέας Υόρκης παρατηρήθηκε συρροή κρουσμάτων ενός εμπύρετου εξανθηματικού νοσήματος που το εξάνθημά του περιελάμβανε βλατιδοφυσαλιδώδη στοιχεία και το οποίο αρχικά ονομάστηκε Kew Gardens Mystery Fever (514). Σύντομα εξακριβώθηκε ότι το αίτιό του ήταν ρικέτσια (515) η οποία ονομάστηκε *R. akari* και το νόσημα rickettsialpox γιατί θύμιζε ανεμοβλογιά.

Η *R. akari* μεταδίδεται από το αιματοφάγο άκαρι *Liponyssoides sanguineus* (516) που αποτελεί και δεξαμενή της λόγω διασταδιακής και διαωθητικής μετάδοσης. Ο κύριος ξενιστής αυτού του ακάρεος είναι το κοινό ποντίκι των σπιτιών *Mus musculus*,

είδος με παγκόσμια κατανομή (517). Ανευρίσκεται επίσης σε κάποια είδη αρουραίων (όπως *Ratus norvegicus*) και άλλων τρωκτικών (518), αλλά και σε μεγαλύτερα σπονδυλωτά όπως σε σκύλους και σε γάτες (519, 520).

Η παρουσία της *R. akari* έχει τεκμηριωθεί και σε άλλες Πολιτείες των ΗΠΑ (518), καθώς επίσης και σε άλλες χώρες (Ουκρανία, Κροατία, Κορέα, Μεξικό). Μεμονωμένα περιστατικά τεκμηριωμένα μόνο ορολογικά ή οροεπιδημιολογικές μελέτες παρέχουν ενδείξεις για την παρουσία της στην Γερμανία, Γαλλία, Βοσνία, Αλβανία, Τουρκία, Νότιο Αφρική, Κεντροαφρικανική Δημοκρατία, Κόστα Ρίκα. Περιστατικά παρουσιάζονται ολόκληρο τον χρόνο (522).

Το δήγμα από το άκαρι *L. sanguineus* σπάνια γίνεται αντιληπτό από τον άνθρωπο γιατί είναι ανώδυνο, διαρκεί μικρό χρονικό διάστημα (λεπτά έως λίγες ώρες) και το μέγεθος του νηστικού ακάρεος είναι πολύ μικρό (μικρότερο του 1 mm) και δεν είναι εύκολα ορατό. Μετά το δήγμα του ακάρεος εμφανίζεται μέσα σε 7 ημέρες δερματική βλάβη στο σημείο του δήγματος και μέσα σε 10 ημέρες πυρετός. Βλάβη ενοφθαλμισμού παρατηρείται στο 83-100% των ασθενών. Στην αρχή δημιουργείται μια εξέρυθρη βλατίδα που στην πορεία παρουσιάζει κεντρική φυσαλίδα με καθαρό ή θολερό υγρό η οποία ακολούθως σπάει και εξελίσσεται σε εσχάρα. Σπανίως παρατηρούνται δυο εσχάρες. Συνυπάρχει συχνά σύστοιχη λεμφαδενίτιδα.

Το εξάνθημα εμφανίζεται 1-4 ημέρες μετά την έναρξη του πυρετού και είναι αραιό, γενικευμένο, περιλαμβάνει και το πρόσωπο και σε ορισμένες περιπτώσεις το τριχωτό της κεφαλής, αλλά σπάνια περιλαμβάνει τα πέλματα και τις παλάμες. Είναι αρχικά κηλιδώδες, ακολούθως κηλιδοβλατιδώδες ενώ συχνά ορισμένα στοιχεία εμφανίζουν κεντρική μικρή φυσαλίδα με θολερό περιεχόμενο. Μπορεί όμως να παραμείνει μόνο κηλιδώδες. Στον βλεννογόνο του στόματος συχνά εμφανίζεται ενάνθημα που συνίσταται σε βλατίδες, φυσαλίδες ή διαβρώσεις και συνήθως υποχωρεί μέσα σε 48 ώρες από την εμφάνισή του. Ο πυρετός (38-40°C) χωρίς θεραπεία υποχωρεί σε 7-21 ημέρες. Άλλα συμπτώματα είναι κεφαλαλγία (90-100%), μυαλγίες, επιπεφυκίτιδα, ναυτία, έμετοι, αιμορραγίες από τους βλεννογόνους, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί σπληνομεγαλία. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατίτιδας. Συχνά παρατηρείται ήπια ή μέτρια λευκοπενία, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρούνται μεγάλα μονοπύρηνια κύτταρα που μοιάζουν με αυτά της λοιμώδους μονοκυττάρωσης.

Δεν έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά.

Η *R. akari* διαφέρει από τις υπόλοιπες ρικέτσιες στο ότι τα κύτταρα στόχος της δεν είναι τα ενδοθηλιακά αλλά τα μακροφάγα. Η ιστολογική εικόνα των εσχάρων δείχνει λεμφοϊστικοκυτταρική περιαγγειακή αγγειίτιδα (226).

4.2.6 *Rickettsia japonica* – Ιαπωνικός Κηλιδώδης Πυρετός ή Ανατολικός Κηλιδώδης Πυρετός

Το 1984 περιγράφηκαν τα πρώτα 3 περιστατικά του Ιαπωνικού Κηλιδώδη Πυρετού στο νησί Shikoku της Ιαπωνίας, σε μια περιοχή που δεν ήταν ενδημική για τον τύφο των θάμνων (srub typhus) από την *Orientia tsutsugamushi*. Ο αιτιολογικός παράγοντας απομονώθηκε το επόμενο έτος από ασθενή και ονομάστηκε *R. japonica* (523).

Η παραπάνω ρικέτσια έχει απομονωθεί ή ανιχνευτεί σε κρότωνα *Haemaphysalis flava*, *Haemaphysalis hystericis*, *Ixodes ovatus* και *Dermacentor taiwanensis* από την Ιαπωνία και σε *Haemaphysalis longicornis* στην Ιαπωνία και στην Ν. Κορέα. Κατανέμονται σε παραλιακές περιοχές την νοτιοδυτικής και κεντρικής Ιαπωνίας, κυρίως στις ακτές του Ειρηνικού Ωκεανού (524, 525). Τα κρούσματα παρουσιάζονται μεταξύ Απριλίου και Οκτωβρίου, αλλά κυρίως τους καλοκαιρινούς μήνες (526). Υψηλού κινδύνου περιοχές είναι οι φυτείες μπαμπού, οι καλλιεργήσιμοι αγροί και οι παραλιακοί λόφοι.

Ο χρόνος επώασης είναι 2-8 ημέρες. Οι ασθενείς παρουσιάζουν ψηλό πυρετό (38,4-40,9°) (100%) με ρίγη, γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (100%) με συμμετοχή των παλαμών και των πελμάτων, το οποίο παρουσιάζεται 2-3 ημέρες μετά την έναρξη του πυρετού και στην πορεία μπορεί να γίνει πετεχειώδες. Εσχάρα παρουσιάζεται στο 71-94% των ασθενών, ενώ μικρός αριθμός ασθενών εμφανίζει πολλαπλές εσχάρες. Άλλα συμπτώματα είναι κεφαλαλγία (81%), κακουχία (89%). Σπανιότερα αναφέρονται σύστοιχη λεμφαδενίτιδα, μυαλγίες, αρθραλγίες και συμπτώματα από το ΓΕΣ. (294, 523, 526). Αναφέρονται σοβαρές περιπτώσεις με επιπλοκές όπως διαταραχές επιπέδου συνείδησης (11%), σπασμοί, διάμεση πνευμονία, ARDS, νεφρική ανεπάρκεια, πολυοργανική ανεπάρκεια, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (11,8%), μυοκαρδίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα καθώς και θανατηφόρες περιπτώσεις.

4.2.7 *Rickettsia africae* – Αφρικανικός κροτωνογενής πυρετός (ΑΚΠ)

Έως το 1992 η μόνη ρικετσίωση που θεωρούνταν ότι ενδημούσε στην Αφρική ήταν ο ΜΚΠ με αίτιο τη *R. conorii*. Επίσης μέχρι τότε οι μόνες ρικετσιώσεις της ΟΚΠ που αναγνωρίζονταν παγκοσμίως ήταν οι προαναφερθείσες από τις *R. rickettsi*, *R. conorii*, *R. sibirica*, *R. australis*, *R. akari* και *R. japonica*. Το 1992 απομονώθηκε από το αίμα ασθενούς στην Ζιμπάμπουε μια νέα ρικέτσια που ήταν πανόμοια με δυο άλλα στελέχη που είχαν απομονωθεί περίπου 20 χρόνια πριν από κρότωνα *Amblyomma* στην Αιθιοπία και στην Ζιμπάμπουε και η οποία ονομάστηκε *R. africae*.

Έκτοτε η *R. africae* έχει ανιχνευτεί σε κρότωνα του γένους *Amblyomma* σε πολλές χώρες της υποσαχάριας Αφρικής, στην Καραϊβική, στην Ν. Καληδονία (Ωκεανία), ενώ βρέθηκε και σε κρότωνα του γένους *Rhipicephalus*. Οι κύριοι μεταβιβαστές της θεωρούνται οι κρότωνα *A. variegatum* και *A. hebraeum*. Αυτά τα δύο είδη κροτώνων ενδημούν σε τροπικές και υποτροπικές περιοχές σε εκτάσεις με γρασίδι ή θάμνους ενώ δεν ανευρίσκονται σε ξηρές περιοχές. Κύριοι ξενιστές τους είναι οι αγελάδες και μεγάλος αριθμός οπληφόρων ζώων. Οι προνύμφες και οι νύμφες τους παρασιτούν στα ίδια ζώα αλλά και σε τρωκτικά και σε πτηνά. Παρουσιάζουν επιθετική συμπεριφορά και γι' αυτό μπορεί να προσβάλλουν πολλοί συγχρόνως τον ίδιο άνθρωπο. Τα περισσότερα δήγματα είναι στα κάτω άκρα αλλά επίσης προτιμούν υγρές περιοχές του σώματος όπως πίσω από τα γόνατα, τις βουβωνικές περιοχές, το περίνεο και τις μασχάλες. Εμφανίζουν δραστηριότητα καθ' όλη την διάρκεια του έτους που είναι όμως πιο αυξημένη από τον Ιανουάριο έως τον Μάιο, δηλαδή κατά τις περιόδους των βροχών. Αποτελούν και δεξαμενές της *R. africae* λόγω

διαωθητικής και διασταδιακής μετάδοσης με TOT 100%. Ένα μεγάλο ποσοστό τους έως και 100% σε ορισμένες περιπτώσεις ανευρίσκεται μολυσμένο από αυτήν.

Από οροεπιδημιολογικές μελέτες, από κλινικές περιπτώσεις και από απομόνωση ή ανίχνευση της *R. africae* σε ασθενείς, ζώα και κρότωνα, εκτιμάται ότι ο ΑΚΠ ενδημεί στις περισσότερες χώρες της υποσαχάριας Αφρικής, καθώς επίσης στις Δυτικές Ινδίες (Καραϊβική), όπου εισήχθη με εισαγωγή αγελάδων από την Αφρική. Στην Ιταλία σε κρότωνα *Hyalomma marginatum* έχει ανιχνευτεί ρικέτσια με 99,57 % ομοιότητα σε τμήμα του sca4 γονιδίου με την *R. africae*. Πρόσφατα ανακοινώθηκε η παρουσία της *R. africae* σε κρότωνα *Amblyomma loculosum* που αφαιρέθηκαν από θαλασσοπούλια και από ανθρώπους που εργαζόταν με αυτά σε νησί της Καληδονίας, στην Ωκεανία. Αυτού του είδους οι κρότωνα βρίσκονται σε πολλά νησιά του Ινδικού Ωκεανού και της Αυστραλίας και παρασιτούν εκτός από θαλασσοπούλια, σε αίγες και σε ερπετά. Η νόσος αναφέρεται συχνά σε επισκέπτες της υποσαχάριας Αφρικής που λαμβάνουν μέρος σε δραστηριότητες που τους εκθέτουν σε κρότωνα *Amblyomma*, όπως οι κυνηγοί αγρίων ζώων. Σε αυτές τις περιπτώσεις παρατηρούνται συρροές κρουσμάτων (88%), ένα χαρακτηριστικό της νόσου. Ο γηγενής πληθυσμός προσβάλλεται στον ίδιο βαθμό, και μάλιστα ο ΑΚΠ αποτελεί ένα από τα συχνότερα αίτια πυρετού σε αγροτικές περιοχές τόσο στο γηγενή πληθυσμό όσο και τους επισκέπτες.

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΑΚΠ παρουσιάζουν κλινική εικόνα ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Η νόσος ακόμα και χωρίς θεραπεία υποχωρεί μέσα σε 10 ημέρες. Ο χρόνος επώασης είναι 3-10 ημέρες. Τα κύρια συμπτώματα είναι πυρετός (88-100%) ο οποίος μπορεί να είναι και χαμηλός, κεφαλαλγία, μυαλγίες, αυχεναλγία. Εσχάρα εμφανίζουν οι περισσότεροι ασθενείς (95-100%) και συχνά υπάρχουν πολλαπλές εσχάρες (54%)- ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της νόσου. Συχνή είναι η εμφάνιση σύστοιχης λεμφαδενίτιδας (50-90%) και σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται λεμφαγγειίτιδα, ακόμα και χωρίς την παρουσία εσχάρας. Εξάνθημα παρουσιάζεται στο 15-55% το οποίο είναι κηλιδοβλατιδώδες (51%) ή/και φυσαλιδώδες (45%) και συνήθως αραιό. Επίσης μπορεί να εμφανιστεί αφθώδης στοματίτις. Τουλάχιστον το 1/3 των ατόμων που εκτίθενται στην *R. africae* παραμένουν τελείως ασυμπτωματικοί. Οι επιπλοκές δεν είναι συχνές, έχουν όμως αναφερθεί μυοκαρδίτιδα, υποξεία νευροπάθεια, νευροψυχιατρικές διαταραχές και αρθρίτιδα. Δεν έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά.

Για την ορολογική διάγνωση, δείγμα ορού πρέπει να λαμβάνεται 4 εβδομάδες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων γιατί η ορομετατροπή συμβαίνει καθυστερημένα συγκρινόμενη με την *R. conorii*. Η WB είναι πιο ευαίσθητη μέθοδος για την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι της *R. africae* (ευαισθησία 100%) συγκριτικά με την IFA (ευαισθησία 45%). Η ιστολογική εικόνα από τις βιοψίες εσχάρων δείχνει αγγειίτιδα με περιαγγειακή διήθηση είτε από λεμφοκύτταρα – μακροφάγα είτε από πολυμορφοπύρρηνα.

4.2.8 *Rickettsia honei* – Flinders island spotted fever (FISF)

Το 1991 οι Stewart και Graves ανακοίνωσαν μια σειρά περιστατικών ασθενών από το νησί Flinders (1000 κάτοικοι) νότια της Αυστραλίας, μεταξύ αυτής και της Τασμανίας, με κλινική εικόνα και ορολογικό έλεγχο συμβατά με ρικετσίωση της ΟΚΠ. Η νέα ρικέτσια ονομάστηκε *R. honei*, προς τιμήν του Frank Hone, ενός Αυστραλού ρικετσιολόγου. Μεταβιβαστής και δεξαμενή της *R. honei* θεωρείται ότι είναι ο κρότωνας *Aponomma hydrosauri* η παρουσία του οποίου δεν περιορίζεται στο Flinders Island αλλά βρίσκεται επίσης στην νότιο Αυστραλία και στην Τασμανία. Παρασιτεί σε διάφορα είδη ερπετών (φίδια και σαύρες) και εντοπίζεται στο ακουστικό κανάλι τους, η *R. honei* όμως δεν έχει ανιχνευτεί ή απομονωθεί από αυτά τα ερπετά. Έχει επίσης ανιχνευτεί σε κρότωνες *Ixodes granulatus* που αφαιρέθηκε από αρουραίο (*rattus rattus*) στην Ταϊλάνδη. Στελέχη στενά σχετιζόμενα με την *R. honei* βρέθηκαν σε κρότωνες *Amblyomma cajennense* που αφαιρέθηκαν από αγελάδες στο Τέξας και σε κρότωνες *H. marginatum* στην Ιταλία. Η παρουσία της *R. honei* σε περιοχές με τόσο μεγάλες μεταξύ τους αποστάσεις, δηλαδή στην Αυστραλία, στην Ασία και στην Αμερική, πιθανώς να οφείλεται στην μεταφορά της μέσω μεταναστευτικών πουλιών.

Τα περισσότερα κρούσματα εμφανίζονται τους μήνες Οκτώβριο έως Φεβρουάριο (άνοιξη και καλοκαίρι). Ο χρόνος επώασης είναι 2-9 ημέρες. Δεν έχουν αναφερθεί βαριά ή θανατηφόρα περιστατικά. Οι ασθενείς παρουσιάζουν πυρετό, κεφαλαλγία, μυαλγίες, αρθραλγίες, εσχάρα (28-50%), κηλιδώδες ή κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα με συμμετοχή παλαμών και πελμάτων που εμφανίζεται κατά μέσο όρο 5 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, λεμφαδενίτιδα (52%), ήπιος βήχας (540)

4.2.9 *Rickettsia slovaca* – Tickborne lymphadenopathy (TIBOLA) Dermacentor-borne necrosis, erythema, lymphadenopathy (DEBONEL)

Η *R. slovaca* απομονώθηκε για πρώτη φορά από κρότωνες *Dermacentor marginatus* το 1968 στην Σλοβακία (542) και παρόμοιο αντιγονικά στέλεχος απομονώθηκε το 1974 στην Αρμενία. Ακολούθως απομονώθηκε από κρότωνες *D. marginatus* και σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες. Η παθογενετικότητά της στον άνθρωπο αποδείχθηκε (ορομετατροπή και θετική PCR) το 1997 στην Γαλλία-πολλά χρόνια μετά την αρχική της απομόνωση- σε ασθενή με εσχάρα στο τριχωτό της κεφαλής και τραχηλική λεμφαδενίτιδα μετά από δήγμα κρότωνος *D. marginatus* (543). Το 1998 αναγνωρίστηκε επίσημα η ονομασία της *R. slovaca* και περιγράφηκαν τα χαρακτηριστικά της (544), ενώ το 2001 απομονώθηκε για πρώτη φορά από εσχάρα ασθενούς. Το 2002 προτάθηκε το όνομα κροτωνογενής λεμφαδενοπάθεια (Tickborne lymphadenopathy - TIBOLA), για το παραπάνω κλινικό σύνδρομο. Στην Ισπανία για το ίδιο κλινικό σύνδρομο προτάθηκε το όνομα Dermacentor-borne necrosis, erythema, lymphadenopathy - DEBONEL. Τελευταία προτάθηκε το όνομα SENLAT (scalp eschar and neck lymphadenopathy after tick bite) (545).

Μεταβιβαστές και υπόδοχα της *R. slovaca* είναι κρότωνες των ειδών *D. marginatus* και *D. reticulatus* οι οποίοι είναι πολύ διαδεδομένοι στην Ευρώπη και στην Κεντρική

Ασία, έως τα Ουράλια Όρη. Βιότοποί τους είναι δάση, αγροί, βοσκοτόπια. Το ποσοστό των μολυσμένων με *R. slovaca* κροτώνων κυμαίνεται από 1-60% και επειδή είναι κρότωναες που προσβάλλουν και τον άνθρωπο, η κροτωνογενής λεμφαδενοπάθεια είναι από τις συχνότερες ρικετσιώσεις στην Ευρώπη. Αυτοί οι κρότωναες εμφανίζουν αυξημένη δραστηριότητα στην Ν. Ευρώπη το φθινόπωρο, τον χειμώνα και νωρίς την άνοιξη και προσβάλλουν συνήθως το τριχωτό της κεφαλής. Οι ενήλικες *D. marginatus* παρασιτούν κυρίως σε πρόβατα, κατσίκες, αγελάδες, αγριογούρουνα, ενώ οι ανώριμες μορφές τους σε μικρότερου μεγέθους θηλαστικά. Ο *D. reticulatus* παρασιτεί κυρίως σε σκύλους και άλλα σαρκοφάγα αλλά και σε πρόβατα, κατσίκες και άλογα. Η *R. slovaca* έχει βρεθεί επίσης σε διάφορα είδη κροτώνων [*Ixodes*, *Haemaphysalis*, *Amblyomma*, *Argas* (μαλακός κρότωναας) κ.ά] στην Γαλλία, Πορτογαλία, Ισπανία, Ελβετία, πρώην Γιουγκοσλαβία, Σλοβακία, Γερμανία, Ιταλία, Αυστρία, Ρωσία, Ουκρανία, Κροατία, Βουλγαρία, Αρμενία, Ουγγαρία, Ρουμανία, Ελλάδα, Αλγερία. Στην Ελλάδα, το 2010 ανακοινώθηκε η ανίχνευση της *R. slovaca* σε κρότωναες *R. bursa* που παρασιτούσαν αίγες στην Χαλκιδική (608).

Περιστατικά TIBOLA – DEBONEL έχουν αναφερθεί στην Γαλλία, Ισπανία, Πορτογαλία, Ιταλία, Ουγγαρία, Αυστρία, Γερμανία, Σλοβακία, Σλοβενία, Ρουμανία, Κροατία, Βουλγαρία, όμως η *R. slovaca* δεν είναι ο μόνος αιτιολογικός παράγοντας της TIBOLA- DEBONEL. Άλλες δύο ρικετσιώσεις παρουσιάζουν όμοια κλινική συνδρομή, η οφειλόμενη στην *R. raoultii* και η οφειλόμενη στην *R. rioja*. Προσβάλλονται συχνότερα παιδιά και γυναίκες (546). Ο χρόνος επώασης είναι 1-13 ημέρες (Μ.Ο. 4,2 - 4,7 ημ). Ακολουθώς εμφανίζεται εσχάρα (100%) κατά κανόνα στο τριχωτό της κεφαλής (86 -96%) (εικόνα 36), σπανιότερα σε άλλα σημεία στο ανώτερο ήμισυ του σώματος και υπινιακή ή τραχηλική λεμφαδενοπάθεια (100%) συνήθως επώδυνη (59%). Άλλα συμπτώματα είναι κεφαλαλγία (53-80%), κακουχία (70%), ανορεξία, μυαλγίες. Πυρετός εμφανίζεται στο 11,7-54% και συνήθως είναι χαμηλός και εξάνθημα στο 5,8-23%. Αναφέρεται επίσης οίδημα ημίσεως προσώπου στο 19%. Το ερύθημα γύρω από την εσχάρα συχνά (36%) είναι μεγαλύτερο των 5 cm και μπορεί να φτάσει τα 40 cm όταν εντοπίζεται στο σώμα (εικόνα 37). Η νόσος υποχωρεί αυτόματα χωρίς θεραπεία σε λίγες μέρες, συχνά όμως στο σημείο της εσχάρας δημιουργείται γυροειδής αλωπεκία (23-59%) που μπορεί να διαρκέσει πάνω από ένα έτος, έως και 5 έτη. Επίσης συχνά παραμένει εμμένουσα κακουχία (14-17%) έως 3 μήνες.

Διαγνωστικά η καλύτερη μέθοδος είναι η PCR σε εσχάρα ή σε λεμφαδένα κατόπιν παρακέντησης με λεπτή βελόνη. Ένα μεγάλο σχετικά ποσοστό των ασθενών δεν εμφανίζουν με IFA αντισώματα έναντι της *R. slovaca* και όσοι εμφανίζουν ο τίτλος τους συνήθως είναι χαμηλός.



Εικόνα 36. Εσχάρα στο τριχωτό της κεφαλής (Oteo J. et al. 2004)



Εικόνα 37. Βλάβη ενοφθαλμισμού περιβαλλόμενη από ερύθημα μεγάλης διαμέτρου. Ο ασθενής είχε δήγμα κρότωνα *D. marginatus* θετικού στην *R. slovaca* (Oteo J. et al. 2004)

4.2.10 *Rickettsia felis* – Flea-borne spotted fever

Το 1990 διαπιστώθηκε στις ΗΠΑ η παρουσία ενός rickettsia-like μικροοργανισμού σε ψύλλους της γάτας *Ctenocephalides felis* που ονομάστηκε αρχικά ELB παράγοντας από το EL Laboratory της Καλιφόρνιας (548), ο οποίος ενώ αρχικά θεωρήθηκε ότι δεν διέφερε ορολογικά από τις ρικέτσιες της OT, ακολούθως με μεθόδους μοριακής βιολογίας (PCR) φάνηκε ότι σχετιζόταν καλύτερα με τις ρικέτσιες της OKΠ (549). Το 1992 διαπιστώθηκε η παρουσία του ELB παράγοντα σε σπλήνες μαρσιπομύων (opossums) καθώς και στους ψύλλους τους *C. felis*, ενώ το

1994 ανιχνεύτηκε για πρώτη φορά στο αίμα ασθενούς από το Τέξας με κλινική εικόνα ενδημικού τύφου (550). Το 2001 απομονώθηκε στην Γαλλία από ψύλλους *C. felis* σε ειδική κυτταροκαλλιέργεια XTC-2 κυττάρων σε θερμοκρασία 28° C, (θερμοκρασία χαμηλότερη από αυτή που είναι η βέλτιστη για την καλλιέργεια ρικετσιών της ΟΤ δηλ. 35° C και ρικετσιών της ΟΚΠ δηλ. 32° C). Σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 32° C δεν επιβιώνει. Μπορεί ακόμα να καλλιεργηθεί σε Vero cells αλλά με μικρότερη ταχύτητα ανάπτυξης, καθώς και σε κυτταρικές σειρές από κουνούπια (551). Στην ίδια εργασία αναφέρθηκε και το πρώτο περιστατικό στην Γαλλία επιβεβαιωμένο με PCR καθώς και λίγα περιστατικά επιβεβαιωμένα ορολογικά. Διαπιστώθηκε ότι δίνει διασταυρούμενες ορολογικές αντιδράσεις με αμφότερες τις δύο κύριες ομάδες των ρικετσιών, της ΟΚΠ και της ΟΤ (552). Μάλιστα το παραπάνω γεγονός μπορεί να βοηθήσει στο να τεθεί η υποψία ρικετσιώσεως από *R. felis* (553). Το 2001 ο ELB παράγοντας επίσημα ονομάστηκε *Rickettsia felis* και περιγράφηκαν τα χαρακτηριστικά της (554).

Η *R. felis* κατατάσσεται στις ρικέτσιες της ΟΚΠ, αν και τελευταία έχει προταθεί η ένταξή της σε μια νέα ομάδα, την μεταβατική ομάδα, μαζί με την *R. akari* και την *R. australis* με τις οποίες εμφανίζει την μεγαλύτερη γενετική συγγένεια. Έχει βρεθεί σε ψύλλους, κυρίως *C. felis*, και στις 5 ηπίρους και συνεχώς προστίθενται και νέες χώρες στον κατάλογο της γεωγραφικής της εξάπλωσης. Τα είδη των ψύλλων που έχει βρεθεί μέχρι τώρα είναι *C. felis*, *C. canis*, *Pulex irritans*, *Anomiopsyllus nudata*, *Archeopsylla erinacei*, *Xenopsylla cheopis* (555). Το ποσοστό των μολυσμένων με *R. felis* ψύλλων *C. felis* κυμαίνεται από 3,8 έως 12%. Μεταδίδεται διαωοθηκικά στους απογόνους των μολυσμένων ψύλλων. Η μόλυνση των ψύλλων εκτός από κάθετη μπορεί να γίνει και οριζόντια με απομύζηση μολυσμένου αίματος. Αποβάλλεται στα κόπρανα των ψύλλων και δεν επηρεάζει την βιωσιμότητά ή την ικανότητα αναπαραγωγής τους. Η μετάδοση της *R. felis* στον άνθρωπο γίνεται είτε με τα μολυσμένα κόπρανα του ψύλλου μέσω λύσεων της συνέχειας του δέρματος, ή κατά την διάρκειά του δήγματος του ψύλλου.

Μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί 48 περιπτώσεις που έχουν διαγνωστεί με PCR ή ορολογικά. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις στις ΗΠΑ, Μεξικό, Βραζιλία, Γαλλία, Γερμανία, Ισπανία, Κορέα, Ταϊβάν, Ταϊλάνδη, Τυνησία, Κανάρια Νησιά, Σενεγάλη, Σουηδία και Ισραήλ. Μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί 48 περιπτώσεις. Από δεδομένα 34 περιπτώσεων εμφάνιζαν: πυρετό (38-40°C) 32/34, εσχάρα 4/34, εξάνθημα 24/34, συμμετοχή του ΚΝΣ 5/34, ενώ άλλες κλινικές εκδηλώσεις που παρουσιάστηκαν σε ορισμένους ασθενείς ήταν κεφαλαλγία, ανορεξία, κακουχία επιπεφυκίτιδα, φαρυγγαλγία, βήχας, πνευμονία, έμετοι, διάρροιες, λεμφαδενίτιδα, σπληνομεγαλία ηπατομεγαλία, ηπατίτιδα. Ένας ασθενής παρουσίασε έμφρακτο σπληνός, ένας ενδοκυψελιδική αιμορραγία και 2 μηνιγγίτιδα.

4.2.11 *Rickettsia heilongjiangensis* - Κροτωνογενής ρικετσιώση της Άπω Ανατολής

Η *R. heilongjiangensis* (στέλεχος HLJ-054) απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1982 από κρότωνα *Dermacentor silvarum* που συλλέχτηκε σε περιοχή της επαρχίας

Heilongjiang της Βορειοανατολικής Κίνας, ενώ το 1988 μεταξύ Μαΐου και Ιουλίου στην γειτονική επαρχία Jilin αναφέρθηκαν περιστατικά ρικετσίωσης από το παραπάνω στέλεχος το οποίο φυλογενετικά συγγενεύει με την *R. japonica* (557). Το 2003 προτάθηκε να ονομαστεί *R. heilongjiangensis* (558, 559). Το 2006 απομονώθηκαν στελέχη *R. holangjiangensis* από ασθενείς στην Ρωσική Άπω Ανατολή και έτσι τεκμηριώθηκε η παθογενετικότητά της στον άνθρωπο (561). Η παρουσία ρικετσίωσης της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών ήταν γνωστή σε αυτή την περιοχή της Ρωσικής Άπω Ανατολής από το 1932, όμως τα κρούσματα θεωρούνταν ότι οφείλοντο στην *R. sibirica* που επίσης υπάρχει στην ίδια περιοχή. Οι κύριοι μεταβιβαστές της νόσου είναι κρότωναes του γένους *Haemaphysalis* ενώ έχει βρεθεί επίσης σε κρότωναes *Dermacentor nuttallii*.

Η *R. holangjiangensis* έχει βρεθεί σε κρότωναes και σε περιοχές της Σιβηρίας, εκτός από την Ρωσική Άπω Ανατολή. Σε επαρχίες της Βορειοανατολικής Κίνας πρόσφατα έχουν τεκμηριωθεί και άλλα περιστατικά ενώ πρόσφατα αναφέρθηκε το πρώτο περιστατικό αυτής της ρικετσίωσης στην Ιαπωνία, σε ασθενή με 2 εσχάρες.

4.2.12 *Rickettsia aeschlimannii*

Ένα ρικετσιακό στέλεχος (στέλεχος MC16) απομονώθηκε το 1992 από κρότωνα *Hyalomma marginatum marginatum* στο Μαρόκο και το 1997 χαρακτηρίστηκε νέο είδος ρικέτσιας, ονομάστηκε *R. aeschlimannii* και περιγράφηκαν τα χαρακτηριστικά της (563). Όμοιο στέλεχος (PoTiR8) είχε απομονωθεί το 1992 στην Πορτογαλία επίσης από κρότωνα *H. marginatum marginatum* το οποίο δεν έτυχε λεπτομερούς χαρακτηρισμού (564), και από κρότωνα *H. marginatum rufipes* στην Ζιμπάμπουε (565). Φυλογενετικά παρουσιάζει μεγαλύτερη συγγένεια με την *R. rhipicephali* την *R. montanensis* και την *R. massiliae*.

Το 2002 αποδείχθηκε η παθογενετικότητά της στον άνθρωπο με περιγραφή 2 περιστατικών, ένα σε ασθενή που είχε επισκεφτεί πρόσφατα το Μαρόκο και παρουσίαζε υψηλό πυρετό, εσχάρα (που εξελίχθηκε από μια αρχική φυσαλιδώδη βλάβη) και κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (566), και ένα δεύτερο περιστατικό στην Ν. Αφρική σε ασθενή που εμφάνιζε μόνο εσχάρα στο κέντρο της οποίας υπήρχε ένας κρότωνα *Rhipicephalus appendiculatus* (567). Ο δεύτερος ασθενής έλαβε μόνος του δοξυκυκλίνη και δεν ανέπτυξε περαιτέρω συμπτώματα.

Η *R. aeschlimannii* έχει ανιχνευτεί ή απομονωθεί κυρίως σε κρότωναes *Hyalomma marginatum marginatum* που ανευρίσκονται κυρίως σε Μεσογειακές Ευρωπαϊκές χώρες και στην Βόρειο Αφρική και σε *Hyalomma. marginatum rufipes* που ανευρίσκονται στην Αφρική και σε μεταναστευτικά πουλιά προερχόμενα από την Αφρική. Ο κύκλος ζωής των παραπάνω κροτώνων διαρκεί 2 έτη και ο άνθρωπος μπορεί να προσβληθεί από ενήλικους αλλά και από ανώριμους κρότωναes. Οι ενήλικες παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα το καλοκαίρι ενώ οι ανώριμοι την άνοιξη. Γενικά οι κρότωναes *Hyalomma* είναι ανθρωπόφιλοι, δηλαδή επιθετικοί προς τον άνθρωπο και μπορεί να βρεθούν συγχρόνως πάνω του περισσότεροι του ενός.

Η *R. aeschlimannii* έχει βρεθεί σε κρότωναes, συνήθως *H. marginatum*, στο Μαρόκο, Αλγερία, Αίγυπτο, Αιθιοπία, Τσάντ, Ζιμπάμπουε, Νίγηρα, Μάλι, Σουδάν, Σενεγάλη,

Κροατία, Πορτογαλία, Ισπανία, Ελλάδα (568), Κορσική (σε κρότωνα μεταναστευτικών πουλιών από Αφρική), Σικελία, Σαρδηνία, Κορσική, Γερμανία, Δυτική Ρωσία, Καζακστάν, Βολιβία. Αυτά τα είδη κροτώνων έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν επίσης δεξαμενή της *R. aeschlimannii*. Το ποσοστό μόλυνσής τους μπορεί να φτάνει και το 76,4%. Εκτός από τα προαναφερθέντα είδη κροτώνων, η *R. aeschlimannii* έχει ανιχνευτεί επίσης σε κρότωνα *Haemaphysalis sp*, *Rhipicephalus spp*, *Hyalomma spp*, *Ixodes ricinus*, και *Amblyomma tigrinum*. Έως σήμερα έχουν αναφερθεί διεθνώς 7 περιστατικά ρικετσίωσης από *R. aeschlimannii* σε ασθενείς από Μαρόκο, Ν. Αφρική, Κεντρική Γαλλία, Τυνησία, Αλγερία (569, 553, 570). Συμπτώματα που αναφέρθηκαν στους 6 από αυτούς τους ασθενείς ήταν πυρετός, γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες ή πετεχειώδες εξάνθημα, εσχάρα (ένας ασθενής είχε δύο εσχάρες), και σπανιότερα κεφαλαλγία, μυαλγίες, ναυτία, αφθώδης στοματίτις, αιμορραγία αμφιβληστροειδών, μηνιγγίτιδα.

4.2.13 *Rickettsia parkeri*

Η *R. parkeri* (maculatum agent) απομονώθηκε για πρώτη φορά από τον R. R. Parker το 1937 από κρότωνα *Amblyomma maculatum* στο Ν. Τέξας και ονομάστηκε *R. parkeri* το 1965. Χαρακτηριζόταν ως μη παθογόνος ρικέτσια έως το 2004, οπότε αναφέρθηκε η πρώτη περίπτωση σε ασθενή από τη ΝΑ Βιργίνια με πυρετό, δύο εσχάρες (που εξελίχθηκαν από βλατίδες σε φλύκταινες και εσχάρες) και μια εξελκωμένη βλατίδα στα κάτω άκρα, βουβωνική λεμφαδενίτιδα, κεφαλαλγία, αρθραλγίες και μυαλγίες, ο οποίος 4 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων του παρουσίασε γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα με συμμετοχή παλαμών και πελμάτων, καθώς και του προσώπου. Ορισμένα στοιχεία του εξανθήματος ήταν φουσαλιδώδη σε ερυθριματώδη βάση (571). Το 2006 ανακοινώθηκε η δεύτερη περίπτωση σε ασθενή από τον Μισισσιπή ενώ το 2007 δημοσιεύτηκε μια τρίτη περίπτωση σε ασθενή από την Βιργίνια με πυρετό, εσχάρα και αραιό κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (572, 573). Η *R. parkeri* έχει απομονωθεί από κρότωνα που συλλέχθηκαν στην Αλαμπάμα, Τζιόρτζια, Μισισσιπή και Τέξας καθώς και στην Ουρουγουάη, Βραζιλία και έχει ανιχνευτεί στην Φλόριδα, Κεντάκι Αρκάνσας και Οκλαχόμα καθώς και στην Αργεντινή. Ο κρότωνα *Amblyomma maculatum* αποτελεί δεξαμενή της *R. parkeri*. Ο βαθμός μόλυνσης αυτών των κροτώνων με την *R. parkeri* κυμαίνεται από 1,2-15%.

Τα περισσότερα κρούσματα εμφανίζονται από τέλη Ιουλίου έως τέλη Σεπτεμβρίου. Ο χρόνος επώασης διαρκεί 2-10 ημέρες (Μ.Ο. 5 ημ), με κύρια συμπτώματα πυρετό (συνήθως χαμηλό ή μέτριο, διάρκειας 2-11 ημερών), παρουσία εσχάρας που προηγείται της έναρξης του πυρετού κατά 0-4 ημέρες, κηλιδοβλατιδώδες ή βλατιδοφουσαλιδώδες εξάνθημα (0,5-4 ημέρες μετά την έναρξη του πυρετού), με αριθμό στοιχείων από 15 έως εκατοντάδες, κεφαλαλγία, μυαλγίες αρθραλγίες και λεμφαδενίτιδα (574, 575).

4.2.14 *Rickettsia massiliae*

Το 1990 απομονώθηκε το ρικετσιακό στέλεχος Mtu1 από κρότωνα *Rhipicephalus turanicus* σε περιοχή κοντά στην Μασσαλία (576), το οποίο αργότερα αποδείχθηκε ότι αποτελούσε ένα νέο είδος ρικέτσιας που ονομάστηκε *R. massiliae* (577). Το 2005 ανακοινώθηκε η πρώτη περίπτωση ρικετσίωσης από αυτή την ρικέτσια σε άνθρωπο και αφορούσε ασθενή από το Παλέρμο της Σικελίας που το 1985 παρουσίασε συμπτωματολογία συμβατή με ΜΚΠ (πυρετό, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα με συμμετοχή παλαμών και πελμάτων, εσχάρα και ελαφρά ηπατομεγαλία). Η ρικέτσια που απομονώθηκε τότε από το αίμα του ταυτοποιήθηκε 20 χρόνια αργότερα και ήταν η *R. massiliae* (578). Το 2008 αναφέρθηκε η δεύτερη περίπτωση που αφορούσε ασθενή από την Γαλλία με πυρετό, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα με συμμετοχή παλαμών και πελμάτων, δύο εσχάρες και απώλεια όρασης λόγω χορειοαμφιβληστροειδίτιδας, με ιστορικό επαφή με κρότωνα σε φιλικό του σπίτι. Έλεγχος που έγινε στο συγκεκριμένο σπίτι την παρουσία της *R. massiliae* στο 10% των κροτώνων *Rh. sanguineus* που συλλέχθηκαν σε αυτό (579). Η τρίτη περίπτωση ανακοινώθηκε το 2010 και αφορούσε ασθενή από την Αργεντινή με υψηλό πυρετό, γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες- πετεχειώδες εξάνθημα με συμμετοχή παλαμών και πελμάτων, εσχάρα και πλευριτική συλλογή (580). Ορολογική ένδειξη ότι περιπτώσεις ΜΚΠ στην Καταλονία – Ισπανία οφείλονταν στο στέλεχος Bar 29 της *R. massiliae* υπήρχε από το 2003 (581).

Η *R. massiliae* παρουσιάζει φυλογενετική συγγένεια με την *R. aeschlimannii* και την *R. rhipicephali*. Τα βακτήρια αυτής της ομάδας παρουσιάζουν φυσική αντοχή στην ριφαμπικίνη.

Έχει βρεθεί σε κρότωνα *Rh. sanguineus* και *Rh. turanicus* σε Γαλλία, Κορσική, Ελλάδα (Φωκίδα) (582), Ισπανία (στέλεχος Bar 29), Πορτογαλία, Ελβετία, Μαρόκο, Ισραήλ, ΗΠΑ (Αριζόνα και Καλιφόρνια), σε κρότωνα *Rh. muhsamae*, *Rh. lunulatus* και *Rh. sulcatus* στην Κεντροαφρικανική Δημοκρατία, σε *Rh. muhsamae* στο Μάλι, σε *Rh. pusillus* και *Ixodes ricinus* στην Ισπανία, σε κρότωνα *Rhipicephalus sp.* στην Ivory Coast της Αφρικής και σε κρότωνα *Rh. guilhoni* στην Σενεγάλη. Στην Πορτογαλία έχει βρεθεί επίσης σε κρότωνα *Rh. turanicus* που παρασιτούσαν άγρια πουλιά. Στους κρότωνα *Rh. turanicus* έχει αποδειχθεί η παρουσία της *R. massiliae* στην σιελό τους καθώς και η διαωοθηκική και διασταδιακή μετάδοσή της, αποτελούν δηλαδή μεταβιβαστές και δεξαμενές αυτής της ρικέτσιας (583).

Στη ΝΔ Ισπανία, (περιοχή που θεωρείται ενδημική για τον ΜΚΠ), κανένας από τους 2229 κρότωνα *Rh. sanguineus* που ελέχθησαν δεν βρέθηκε μολυσμένος με *R. conorii*, ενώ το 18% αυτών των κροτώνων ήταν μολυσμένοι με *R. massiliae/Bar 29*. Το γεγονός αυτό θέτει ερωτηματικά σχετικά με το ποιος είναι ο συχνότερος αιτιολογικός παράγοντας κηλιδώδους πυρετού σε αυτή την περιοχή.

4.2.15 *Candidatus Rickettsia monacensis*

Το 1998 απομονώθηκε ένα στέλεχος ρικέτσιας, το IrR/Munich, από κρότωνα *Ixodes ricinus* που συλλέχτηκε σε πάρκο του Μονάχου, Γερμανία. Το παραπάνω στέλεχος χαρακτηρίστηκε μερικώς και αναγνωρίστηκε ως νέα ρικέτσια που της δόθηκε ανεπίσημα το όνομα *R. monacensis*. Προς το παρόν χαρακτηρίζεται *Candidatus R. monacensis* (584). Ανιχνεύτηκε επίσης στην Ουγγαρία, στο Μαρόκο, στην Αλγερία και την Ισπανία σε κρότωνα *I. ricinus* και απομονώθηκαν 2 στελέχη από κρότωνα *I. ricinus* στην Γερμανία. Το 2007 ανακοινώθηκαν τα δύο πρώτα περιστατικά που παρουσιάστηκαν το 2003 σε ασθενείς στην Ισπανία και έτσι αποδείχτηκε η παθογενετικότητά της στον άνθρωπο (585).

4.2.16 *Rickettsia raoultii*

Το 1999 ανακοινώθηκε η ανίχνευση 3 νέων ρικετσιακών στελεχών από κρότωνα που συλλέχτηκαν στην πρώην Σοβιετική Ένωση. Το στέλεχος RpA4 ανιχνεύτηκε σε κρότωνα *Rhipicephalus pumilio* από την περιοχή Astrakhan και τα στελέχη DnS14 και DnS28 σε κρότωνα *Dermacentor nuttallii* από την Σιβηρία. Τα παραπάνω στελέχη σχετίζονται στενά γενετικά και αποτελούν στελέχη του ίδιου είδους, που ανήκει στην ομάδα της *R. massiliae* (586). Γονότυποι όμοιοι με κάποιο από τα παραπάνω 3 στελέχη ανιχνεύτηκαν ακολούθως σε κρότωνα *Dermacentor* στο Ευρωπαϊκό τμήμα της Ρωσίας, στην Ισπανία και στην Κροατία. Ακολούθως τα παραπάνω στελέχη απομονώθηκαν από Ρωσία και στην Γαλλία, χαρακτηρίστηκαν πλήρως και το νέο είδος στο οποίο ανήκουν ονομάστηκε *Rickettsia raoultii* (587).

Η *R. raoultii* έχει βρεθεί σε κρότωνα κυρίως του γένους *Dermacentor* σε Σιβηρία, Astrakhan, Ευρωπαϊκό τμήμα Ρωσίας, Καζακστάν, Ισπανία, Κροατία, Γαλλία, Σλοβακία, Πολωνία, Ιταλία. Ο παραπάνω κρότωνα λειτουργεί και ως υπόδοχο (διαωθητική και διασταδιακή μετάδοση της *R. raoultii*).

Το 2002 το στέλεχος DnS14 ανιχνεύτηκε σε κρότωνα *Dermacentor marginatus* που αφαιρέθηκε από το τριχωτό της κεφαλής ατόμου στην Γαλλία που ακολούθως ανέπτυξε την κλινική εικόνα της κροτωνογενούς λεμφαδενίτιδας (TIBOLA). Αντίστοιχο γεγονός παρατηρήθηκε στην Ισπανία (588). Το 2006 ανακοινώθηκε η ανίχνευση (PCR) της *R. raoultii* σε ορό ασθενών με TIBOLA στην Ισπανία (589). Ακολούθως ανακοινώθηκαν και άλλες μικρές σειρές ασθενών. Η συμπτωματολογία είναι αυτή της κροτωνογενούς λεμφαδενίτιδας (TIBOLA) που περιγράφηκε στην ρικετσίωση από *R. slovaca* (590).

4.2.17 *Candidatus Rickettsia kellyi*

Το 2006 ένα παιδί ενός έτους από την Ινδία παρουσίασε πυρετό επί 10 ημέρες και γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα που ξεκίνησε από το πρόσωπο και το στήθος και γρήγορα επεκτάθηκε στο υπόλοιπο σώμα, με συμμετοχή των παλαμών και των πελμάτων. Ο ορολογικός έλεγχος σε ορό οξείας φάσης με Weil-Felix και IFA ήταν ενδεικτικός ρικετσίωσης. Η βιοψία δερματικής βλάβης έδειξε λευκοκλαστική

αγγειίτιδα και παρουσία ρικετσιών της ΟΚΠ. Μοριακός έλεγχος έδειξε την παρουσία μιας νέας ρικέτσιας που ονομάστηκε *candidatus R. kellyi* και έως τώρα δεν έχει απομονωθεί (591).

4.2.18 *Rickettsia helvetica*

Το 1979 απομονώθηκε από κρότωνα *I. ricinus* στην Ελβετία μια νέα ρικέτσια που αρχικά ονομάστηκε “Swiss agent” (592) και το 1993 *R. helvetica* (593). Οι κρότωνα *I. ricinus* αποτελούν μεταβιβαστές και δεξαμενές της. Έκτοτε έχει βρεθεί στην Ευρώπη σε κρότωνα *Ixodes ricinus* σε διάφορες χώρες (Γαλλία, Γερμανία, Σουηδία, Ελβετία, Ουγγαρία, Αυστρία, Σλοβενία, Πολωνία, Πορτογαλία, Ισπανία, Ιταλία, Βουλγαρία) ενώ στην Τουρκία έχει ανιχνευτεί σε κρότωνα *D. marginatus*, *Hy. plumbeum* και *Rh. bursa* και στην Αλβανία σε *Rh. bursa* και *Rh. sanguineus*. Έχει επίσης βρεθεί σε ψύλλους. Στην Ιαπωνία έχει βρεθεί σε κρότωνα *I. ovatus*, *I. persulcatus*, *I. monospinosus* και *H. japonica*.

Το 1999 ενοχοποιήθηκε ως το αίτιο 2 θανατηφόρων περιστατικών μυοπερικαρδίτιδας, χωρίς όμως απομόνωση της *R. helvetica* (594), ενώ το 2000 δημοσιεύτηκε περίπτωση ασθενούς από την Γαλλία με πυρετό αγνώστου αιτιολογίας διάρκειας περίπου 1 μηνός, συνοδευόμενου με κακουχία, μυαλγίες και τρανσαμινασαιμία ο οποίος παρουσίασε ορολογική ένδειξη τεκμηριωμένη με διασταυρούμενη απορρόφηση σε συνδυασμό με Western-blot λοίμωξης από *R. helvetica* (595). Ακολούθησαν αναφορές άλλων περιπτώσεων τεκμηριωμένων μόνο ορολογικά από την Ταϊλάνδη, Γαλλία, Ιταλία, Ελβετία, Λάος. Τα συμπτώματα των ασθενών συνήθως ήταν πυρετός συνοδευόμενος με κεφαλαλγία και μυαλγίες, ενώ εσχάρα ή εξάνθημα εμφανίζονταν σπάνια. Το 2009 αποδείχθηκε η παθογενετικότητά της στον άνθρωπο με την ανίχνευσή της σε αίμα ασθενούς με πυρετό, εξάνθημα και μυαλγίες (596). Το 2010, η *R. helvetica* απομονώθηκε από το ENY ασθενούς με κλινική εικόνα μηνιγγίτιδας και ακτινολογικά ευρήματα πνευμονίας (597).

4.2.19 *Rickettsia 364D*

Το 2010 ανακοινώθηκε περίπτωση ασθενούς από την Καλιφόρνια, ΗΠΑ με μια φυσαλιδώδη δερματική βλάβη στο αντιβράχιο που εξελίχτηκε σε τυπική εσχάρα, περιβαλλόμενη από διάχυτη ερυθρότητα από τον καρπό έως τον αγκώνα. Επίσης παρουσίαζε σύστοιχη μασχαλιαία λεμφαδενίτιδα. Ο μοριακός έλεγχος σε βιοψία της εσχάρας έδειξε την παρουσία της ρικέτσιας 364D. Στην ίδια εργασία αναφέρθηκαν άλλες τρεις πιθανές περιπτώσεις (598). Η ρικέτσια 364D έχει βρεθεί στο 11% των κροτώνων *Dermacentor occidentalis* στην Καλιφόρνια.

4.2.20 Ρικέτσιες πιθανής ή αγνώστου παθογενετικότητας

Ένας μεγάλος αριθμός ρικετσιών έχουν απομονωθεί ή ανιχνευτεί, η παθογενετικότητα των οποίων είτε πιθανολογείται είτε παραμένει έως σήμερα

άγνωστη. Άλλες έχουν επαρκώς ταυτοποιηθεί, άλλες εντάσσονται στην κατάσταση Candidatus και άλλες δεν έχουν ταυτοποιηθεί.

Επαρκώς ταυτοποιημένα είδη: *R. asiatica*, *R. bellii*, *R. canadensis*, *R. montanensis*, *R. peacockii*, *R. rhipicephali*, *R. tamurae*.

Status Candidatus: *R. amblyommii*, *R. andeanae*, *R. tarasevichiae*, *R. davousti* κ.α.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΤΟΧΟΙ

- 1) Η καταγραφή των συμπτωμάτων, των κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων, της κλινικής πορείας, των επιπλοκών και της ανταπόκρισης στην θεραπευτική αγωγή των κρουσμάτων ρικετσίωσης σε περιοχές της Ανατολικής Κρήτης και ειδικότερα στην περιοχή της Σητείας.
- 2) Η επιδημιολογική διερεύνηση των κρουσμάτων με προσδιορισμό των παραγόντων κινδύνου για την μετάδοση της νόσου καθώς και των “high risk” περιοχών.
- 3) Η διερεύνηση του είδους ή των ειδών των υπεύθυνων για την νόσο ρικετσιών, με απομόνωση ρικετσιακών στελεχών από βιολογικό υλικό ασθενών (αίμα, βιοψία δέρματος) με κυτταροκαλλιέργειες και ανίχνευσή τους με μεθόδους μοριακής βιολογίας.
- 4) Η μελέτη των ζώων που η επιδημιολογική διερεύνηση των κρουσμάτων θα παρείχε ενδείξεις συμμετοχής τους στον οικολογικό κύκλο των ρικετσιών, με έλεγχο της οροθετικότητάς τους και της παρουσίας ρικαιτσιαιμίας σε αυτά.
- 5) Ο έλεγχος του είδους των κροτώνων που παρασιτούσαν στα παραπάνω ζώα, η αναζήτηση ρικετσιών σε αυτούς και ο έλεγχος του βαθμού μόλυνσής τους από ρικέτσιες.

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη διεξήχθη κατά τα έτη 2000 έως και 2003 στην περιοχή της Σητείας και κατά τα έτη 2004 έως και 2007 στην γειτνιάζουσα περιοχή του Αγίου Νικολάου Κρήτης. Το 2000 ήταν το έτος που διαγνώσαμε τα δύο πρώτα περιστατικά Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού στην περιοχή της Σητείας, γεγονός που απετέλεσε το κίνητρο διεξαγωγής της μελέτης.

Στους ασθενείς με κλινική υποψία ρικετσίωσης καταγράφονταν δημογραφικά, επιδημιολογικά, κλινικά, εργαστηριακά και θεραπευτικά δεδομένα:

1.1 Επιδημιολογικά και δημογραφικά δεδομένα

Φύλο, ηλικία, μήνας και έτος έναρξης της νόσου, τόπος διαμονής και πρόσφατης επίσκεψης, κύριο επάγγελμα και δευτερεύουσα απασχόληση, αγροτικές ή κτηνοτροφικές εργασίες, κατοχή ή άμεση επαφή με ζώα ή πουλιά και το είδος τους, έμμεση επαφή μέσω εργασίας ή επίσκεψης σε χώρο εκτροφής ή διαμονής ζώων, έκθεση σε κρότωνα ή άλλα αρθρόποδα, δήγμα κρότωνα ή άλλου αρθρόποδου.

Κλινικά δεδομένα

Ατομικό αναμνηστικό των ασθενών με έμφαση σε καταστάσεις που προκαλούν ανοσοκαταστολή (ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, κακοήθεια, σακχαρώδης διαβήτης). Πρόδρομα συμπτώματα, πυρετός (ύψος, τρόπος εισβολής αιφνίδια ή προοδευτικά, διάρκεια πριν την έναρξη θεραπευτικής αγωγής), ρίγος, κακουχία, κεφαλαλγία (ένταση, εντόπιση), βλάβη ενοφθαλμισμού (παρουσία εσχάρας ή άλλου τύπου βλάβης, διάμετρος εσχάρας και φλεγμονώδους διήθησης, ευαισθησία, θέση εντόπισης), εξάνθημα (κηλιδώδες, κηλιδοβλατιδώδες, πετεχειώδες, βλατιδοφυσαλιδώδες, θέσεις εντόπισης, τρόπος επέκτασης, τρόπος εξέλιξης, πυκνότητα και διάμετρος των στοιχείων του), υπεραιμία μαλθακής υπερώας, υπεραιμία επιπεφυκότων, διόγκωση λεμφαδένων – λεμφαδενίτιδα (εντόπιση, μέγεθος, ευαισθησία), λεμφαγγειίτιδα από το σημείο του δήγματος έως τους σύστοιχους λεμφαδένες, μυαλγίες (εντόπιση), αρθραλγίες (εντόπιση), συμπτώματα και σημεία από το αναπνευστικό σύστημα (βήχας παραγωγικός ή μη, πλευριτικό άλγος, ευρήματα στην ακρόαση θώρακα), συμπτώματα από το πεπτικό (κοιλιακό άλγος, διάρροιες, έμετοι), ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, καρδιακή συχνότητα σε σχέση με το ύψος του πυρετού, διαταραχές από το καρδιαγγειακό (κυκλοφορική καταπληξία, διαταραχές ρυθμού), οίδημα, διαταραχές από το κεντρικό ή το περιφερικό νευρικό σύστημα.

Χρονική συσχέτιση των κύριων κλινικών στοιχείων μεταξύ τους, δηλαδή της εσχάρας, του πυρετού και του εξανθήματος, καθώς και του δήγματος του αρθρόποδου σε σχέση με τα παραπάνω (εκτίμηση χρόνου επώασης).

Εμφάνιση τυχόν επιπλοκών.

Θεραπευτικά δεδομένα

Προηγηθείσα λήψη αντιβιοτικών (είδος, διάρκεια χορήγησης).

Χρόνος έναρξης λήψης αποτελεσματικού αντιβιοτικού σε σχέση με την έναρξη της νόσου, είδος αντιβιοτικού, διάρκεια χορήγησης, ανταπόκριση στην θεραπεία (χρόνος έλευσης της απυρεξίας, διάρκεια των υπολοίπων κλινικών ευρημάτων), παρενέργειες της θεραπείας, υποτροπή της νόσου.

Εργαστηριακά δεδομένα

A) Μη ειδικά εργαστηριακά δεδομένα

Απεικονιστικές εξετάσεις: Ακτινογραφία θώρακος σε όλους τους ασθενείς, υπερηχογράφημα κοιλίας και ECHO- Doppler καρδιάς αν υπήρχε κλινική ένδειξη.

Ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Αιματολογικός έλεγχος: Γενική αίματος (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων – τύπος, πτώση της αιμοσφαιρίνης, αναιμία, θρομβοπενία), ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), χρόνος προθρομβίνης (PT), χρόνος μερικής θρομβοπλαστικής (PTT).

Βιοχημικός έλεγχος: CRP, σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, χολερυθρίνη, ηπατικά ένζυμα, LDH, ολικά λευκώματα, αλβουμίνη, σφαιρίνη, CPK, γενική ούρων (ερυθρά, λεύκωμα, κύλινδροι).

Ο εργαστηριακός έλεγχος επαναλαμβάνονταν στην φάση της ανάρρωσης.

B) Αποτελέσματα ειδικού εργαστηριακού ελέγχου

Ορολογικός έλεγχος

Σε όλους τους ασθενείς λαμβανόταν ένα δείγμα ορού κατά την οξεία φάση της νόσου και τους συστηνόταν να επανέλθουν μετά από 15-30 ημέρες για λήψη δευτέρου δείγματος ορού κατά την φάση της ανάρρωσης. Σε ορισμένους ασθενείς προτεινόταν να επανέλθουν για λήψη και τρίτου δείγματος ορού για την παρακολούθηση της κινητικής των αντισωμάτων.

Οι οροί μεταφέρονταν άμεσα στο Εργαστήριο Βακτηριολογίας, Παρασιτολογίας, Ζωνόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης ή διατηρούνταν σε θερμοκρασία 4°C μέχρι την αποστολή τους. Ακολούθως φυλάσσονταν στους -20°C μέχρι τον ορολογικό έλεγχο με έμμεσο ανοσοφθορισμό (IFA) για την ανίχνευση IgG και IgM αντισωμάτων έναντι της *R. conorii* και της *R. typhi*.

Έμμεσος ανοσοφθορισμός (IFA) – ανθρώπινα δείγματα

Ο ορολογικός έλεγχος με έμμεσο ανοσοφθορισμό έγινε ως ακολούθως:

Σε αντικειμενοφόρες πλάκες με στρωμένο το αντιγόνο του συγκεκριμένου παθογόνου μικροοργανισμού προστέθηκε ο ορός του ανθρώπου σε διαδοχικές αραιώσεις υποδιπλασιασμού και μαρκαρίστηκε με fluorescein-labeled anti-human conjugate. Για την ανίχνευση των αντισωμάτων χρησιμοποιήθηκε το kit της biomerieux (France). Η αρχική αραιώση του ορού (με PBS) για τα IgG αντισώματα ήταν 1/60 και για τα IgM αντισώματα 1/25. Όλες οι αντικειμενοφόρες πλάκες εξετάζονταν σε μικροσκόπιο φθορισμού (Leica DM 4000B, Γερμανία) σε μεγένθυση × 100. Θετικά θεωρήθηκαν τα δείγματα στα οποία ανιχνεύτηκαν βακτήρια με χρώμα πράσινου μήλου.

Σε ασθενείς που το επιδημιολογικό τους ιστορικό, η κλινική τους εικόνα ή τα αποτελέσματα του ορολογικού τους ελέγχου δημιουργούσαν προβληματισμό για την παρουσία ή μη ρικετσίωσης καθώς και για το είδος της υπεύθυνης ρικετσίας, δείγμα των ορών τους εστάλη στο εργαστήριο 'Unite de Recherche en Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes (URMITE), WHO Collaborative Centre for Rickettsial and Arthropod-borne Bacterial Diseases, Faculte' de Medecine, Marseille France' υπό την διεύθυνση του D. Raoult. Σε αυτό το εργαστήριο εκτιμούνταν με IFA οι τίτλοι των IgG και IgM αντισωμάτων με την χρήση 8 αντιγόνων ρικετσιών της ΟΚΠ (*R. conorii*, *R. slovaca*, *R. helvetica*, *R. aeschlimanii*, *R. massiliae*, *R. conorii israelensis*, *R. sibirica mongolotimonae*, *R. felis*) και αντιγόνου της *R. typhi*. Η

επιλογή των παραπάνω αντιγόνων έγινε λόγω της παρουσίας αυτών των ρικετσιών σε χώρες της λεκάνης της Μεσογείου. Ένα δείγμα θεωρούνταν θετικό όταν παρουσίαζε 1) τίτλο IgG \geq 1/128 και / ή IgM \geq 1/64 έναντι της *R. conorii* ή 2) τίτλο IgG \geq 1/64 και / ή IgM \geq 1/32 έναντι κάποιου από τα υπόλοιπα ρικετσιακά αντιγόνα. Όταν παρατηρούνταν διασταυρούμενες αντιδράσεις έναντι πολλαπλών ρικετσιακών αντιγόνων, ένα ρικετσιακό αντιγόνο θεωρούνταν ότι αντιπροσώπευε τον υπεύθυνο για την νόσο παράγοντα όταν οι τίτλοι των IgG και / ή των IgM αντισωμάτων έναντι αυτού του αντιγόνου ήταν τουλάχιστον 2 φορές υψηλότεροι από τους τίτλους των IgG και / ή IgM αντισωμάτων έναντι των υπολοίπων ρικετσιακών αντιγόνων.

Μοριακός έλεγχος (PCR)

Κατά την προσέλευση του ασθενούς λαμβάνονταν δείγμα αίματος (5 cc) σε σωληνάριο με αντιπηκτικό (EDTA) που ακολούθως παρέμενε ακίνητο έως ότου καθιζήσουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Με σύριγγα και υπό άσηπτες συνθήκες γινόταν συλλογή του πλάσματος που βρίσκεται ακριβώς πάνω από τα ερυθρά αιμοσφαίρια όπου περιέχονται τα λευκά αιμοσφαίρια (buffy coat) και τα κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η στιβάδα των λευκών αιμοσφαιρίων τοποθετούνταν σε αποστειρωμένο σωληνάριο και είτε αποστέλλονταν άμεσα στο εργαστήριο είτε φυλάσσονταν για λίγες ώρες στους -20°C μέχρι την αποστολή του. Στο εργαστήριο φυλάσσονταν στους -80°C .

Αν υπήρχε εσχάρα, λαμβάνονταν ιστός από βιοψία της εσχάρας.

Αν υπήρχε κρότωνας πάνω στον ασθενή, αφαιρούνταν με λαβίδα, τοποθετούνταν σε αποστειρωμένο δοχείο με βρεγμένη γάζα και καταβάλλονταν προσπάθεια να φτάσει ζωντανός στο εργαστήριο.

Από την λευκοκυτταρική στοιβάδα, τις εσχάρες και τους κρότωνα πραγματοποιήθηκε εξαγωγή DNA με την χρήση του DNA blood mini kit της QIAGEN (Hilden, Γερμανία) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Εφαρμόστηκε η μέθοδος PCR για ανίχνευση τμήματος των γονιδίων *gltA* και *ompA* των ρικετσιών της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών. Για την ανίχνευση τμήματος του γονιδίου *gltA* της κιτρικής συνθετάσης χρησιμοποιήθηκαν οι εναρκτές RpCS 877p : 5'-GGG-GAC-CTG-CTC-ACG-GCG-G-3' και RpCS 1258n: 5'-ATT-GCA-AAA-AGT-ACA-GTG-AAC-A-3' και για την ανίχνευση τμήματος του γονιδίου *ompA* οι εναρκτές Rr190 70p: 5'-ATG-GCG-AAT-ATT-TCT-AAA-3' και Rr190 602n: 5'-AGT-GCA-GCA-TTC-GCT-CCC-CCT-3'

Όλοι οι γονιδιακοί πολλαπλασιασμοί πραγματοποιήθηκαν στο ίδιο PCR cycler DNA MyCycler (BIORAD). Απεσταγμένο νερό χρησιμοποιήθηκε ως αρνητικός μάρτυρας.

Αλληλουχοποίηση (sequencing analysis)

Τα θετικά προϊόντα της PCR καθαρίστηκαν χρησιμοποιώντας το kit QIAquick PCR product purification kit (QIAGEN, Hilden, Γερμανία) σύμφωνα με το πρωτόκολλο του κατασκευαστή. Η αλληλουχοποίηση πραγματοποιήθηκε με μηχανήμα sequencer CEQ8000 Beckman Coulter (Bioanalytica, Γενότυπος, Αθήνα). Οι ακολουθίες που εξήχθησαν συγκρίθηκαν με τη βάση δεδομένων της βιβλιοθήκης GenBank/EMBL (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

Καλλιέργεια – απομόνωση

Για την καλλιέργεια και απομόνωση ρικετσιών από τα δείγματα λευκοκυτταρικής στοιβάδας, εσχάρων και κροτώνων χρησιμοποιήθηκε κυτταροκαλλιέργεια με την τεχνική των shell-vials. Για την καλλιέργεια χρησιμοποιήθηκαν κυτταρικές σειρές VERO [Νεφρικοί ινοβλάστες από τον πράσινο αφρικανικό πίθηκο (African green

monkey kidney fibroblasts; CCL-81; ATCC)], σε θάλαμο κάθετης νηματικής ροής τύπου 2 (Class-2 hood), μέσα σε εργαστήριο αρνητικής πίεσης επιπέδου βιοασφάλειας 3 (Biosafety Level 3; BSL-3), λαμβάνοντας όλα τα απαραίτητα μέτρα ασφαλείας όπως ορίζονται από τα διεθνή standards και SOP's.

Χρώση Gimenez

Με αυτή την μέθοδο, όπως περιγράφηκε από τον Gimenez D.F. το 1964, στελέχη της οικογένειας των *Rickettsiales* χρωματίζονται με βασική φουξίνη [1% (w/v) φουξίνη, 1,125% (w/v) φαινόλη, 10% (v/v) αιθανόλη σε d.d.H₂O], ενώ το κύτταρο ξενιστής χρωματίζεται με πράσινο του μαλαχίτη [0,8% (w/v) οξαλικού μαλαχίτη σε d.d.H₂O]. Η παρατήρηση των πλακών γινόταν σε απλό οπτικό μικροσκόπιο σε μεγέθυνση x100

Άμεσος Ανοσοφθορισμός

Η τεχνική του άμεσου ανοσοφθορισμού εφαρμόστηκε για την άμεση ανίχνευση των υπό μελέτη παθογόνων σε μολυσμένες κυτταροκαλλιέργειες. Εν συντομία, δείγματα από τάπητα κυττάρων τοποθετήθηκαν σε πλάκες μικροσκοπίου (multi-well slides) και μονιμοποιήθηκαν. Στην συνέχεια τοποθετήθηκαν σε κάθε δείγμα 10μl ορού αντισωμάτων του αντίστοιχου παθογόνου από δείγμα ασθενούς με πολύ υψηλούς τίτλους αντισωμάτων στο παθογόνο αυτό. Την διαδικασία της επώασης ακολουθούσε επώαση με anti-human IgG συνδεδεμένα (conjugated) με την φθορίζουσα ουσία FITC σε PBS ως αντι-αντίσωμα. Όλες οι αντικειμενόφορες πλάκες «διαβάζονταν» σε μικροσκόπιο φθορισμού όπως περιγράφεται παραπάνω.

Ορισμός κρούσματος ρικετσιώσης (case definition)

Ο ορισμός κρούσματος που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη βασίζεται στα κριτήρια της διαγνωστικής βαθμολόγησης που έχει προταθεί από τον D. Raoult για τον Μεσογειακό Κηλιδώδη Πυρετό σε συνδυασμό με τον πρόσφατο (2010) ορισμό κρούσματος (case definition) του CDC για τις ρικετσιώσεις της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών καθώς και με συμπεράσματα που βγήκαν από την παρούσα μελέτη.

Κριτήρια Raoult

Το 1992 ο D. Raoult καθόρισε ένα σύστημα βαθμολόγησης για την διάγνωση του Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού. Βασίστηκε στην μελέτη περιστατικών από την Γαλλία που θεωρούνταν επιβεβαιωμένα κρούσματα ΜΚΠ όταν παρουσίαζαν δύο από τα τρία κύρια κλινικά ευρήματα, δηλαδή πυρετό, εσχάρα, εξάνθημα, σε συνδυασμό με ορολογικό τίτλο αντισωμάτων έναντι της *R. conorii* $\geq 1/128$, ή όταν παρουσίαζαν ένα από τα τρία παραπάνω κλινικά ευρήματα σε συνδυασμό με ορομετατροπή ή τετραπλασιασμό του τίτλου των αντισωμάτων έναντι της *R. conorii*.

Διαγνωστική βαθμολόγηση Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού (D. Raoult)

| | Βαθμοί |
|---|--------|
| Επιδημιολογικά κριτήρια | |
| Διαβίωση ή πρόσφατο ταξίδι σε ενδημική περιοχή | 2 |
| Έναρξη μεταξύ Μαΐου και Σεπτεμβρίου | 2 |
| Επαφή με κρότωνα σκύλου | 2 |
| Κλινικά κριτήρια | |
| Πυρετός μεγαλύτερος των 39°C | 5 |
| Εσχάρα | 5 |
| Κηλιδοβλατιδώδες ή πορφυρικό εξάνθημα | 5 |
| Δύο από τα τρία κλινικά κριτήρια | 3 |
| Και τα τρία κλινικά κριτήρια μαζί | 5 |
| Μη ειδικά βιολογικά κριτήρια | |
| Αιμοπετάλια < 150000 | 1 |
| Ηπατικά ένζυμα > 50 IU/l | 1 |
| Βακτηριολογικά κριτήρια | |
| Απομόνωση της <i>R. conorii</i> από το αίμα | 25 |
| Ανίχνευση της <i>R. conorii</i> στο δέρμα με IFA | 25 |
| Ορολογικά κριτήρια | |
| Μοναδικό δείγμα με ολική $Ig \geq 1/128$ | 5 |
| Μοναδικό δείγμα με $IgG \geq 1/128$ και $IgM \geq 1/64$ | 10 |
| Τετραπλασιασμός του τίτλου Ab σε 2 εβδομάδες | 20 |

Συνολική βαθμολογία μεγαλύτερη του 25 θεωρείται επιβεβαιωτική διάγνωσης ΜΚΠ.

Κριτήρια CDC

Το CDC (2010) θεωρεί:

Κλινική ένδειξη ρικετσιώσης της ΟΚΠ την παρουσία πυρετού σε συνδυασμό με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: εξάνθημα, εσχάρα, κεφαλαλγία, μυαλγία, αναιμία, θρομβοπενία, αύξηση οποιασδήποτε εκ των τρανσαμινασών.

Εργαστηριακά επιβεβαιωμένη τη διάγνωση όταν

A) υπάρχει τετραπλάσια μεταβολή του τίτλου των IgG αντισωμάτων έναντι ρικέτσιας της ομάδας των ΚΠ μεταξύ 2 δειγμάτων ορού, ένα το οποίο λαμβάνεται κατά την πρώτη εβδομάδα της νόσου και το δεύτερο 2-4 εβδομάδες μετά το πρώτο, ή

B) όταν ανιχνεύεται ρικετσιακό DNA σε κλινικό δείγμα με PCR ή

Γ) όταν αποδεικνύεται η παρουσία ρικετσιακού αντιγόνου σε βιοψία με ανοσοϊστοχημική μέθοδο ή

Δ) όταν απομονώνεται ρικέτσια από κλινικό δείγμα με κυτταροκαλλιέργεια.

Θεωρεί εργαστηριακά πιθανή τη διάγνωση

όταν υπάρχουν αυξημένα IgG ή IgM αντισώματα έναντι ρικέτσιας της ομάδας των ΚΠ με τις μεθόδους IFA ή ELISA ή dot-ELISA ή συγκολλητινοαντίδραση latex.

Το CDC θεωρεί ότι τα IgM αντισώματα λόγω χαμηλής ειδικότητας και παρατεταμένης παρουσίας τους, δεν υποστηρίζουν ισχυρά την διάγνωση κατά την οξεία φάση της νόσου και έτσι δεν προτείνει την χρησιμοποίησή τους ως διαγνωστική μέθοδο ρουτίνας.

Προσαρμογή κριτηρίων

Όταν ξεκίνησε η παρούσα μελέτη, η μόνη ουσιαστικά ρικετσιώση της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών στις χώρες της Μεσογείου θεωρούνταν ότι ήταν ο Μεσογειακός Κηλιδώδης Πυρετός από την *R. conorii* που μεταδιδόταν στον άνθρωπο με το δήγμα του καφέ κρότωνα του σκύλου *Rhipicephalus sanguineus*. Τα επόμενα χρόνια έγινε σαφής η εμφάνιση και άλλων αναδυόμενων ρικετσιώσεων της ΟΚΠ στην περιοχή της Μεσογείου με ομοιότητες αλλά και διαφορές (κλινικές και επιδημιολογικές) με τον ΜΚΠ.

Στην περιοχή της Σητείας διαπιστώσαμε πριν την έναρξη αυτής της μελέτης την εμφάνιση περιπτώσεων με κλινική και ορολογική ένδειξη ΜΚΠ και έτσι αρχικά η προσοχή μας είχε εστιαστεί σε περιπτώσεις με την τυπική συμπτωματολογία του ΜΚΠ, δηλαδή με την παρουσία τουλάχιστον 2 εκ των 3 κλινικών σημείων: πυρετού μεγαλύτερου των 39°C, κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος και μελανής εσχάρας σε συνδυασμό με ορομετατροπή, τετραπλασιασμό του τίτλου των IgG ή/και IgM αντισωμάτων ή υψηλό μονήρη τίτλο IgM ή IgG αντισωμάτων έναντι της *R. conorii*. Στην πορεία διαπιστώσαμε την παρουσία άτυπων περιπτώσεων με χαμηλότερο πυρετό ή απουσία πυρετού, βλατιδοφουσαλιδώδες εξάνθημα, μη τυπικής βλάβης ενοφθαλμισμού, αλλά και περιπτώσεων με μόνο τον πυρετό από την παραπάνω τριάδα συμπτωμάτων που είχαν όμως σαφή ορολογική ένδειξη οξείας ρικετσιώσης της ΟΚΠ με τετραπλασιασμό του τίτλου των IgG αντισωμάτων έναντι της *R. conorii*. Επίσης διαπιστώσαμε την παρουσία πολλών περιπτώσεων με αυξημένο τίτλο μόνο των IgM αντισωμάτων ή τετραπλασιασμό του τίτλου των IgM αντισωμάτων σε συνδυασμό με χαμηλό τίτλο IgG αντισωμάτων έναντι της *R. conorii* που παρουσίαζαν συγχρόνως πνευμονία και ορολογική ένδειξη πυρετού Q, με τετραπλασιασμό του τίτλου των IgG αντισωμάτων έναντι της *Coxiella burnetii*.

Έτσι διευρύνουμε τις κλινικές ενδείξεις των περιπτώσεων στις οποίες αναζητούσαμε εργαστηριακή επιβεβαίωση ρικετσιώσεων λαμβάνοντας υπόψιν τα κλινικά χαρακτηριστικά και των αναδυόμενων ρικετσιώσεων και περιορίσαμε τα ορολογικά διαγνωστικά κριτήρια του CDC αξιολογώντας την παρουσία και την τετραπλάσια μεταβολή μόνο των IgG αντισωμάτων και όχι των IgM αντισωμάτων. Το παραπάνω είναι εν μέρη σε συμφωνία με τα ορολογικά κριτήρια του συστήματος βαθμολόγησης του D. Raoult που αξιολογεί τους υψηλούς μονήρεις τίτλους μόνο των IgG αντισωμάτων, ενώ τους υψηλούς μονήρεις τίτλους των IgM τους αξιολογεί – με μεγαλύτερο μάλιστα βαθμό (10)- μόνο με την σύγχρονη παρουσία υψηλών τίτλων IgG αντισωμάτων.

Στις επιδημιολογικές ενδείξεις δεν συμπεριλήφθηκε η εποχιακή κατανομή που διαπιστώθηκε στα κρούσματα του ΜΚΠ στην Γαλλία και άλλες Μεσογειακές χώρες γιατί αφενός οι θερμοκρασίες στην Κρήτη ακόμα και τους χειμερινούς μήνες είναι σχετικά υψηλές, γεγονός που επηρεάζει την δραστηριότητα των κροτώνων και αφετέρου λόγω του ότι διαπιστώθηκε στην πορεία της εργασίας η παρουσία ειδών κροτώνων θετικών για ρικέτσιες με δραστηριότητα και κατά τους ψυχρότερους μήνες. Με βάση τα παραπάνω καθορίστηκε ο παρακάτω ορισμός κρούσματος ρικετσιώσης (case definition), ο οποίος χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη:

Κλινική ένδειξη

Πυρετός σε συνδυασμό με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: εσχάρα ή άλλη δερματική βλάβη ενοφθαλμισμού, εξάνθημα (κηλιδώδες, κηλιδοβλατιδώδες, βλατιδοφουσαλιδώδες, πετεχειώδες ή πορφυρικό), κεφαλαλγία, μυαλγίες, αρθραλγίες, τρανσαμινασαιμία, θρομβοπενία.

Επιδημιολογικά κριτήρια

Δήγμα αρθρόποδου (κρότωνα, ψύλλου ή ψείρας) κατά τις προηγούμενες 21 ημέρες πριν την έναρξη των συμπτωμάτων.

Εργαστηριακά διαγνωστικά κριτήρια

A. Εργαστηριακά επιβεβαιωμένο κρούσμα

- 1) Το κρούσμα στο οποίο έχουμε απομόνωση της υπεύθυνης ρικέτσιας σε βιολογικό υλικό από τον ασθενή (αίμα- buffy coat ή βιοψία δέρματος) με κυτταροκαλλιέργεια.
- 2) Το κρούσμα όπου έχουμε ανίχνευση ρικετσιακού DNA σε βιολογικό υλικό ασθενούς με μεθόδους μοριακής βιολογίας (PCR).
- 3) Το κρούσμα στο οποίο υπάρχει τετραπλάσια μεταβολή του τίτλου των ειδικών IgG αντισωμάτων έναντι της *R. conorii* ή άλλων ρικετσιών της ομάδας των Κηλιδωδών Πυρετών ή έναντι της *R. typhi* με την μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού (IFA) μεταξύ δύο διαδοχικών δειγμάτων ορού, το πρώτο κατά την οξεία φάση της νόσου και το δεύτερο κατά την φάση ανάρρωσης 2 – 4 εβδομάδες μετά το πρώτο δείγμα.
- 4) Το κρούσμα στο οποίο υπάρχει ορομετατροπή για τα IgG αντισώματα μεταξύ των δύο διαδοχικών δειγμάτων, με αρνητικό τίτλο αντισωμάτων του πρώτου δείγματος και τίτλο των IgG αντισωμάτων στο δεύτερο δείγμα $\geq 1/128$, δηλαδή τουλάχιστον διπλάσιο της cut off τιμής (1/64).

B. Εργαστηριακά πιθανό κρούσμα

Το κρούσμα που ορολογικά παρουσιάζει μονήρη ή σταθερό τίτλο IgG αντισωμάτων $\geq 1/240$ έναντι ρικέτσιας.

Ταξινόμηση κρουσμάτων

A. Επιβεβαιωμένο

Το κρούσμα που παρουσιάζει κλινική και/ή επιδημιολογική ένδειξη ρικετσίωσης και συγχρόνως είναι εργαστηριακά επιβεβαιωμένο.

B. Πιθανό

Το κρούσμα που παρουσιάζει κλινική και/ή επιδημιολογική ένδειξη ρικετσίωσης και συγχρόνως ορολογικά αποτελέσματα πιθανού κρούσματος (IgG $\geq 1/240$).

Γ. Ύποπτο

Ως ύποπτο θεωρήθηκε το κρούσμα που παρουσιάζει κλινική και επιδημιολογική ένδειξη ρικετσίωσης χωρίς να μπορεί εργαστηριακά να χαρακτηριστεί επιβεβαιωμένο ή πιθανό και χωρίς να έχει τεθεί άλλη συγκεκριμένη διάγνωση.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΚΡΟΥΣΜΑΤΩΝ

Έλεγχος και εκτίμηση του περιβάλλοντος διαβίωσης των ασθενών

Σε όλους τους ασθενείς επισκεφτήκαμε τον μόνιμο τόπο διαβίωσής τους και τα συγκεκριμένα μέρη όπου είχαν μεταβεί ή εργαστεί το τελευταίο χρονικό διάστημα πριν την έναρξη της νόσου για να καταγράψουμε τις συνθήκες που πιθανόν ευνοούσαν την μετάδοση της νόσου. Αν ήταν κτηνοτρόφοι επισκεπτόμασταν τον χώρο εκτροφής των αιγοπροβάτων για εκτίμηση του βαθμού παρασιτισμού των ζώων από κρότωνα καθώς και για την συλλογή κροτώνων με σκοπό την ταυτοποίησή τους και τον έλεγχό τους για ρικέτσιας, καθώς και για την λήψη αίματος από τα ζώα για περαιτέρω έλεγχο.

Μέσα στην εκτίμηση του περιβάλλοντος περιλαμβανόταν ο έλεγχος για την παρουσία μεταναστευτικών πουλιών, η φωτογράφησή τους και ακολούθως η ταυτοποίησή τους

με σκοπό να συγκριθεί η μεταναστευτική τους διαδρομή με την έκταση διασποράς συγκεκριμένων ρικετσιών. Επίσης ελέγχονταν η τυχόν στενή επαφή των μεταναστευτικών πουλιών με χώρους εκτροφής ζώων.

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΛΥΣΙΔΑΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

Αναζήτηση ρικετσιών σε υπόδοχα και μεταβιβαστές

Α) Έλεγχος πιθανών υποδόχων

Στις περιοχές από όπου προέρχονταν οι ασθενείς έγινε επιδημιολογική διερεύνηση, και αναζητήθηκαν οι αιτιολογικοί παράγοντες της νόσου σε ζώα με τα οποία έρχονταν σε επαφή ή υπήρχαν στο περιβάλλον των ασθενών καθώς και σε κρότνες και ψύλλους που παρασιτούσαν στα παραπάνω ζώα, ώστε να επιβεβαιωθεί ένας γνωστός κύκλος μετάδοσης και διασποράς της νόσου ή να διαπιστωθεί η παρουσία ενός διαφορετικού οικολογικού κύκλου.

Ορολογικός έλεγχος

Τα ζώα ελέγχθηκαν ορολογικά με IFA για IgG αντισώματα έναντι της *R. conorii*.

Σε αντικειμενοφόρες πλάκες με στρωμένο το αντιγόνο του συγκεκριμένου παθογόνου μικροοργανισμού προστέθηκε ο ορός του ζώου σε διαδοχικές αραιώσεις υποδιπλασιασμού και σημάνθηκε με το αντίστοιχο για το ζώο αντι-αντίσωμα.

Μοριακός έλεγχος και κυτταροκαλλιέργεια

Σε ορισμένα από τα ζώα ελήφθη η λευκοκυτταρική στιβάδα (buffy coat) από αίμα με αντιπηκτικό. Μέρος της ελέγχθηκε για ανίχνευση ρικετσιακού DNA και μέρος της ενοφθαλμίστηκε σε shell-vials με σκοπό την απομόνωση ρικετσιακών στελεχών, όπως περιγράφηκε παραπάνω και για τους ανθρώπους.

Έλεγχος αρθροπόδων - μεταβιβαστών

Κρότνες, ψύλλοι

Πριν από την επεξεργασία, τα αρθρόποδα ταυτοποιούνταν ως προς το είδος τους χρησιμοποιώντας τα υπάρχοντα ταξινομικά κριτήρια και χωρίζονταν σε διαφορετικά αποστειρωμένα σωληνάρια. Κατόπιν, απολυμαίνονταν χρησιμοποιώντας αιθανόλη 70% και τεμαχίζονταν σε μικρά κομμάτια μέσα σε διάλυμα 200μλ PBS. Ποσότητα από τα τεμαχισμένα αρθρόποδα αποθηκεύονταν στους -20°C μέχρι την εξαγωγή DNA. Τα σωληνάρια με την υπόλοιπη ποσότητα των αρθροπόδων αποθηκεύονταν στους -80°C για τυχόν απομόνωση του παθογόνου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1.1 ΣΥΝΟΛΟ ΚΡΟΥΣΜΑΤΩΝ ΣΗΤΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓ. ΝΙΚΟΛΑΟΥ

Κατά την διάρκεια 8 ετών (2000-2007) ελέγχθηκαν 206 ασθενείς από περιοχές του νομού Λασιθίου λόγω κλινικής υποψίας ρικετσίωσης. Κατά τα έτη 2000 έως και 2003 ελέγχθηκαν 109 ασθενείς προερχόμενοι από περιοχές της πρώην επαρχίας Σητείας και συγκεκριμένα από τους Δήμους Σητείας, Ιτάνου, Λεύκης και Μακρύ Γιαλού και κατά τα έτη 2004 έως και 2007 ελέγχθηκαν 97 ασθενείς από την περιοχή του Αγ. Νικολάου.

Ορολογικά αποτελέσματα

Θετικοί τίτλοι αντισωμάτων

Θετικούς τίτλους αντισωμάτων $IgM \geq 1/25$ και / ή $IgG \geq 1/60$ έναντι της *R. conorii* ή της *R. typhi* παρουσίαζαν 167/206 ασθενείς (81%).

1 δείγμα ορού

Σε 121/206 ασθενείς (59%) ελέγχθηκε μόνο 1 δείγμα ορού γιατί δεν προσήλθαν για επανέλεγχο μετά την αποδρομή της νόσου. Από αυτούς οι 16 χαρακτηρίστηκαν ως πιθανά κρούσματα ρικετσίωσης της ΟΚΠ. Σε ένα πιθανό κρούσμα ο περαιτέρω ορολογικός έλεγχος παρείχε ορολογική ένδειξη πιθανού κρούσματος ρικετσίωσης από την *R. felis*. 1 ασθενής – που δεν πληρούσε τα κριτήρια ορολογικά πιθανού κρούσματος ($IgG < 1/240$) - χαρακτηρίστηκε ως επιβεβαιωμένο κρούσμα γιατί ανιχνεύτηκε με PCR στην λευκοκυτταρική στιβάδα του αίματος και στις εσχάρες που εμφάνιζε, η παρουσία μιας νέας ρικέτσιας την ΟΚΠ, της *Candidatus R. tselentii*. Συνολικά σε 17/121 (14%) ασθενείς τέθηκε η διάγνωση ρικετσίωσης της ΟΚΠ.

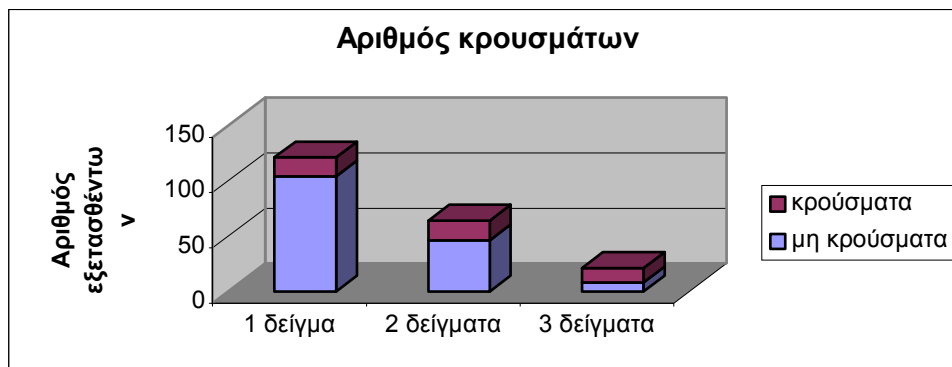
2 δείγματα ορού

Σε 64/206 ασθενείς (31%) ελέγχθηκαν 2 δείγματα ορού. Από αυτούς οι 11 χαρακτηρίστηκαν ως επιβεβαιωμένα κρούσματα, οι 7 ως πιθανά κρούσματα. Σε ένα από τα πιθανά κρούσματα ο περαιτέρω ορολογικός έλεγχος παρείχε ορολογική ένδειξη ρικετσίωσης από την *R. felis* και σε ένα άλλο πιθανό κρούσμα ορολογική ένδειξη ρικετσίωσης από την *R. massiliae*. Σε ένα επιβεβαιωμένο κρούσμα – που δεν πληρούσε τα κριτήρια ορολογικά πιθανού κρούσματος ($IgG < 1/240$) - ανιχνεύτηκε με PCR σε βιοψία της δερματικής βλάβης ενοφθαλμισμού καθώς και σε παρασιτούντα κρότωνα η *R. aeschlimannii*, ενώ σε ένα άλλο επιβεβαιωμένο κρούσμα που επίσης δεν πληρούσε τα ορολογικά κριτήρια, απομονώθηκε σε κυτταροκαλλιέργεια από buffy coat η *R. conorii*. Συνολικά σε 18/64 ασθενείς (28%) τέθηκε η διάγνωση ρικετσίωσης της ΟΚΠ.

3 δείγματα ορού

Από τους 21/206 ασθενείς (10%) που έδωσαν 3 δείγματα ορού, οι 13 χαρακτηρίστηκαν ως επιβεβαιωμένα κρούσματα. Σε ένα κρούσμα που ορολογικά χαρακτηρίστηκε ως πιθανό, απομονώθηκε στην κυτταροκαλλιέργεια από buffy coat η *R. conorii*, και έτσι ταξινομήθηκε και αυτό ως τεκμηριωμένο κρούσμα. Σε ένα ορολογικά επιβεβαιωμένο κρούσμα ο περαιτέρω ορολογικός έλεγχος παρείχε ορολογική ένδειξη ρικετσίωσης από την *R. felis*.

Έτσι συνολικά σε 13/21 ασθενείς (62%) τέθηκε η διάγνωση ρικετσίωσης της ΟΚΠ.



Διάγραμμα 8. Αριθμός κρούσμάτων ανά αριθμό δειγμάτων ορού

Buffy coat

Buffy coat ελήφθησαν από 43/206 ασθενείς. Σε 4 δείγματα η κυτταροκαλλιέργεια ήταν θετική για ρικέτσια της ΟΚΠ ενώ σε 7 δείγματα ο μοριακός έλεγχος με PCR ήταν θετικός για ρικέτσια της ΟΚΠ. Σε 4 δείγματα η κυτταροκαλλιέργεια έδωσε ασαφή αποτελέσματα (θετική χρώση Gimenez ή/και άμεσο ανοσοφθορισμό, αλλά αρνητικό αποτέλεσμα της PCR).

Βιοψία εσχάρας

Βιοψία εσχάρας διενεργήθηκε σε 10 ασθενείς και ήταν θετική για ρικέτσια της ΟΚΠ σε 6 ασθενείς. Στους 3 ασθενείς ήταν θετική η κυτταροκαλλιέργεια από την εσχάρα και στους 3 ασθενείς ήταν θετικός μόνο ο μοριακός έλεγχος της εσχάρας.

Σύνολο κρούσμάτων ρικετσίωσης της ΟΚΠ

Από το σύνολο των 206 ασθενών, η διάγνωση ρικετσίωσης της ΟΚΠ τέθηκε σε 48 ασθενείς (23%). 25/48 ασθενείς (52%) χαρακτηρίστηκαν ως επιβεβαιωμένα κρούσματα ρικετσίωσης της ΟΚΠ και 23/48 ασθενείς (48%) ως πιθανά κρούσματα.

Από τα επιβεβαιωμένα κρούσματα, στα 9/25 ήταν θετικός ο μοριακός έλεγχος ή/και η κυτταροκαλλιέργεια από βιολογικό υλικό για ρικέτσια της ΟΚΠ και εξ αυτών τα 3/9 κρούσματα δεν παρουσίαζαν ορολογική ένδειξη ρικετσίωσης. Στα υπόλοιπα 16/25 επιβεβαιωμένα κρούσματα η διάγνωση τέθηκε με τετραπλασιασμό του τίτλου των IgG αντισωμάτων. Τα 5/9 κρούσματα με θετικό μοριακό έλεγχο ή/και κυτταροκαλλιέργεια παρουσίαζαν παράλληλα τετραπλασιασμό του τίτλου των IgG αντισωμάτων ενώ 1 από τα επιβεβαιωμένα με κυτταροκαλλιέργεια δείγμα παρουσίαζε σταθερό τίτλο IgG αντισωμάτων.

Από τα επιβεβαιωμένα κρούσματα τα 25/25 παρουσίαζαν τίτλους IgM αντισωμάτων έναντι της *R. conorii* μεγαλύτερους από την cut off τιμή 1/25 και εξ αυτών τα 23/25 είχαν τίτλους IgM αντισωμάτων σε ένα τουλάχιστον από τα δείγματα ορού $\geq 1/200$.

Από τα πιθανά κρούσματα τα 20/23 παρουσίαζαν τίτλους IgM αντισωμάτων μεγαλύτερους της cut off τιμής και 16/23 είχαν τίτλους IgM αντισωμάτων σε ένα τουλάχιστον από τα δείγματα ορού $\geq 1/200$.

Με κυτταροκαλλιέργεια ή/και PCR αποδείχθηκε ότι σε 5 περιπτώσεις η υπεύθυνη ρικέτσια ήταν η *R. conorii*, σε 2 περιπτώσεις η *R. sibirica mongolotimonae*, σε 1 η *R. aeschlimannii* και σε 1 η *Candidatus R. tselentii*, ενώ με IFA με την χρήση πολλαπλών ρικετσιακών αντιγόνων υπήρξε ορολογική ένδειξη ότι σε 3 περιπτώσεις υπεύθυνη ήταν η *R. felis* και σε 1 η *R. massiliae* (Πίνακας 2).

| Νο ΑΣΘΕΝΟΥΣ | BUFFY COAT | ΕΣΧΑΡΑ | PCR | Κ/Α | ΟΡΟΛΟΓΙΚΑ | TYPING |
|----------------------|------------|----------|----------|----------|---------------------|-------------------|
| ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΜΕΝΑ | | | | | | |
| 1. | ΌΧΙ | ΌΧΙ | | | ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | |
| 2. | ΌΧΙ | ΌΧΙ | | | ΥΠΟ-ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | |
| 3. | ΌΧΙ | ΌΧΙ | | | ΥΠΟ-ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | |
| 4. | ΌΧΙ | ΌΧΙ | | | ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | |
| 5. | ΑΡΝΗΤΙΚΑ | ΌΧΙ | | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | |
| 6. | ΑΡΝΗΤΙΚΑ | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | | ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | R. FELIS |
| 7. | ΑΡΝΗΤΙΚΑ | ΌΧΙ | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | | ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | |
| 8. | ΘΕΤΙΚΑ | ΘΕΤΙΚΗ | ΘΕΤΙΚΗ | ΘΕΤΙΚΗ | ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | R. CONORII |
| 9. | ΘΕΤΙΚΑ | ΌΧΙ | ΘΕΤΙΚΗ | | ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | R. SIBIRICA MONG. |
| 10. | ΘΕΤΙΚΑ | ΘΕΤΙΚΗ | ΘΕΤΙΚΗ | | ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | R. SIBIRICA MONG. |
| 11. | ΌΧΙ | ΌΧΙ | | | ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | |
| 12. | ΘΕΤΙΚΑ | ΘΕΤΙΚΗ | ΘΕΤΙΚΗ | ΘΕΤΙΚΗ | ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | R. CONORII |
| 13. | ΑΡΝΗΤΙΚΑ | ΘΕΤΙΚΗ | ΘΕΤΙΚΗ | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | ΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ | R. AESCHLIMANNII |
| 14. | ΑΡΝΗΤΙΚΑ | ΘΕΤΙΚΗ | ΘΕΤΙΚΗ | ΘΕΤΙΚΗ | ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | R. CONORII |
| 15. | ΘΕΤΙΚΑ | ΌΧΙ | ΘΕΤΙΚΗ | ΘΕΤΙΚΗ | ΣΤΑΘΕΡΟΣ ΤΙΤΛΟΣ | R. CONORII |
| 16. | ΑΡΝΗΤΙΚΑ | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | | | ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | |
| 17. | ΘΕΤΙΚΑ | ΌΧΙ | ΘΕΤΙΚΗ | ΘΕΤΙΚΗ | ΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ | R. CONORII |
| 18. | ΌΧΙ | ΌΧΙ | | | ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | |
| 19. | ΑΡΝΗΤΙΚΑ | ΌΧΙ | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | ΑΣΑΦΗ | ΥΠΟ-ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | |
| 64. | ΘΕΤΙΚΑ | ΘΕΤΙΚΕΣ | ΘΕΤΙΚΗ | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | ΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ | C. R. TSELENTII |
| 65. | ΑΡΝΗΤΙΚΑ | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | |
| 66. | ΌΧΙ | | | | ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | |
| 67. | ΌΧΙ | | | | ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | |
| 68. | ΌΧΙ | | | | ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | |
| 69. | ΌΧΙ | | | | ΤΕΤΡΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ | |
| | | | | | | |
| ΠΙΘΑΝΑ | | | | | | |
| 20. | ΌΧΙ | ΌΧΙ | | | ΜΟΝΗΡΗΣ ΤΙΤΛΟΣ | |
| 21. | ΌΧΙ | ΌΧΙ | | | ΜΟΝΗΡΗΣ ΤΙΤΛΟΣ | |
| 22. | ΌΧΙ | ΌΧΙ | | | ΣΤΑΘΕΡΟΣ ΤΙΤΛΟΣ | R. MASSILIAE |
| 23. | ΌΧΙ | ΌΧΙ | | | ΣΤΑΘΕΡΟΣ ΤΙΤΛΟΣ | |
| 24. | ΑΡΝΗΤΙΚΑ | ΌΧΙ | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | ΑΣΑΦΗ | ΣΤΑΘΕΡΟΣ ΤΙΤΛΟΣ | |
| 25. | ΑΡΝΗΤΙΚΑ | ΌΧΙ | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | ΑΣΑΦΗ | ΜΟΝΗΡΗΣ ΤΙΤΛΟΣ | |
| 26. | ΌΧΙ | ΌΧΙ | | | ΜΟΝΗΡΗΣ ΤΙΤΛΟΣ | |
| 27. | ΑΡΝΗΤΙΚΑ | ΌΧΙ | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | ΣΤΑΘΕΡΟΣ ΤΙΤΛΟΣ | R. FELIS |
| 28. | ΑΡΝΗΤΙΚΑ | ΌΧΙ | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | ΜΟΝΗΡΗΣ ΤΙΤΛΟΣ | R. FELIS |
| 29. | ΌΧΙ | ΌΧΙ | | | ΣΤΑΘΕΡΟΣ ΤΙΤΛΟΣ | |
| 30. | ΑΡΝΗΤΙΚΑ | ΌΧΙ | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | ΑΣΑΦΗ | ΣΤΑΘΕΡΟΣ ΤΙΤΛΟΣ | |
| 31. | ΌΧΙ | ΌΧΙ | | | ΜΟΝΗΡΗΣ ΤΙΤΛΟΣ | |
| 32. | ΌΧΙ | ΌΧΙ | | | ΜΟΝΗΡΗΣ ΤΙΤΛΟΣ | |
| 70. | ΌΧΙ | | | | ΜΟΝΗΡΗΣ ΤΙΤΛΟΣ | |
| 71. | ΑΡΝΗΤΙΚΑ | | | | ΣΤΑΘΕΡΟΣ ΤΙΤΛΟΣ | |
| 72. | ΌΧΙ | | | | ΜΟΝΗΡΗΣ ΤΙΤΛΟΣ | |
| 73. | ΌΧΙ | | | | ΜΟΝΗΡΗΣ ΤΙΤΛΟΣ | |
| 74. | ΌΧΙ | | | | ΜΟΝΗΡΗΣ ΤΙΤΛΟΣ | |

| | | | | | | |
|-----|-----|--|--|--|----------------|--|
| 75. | ΟΧΙ | | | | ΜΟΝΗΡΗΣ ΤΙΤΛΟΣ | |
| 76. | ΟΧΙ | | | | ΜΟΝΗΡΗΣ ΤΙΤΛΟΣ | |
| 77. | ΟΧΙ | | | | ΜΟΝΗΡΗΣ ΤΙΤΛΟΣ | |
| 78. | ΟΧΙ | | | | ΜΟΝΗΡΗΣ ΤΙΤΛΟΣ | |
| 79. | ΟΧΙ | | | | ΜΟΝΗΡΗΣ ΤΙΤΛΟΣ | |

Πίνακας 2.1 Αποτελέσματα μοριακού ελέγχου, κυτταροκαλλιιεργειών και ορολογικού ελέγχου του συνόλου των κρούσμάτων

| | Μόνο ορολογικά | Μόνο PCR ή κ/α | Ορολογικά + PCR ή κ/α | Σύνολο |
|---------------|----------------|-----------------|-----------------------|--------|
| Επιβεβαιωμένα | 16 | 3 | 6 | 25 |
| | Μονήρες δείγμα | Σταθερός τίτλος | | Σύνολο |
| Πιθανά | 16 | 7 | | 23 |

Πίνακας 2.2 Επιβεβαιωμένα και πιθανά κρούσματα

Ασθενείς της μελέτης

Από τα 48 κρούσματα ρικετσίωσης διαθέτουμε επαρκείς κλινικές πληροφορίες για τους 34 ασθενείς, οι οποίοι και περιλαμβάνονται στην μελέτη. Οι 31/34 ασθενείς προέρχονται από την περιοχή της Σητείας και οι 3/34 από την περιοχή του Αγ. Νικολάου. Για 1/48 ασθενή από την Σητεία και για 13/48 ασθενείς από τον Αγ. Νικόλαο δεν διαθέτουμε επαρκείς κλινικές ή/και επιδημιολογικές πληροφορίες. Οι 21/34 ασθενείς (62%) χαρακτηρίζονται επιβεβαιωμένα κρούσματα και οι 13/34 ασθενείς (38%) ως πιθανά.

Δεν συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη οι ασθενείς Νο 66-69, 26, 71-79.

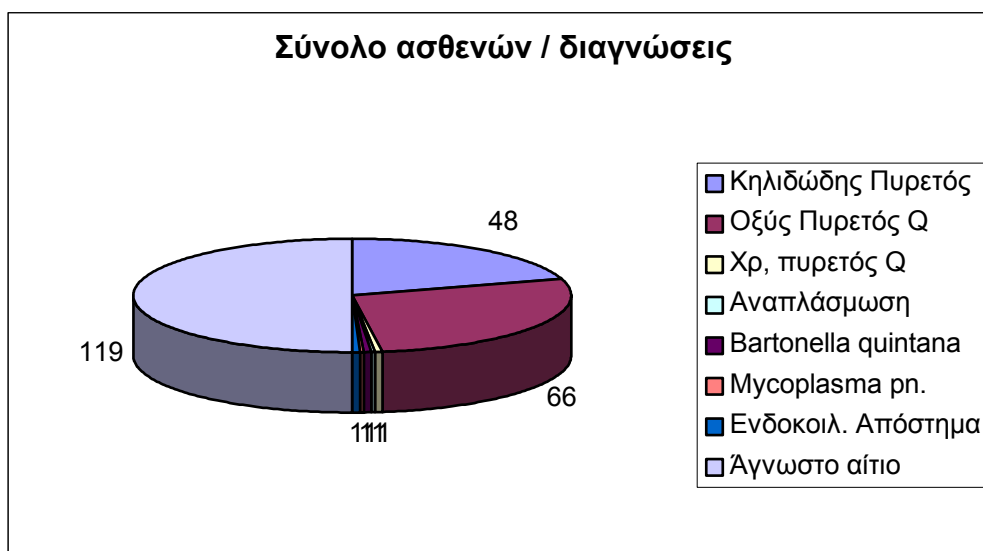
Άλλες διαγνώσεις

Άλλες συγκεκριμένες διαγνώσεις τέθηκαν σε 71/206 ασθενείς (34%).

Εξ αυτών οι 66/206 (32%) παρουσίαζαν οξύ πυρετό Q και από 1 ασθενής χρόνια πυρετό Q, ανθρώπινη κοκκιοκυτταρική αναπλάσμωση, λοίμωξη από *Bartonella quintana* (trench fever), πνευμονία από *Mycoplasma pneumoniae* και ενδοκοιλιακό απόστημα (διάγραμμα 9, πίνακας 3).

14/71 από τους παραπάνω ασθενείς (20%) παρουσίαζαν συγχρόνως ορολογική ένδειξη πιθανού ή επιβεβαιωμένου κρούσματος ρικετσίωσης της ΟΚΠ. Από αυτούς οι 12/71 ασθενείς (17%) παρουσίαζαν οξύ πυρετό Q με πνευμονία και ορολογική ένδειξη οξέος πυρετού Q (10 ασθενείς) ή θετική κυτταροκαλλιέργεια για *Coxiella burnetii* (2 ασθενείς), 1 ασθενής παρουσίαζε πνευμονία και θετικά IgM και IgG αντισώματα για το *Mycoplasma pneumoniae* και 1 ασθενής κλινική εικόνα συμβατή με πυρετό των χαρακωμάτων (έντονο άλγος κνημών) και ορολογική ένδειξη λοίμωξης από *Bartonella quintana* (θετικά IgM αντισώματα, τετραπλασιασμό των IgG αντισωμάτων). Οι παραπάνω 14 ασθενείς δεν συμπεριλαμβάνονται στην μελέτη γιατί δεν διευκρινίστηκε εάν επρόκειτο για συν-λοιμώξεις ή για διασταυρούμενες ορολογικές αντιδράσεις.

4/206 ασθενείς (2%) που δεν επιβεβαιώθηκαν ορολογικά ή με κυτταροκαλλιέργεια ή με μοριακές μεθόδους, ως κρούσματα ρικετσίωσης της ΟΚΠ, παρουσίαζαν τουλάχιστον τα 2 από τα 3 κύρια κλινικά συμπτώματα (πυρετός, βλάβη ενοφθαλμισμού, εξάνθημα) των ρικετσίωσεων της ΟΚΠ.



Διάγραμμα 9. Διαγνώσεις στο σύνολο των 206 ασθενών

| | ΣΗΤΕΙΑ | ΑΓ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ | ΣΥΝΟΛΟ |
|--------------------------------|--------|--------------|--------|
| ΣΥΝΟΛΟ ΑΣΘΕΝΩΝ | 109 | 97 | 206 |
| ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΜΕΝΑ ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ | 19 | 6 | 25 |
| ΠΙΘΑΝΑ ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ | 13 | 10 | 23 |
| ΣΥΝΟΛΟ ΚΡΟΥΣΜΑΤΩΝ | 32 | 16 | 48 |
| ΜΙΚΤΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ?? | | | |
| COXIELLA + R. CONORII | 5 | 7 | 12 |
| MYCOPLASMA PN. + R. CONORII | 1 | | 1 |
| B. QUINTANA + R. CONORII | | 1 | 1 |
| ΆΛΛΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΕΙΣ | | | |
| ΠΥΡΕΤΟΣ Q | 30 | 25 | 55 |
| ΑΝΘΡ. ΚΟΚΚ. ΑΝΑΠΛΑΣΜΩΣΗ | 1 | | 1 |
| ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΟ ΑΠΟΣΤΗΜΑ | 1 | | 1 |

Πίνακας 3. Διαγνώσεις στο σύνολο των ασθενών

ΑΡΧΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στους 34/48 ασθενείς με ρικετσίωση που περιλαμβάνονται στην μελέτη, η αρχική κλινική διάγνωση ήταν

| | |
|--|----------|
| Μεσογειακός κηλιδώδης πυρετός: | 23 (68%) |
| Άτυπη πνευμονία: | 6 (18%) |
| Λοίμωξη αναπνευστικού: | 1 |
| Εμπύρετο: | 1 |
| Πυρετός αγνώστου αιτιολογίας: | 1 |
| Δήγμα κρότωνα χωρίς συμπτώματα: | 1 |
| Δερματική βλάβη μετά από δήγμα κρότωνα : | 1 |

Από τα 21/34 επιβεβαιωμένα κρούσματα είχαμε αρχική διάγνωση ρικετσίωσης (ΜΚΠ) στα 19 (90%), ενώ σε 2/34 κρούσματα (10%) τέθηκε αρχικά η διάγνωση πνευμονίας.

Από τα 13/34 πιθανά κρούσματα ρικετσίωσης είχαμε αρχική διάγνωση ρικετσίωσης της ΟΚΠ στα 4 (31%), πνευμονίας στα 4 (31%), λοίμωξης αναπνευστικού σε 1, εμπύρετο νόσημα σε 1, πυρετός αγνώστου αιτιολογίας σε 1, ασυμπτωματικό δήγμα κρότωνα σε 1 και της τοπικής δερματικής βλάβης μετά από δήγμα κρότωνα σε 1.

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Γενικά στοιχεία επαρχίας Σητείας

Η πρώην επαρχία Σητείας αποτελούνταν έως πρόσφατα από τους Δήμους Σητείας (14431 κάτοικοι, απογραφή 2001), Ιτάνου (2498 κάτοικοι), Λεύκης (2183 κάτοικοι), Μακρύ Γιαλού (4346 κάτοικοι). Σύνολο κατοίκων 23458. Το μόνο ημιαστικό κέντρο είναι η πόλη της Σητείας και υπάρχουν επίσης πολλά μικρά χωριά. Οι κάτοικοι στα χωριά είναι αγρότες ή κτηνοτρόφοι. Ακόμα και όσοι δεν ασχολούνται κατά κύριο λόγο με την κτηνοτροφία συχνά εκτρέφουν μικρό αριθμό αιγών ή προβάτων καθώς και κουνελιών και ορνίθων για της διατροφικές τους ανάγκες. Τα παραπάνω ζώα ζουν σε στενή γειτνίαση μεταξύ τους.

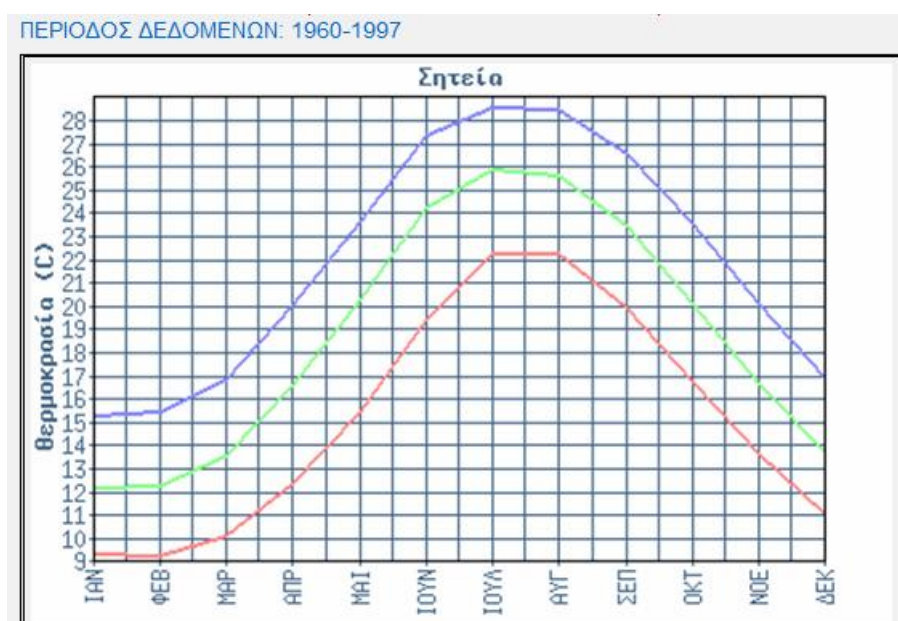
Γενικά στοιχεία περιοχής Αγ. Νικολάου

Περιλαμβάνει ένα ημιαστικό κέντρο, την πόλη του Αγ. Νικολάου και μικρά χωριά. Ο Δήμος Αγ. Νικολάου έχει 19777 κατοίκους. Πολλοί κάτοικοι της πόλης δεν κατάγονται από την περιοχή και δεν διαθέτουν αγροτική περιουσία, αλλά και οι περισσότεροι από τους κατοίκους που έχουν αγροτική περιουσία κατά κανόνα δεν ασχολούνται οι ίδιοι με αυτήν. Πολλοί κάτοικοι ασχολούνται με δραστηριότητες που έχουν σχέση με τον τουρισμό.

Η εκτροφή αιγοπροβάτων είναι περιορισμένη συγκριτικά με την περιοχή της Σητείας.

Κλίμα

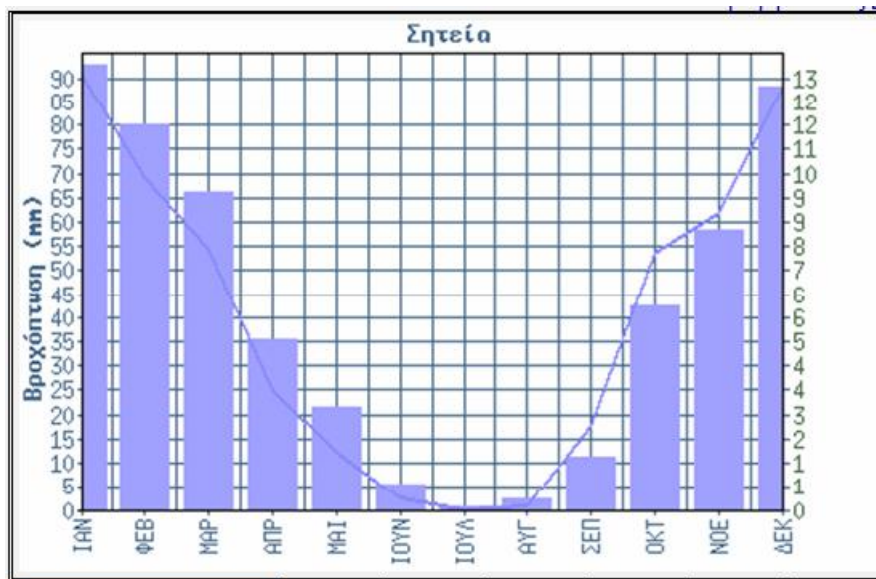
Το κλίμα της Ανατολικής Κρήτης είναι θερμό και ξηρό με υψηλότερες θερμοκρασίες συγκριτικά με την ηπειρωτική Ελλάδα ακόμα και κατά τους χειμερινούς μήνες, πολλές ημέρες ηλιοφάνειας και λίγες βροχοπτώσεις. Ακόμα και τον Δεκέμβριο η μέση θερμοκρασία είναι 14°C (διάγραμμα 10, 11, 12, 13).



Διάγραμμα 10. Μέση ετήσια διακύμανση θερμοκρασίας Σητείας

| 1 ^ο Εξάμηνο | | ΙΑΝ | ΦΕΒ | ΜΑΡ | ΑΠΡ | ΜΑΙ | ΙΟΥΝ |
|------------------------|---------|------|------|------|------|------|------|
| Ελάχιστη Θερμοκρασία | Μηνιαία | 9.4 | 9.3 | 10.2 | 12.4 | 15.5 | 19.5 |
| Μέση Θερμοκρασία | Μηνιαία | 12.2 | 12.3 | 13.6 | 16.6 | 20.3 | 24.3 |
| Μέγιστη Θερμοκρασία | Μηνιαία | 15.3 | 15.5 | 16.9 | 20.1 | 23.7 | 27.4 |
| 2 ^ο Εξάμηνο | | ΙΟΥΛ | ΑΥΓ | ΣΕΠ | ΟΚΤ | ΝΟΕ | ΔΕΚ |
| Ελάχιστη Θερμοκρασία | Μηνιαία | 22.3 | 22.3 | 20.0 | 16.8 | 13.7 | 11.1 |
| Μέση Θερμοκρασία | Μηνιαία | 25.9 | 25.7 | 23.5 | 20.2 | 16.7 | 13.8 |
| Μέγιστη Θερμοκρασία | Μηνιαία | 28.6 | 28.5 | 26.6 | 23.6 | 20.2 | 17.0 |

Διάγραμμα 11. Μέσες μηνιαίες θερμοκρασίες Σητείας



Διάγραμμα 12. Ετήσια διακύμανση βροχοπτώσεων Σητείας

| 1 ^ο Εξάμηνο | | ΙΑΝ | ΦΕΒ | ΜΑΡ | ΑΠΡ | ΜΑΙ | ΙΟΥΝ |
|------------------------|---------|------|------|------|------|------|------|
| Μέση Βροχόπτωση | Μηνιαία | 90.5 | 69.6 | 54.6 | 25.1 | 12.6 | 2.7 |
| Συνολικές Βροχές | Μέρες | 13.3 | 11.5 | 9.5 | 5.1 | 3.1 | 0.8 |
| 2 ^ο Εξάμηνο | | ΙΟΥΛ | ΑΥΓ | ΣΕΠ | ΟΚΤ | ΝΟΕ | ΔΕΚ |
| Μέση Βροχόπτωση | Μηνιαία | 0.3 | 1.0 | 17.9 | 53.9 | 61.9 | 88.5 |
| Συνολικές Βροχές | Μέρες | 0.1 | 0.3 | 1.6 | 6.1 | 8.4 | 12.7 |

Διάγραμμα 13. Μέση μηνιαία βροχόπτωση Σητείας.
Στοιχεία από την Ε.Μ.Υ.

1.3 ΤΟΠΟΣ ΔΙΑΜΟΝΗΣ – ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΠΡΟΣΦΑΤΗΣ ΕΠΙΣΚΕΨΗΣ

Οι ασθενείς ήταν μόνιμοι κάτοικοι ή είχαν επισκεφτεί πρόσφατα για αγροτικές ή κτηνοτροφικές εργασίες ή για τουρισμό περιοχές των Δήμων:

Σητείας: 19 ασθενείς
 Ιάνου: 12 ασθενείς
 Λεύκης: 8 ασθενείς

Μακρύ Γιαλού: 2 ασθενείς
 Αγ. Νικολάου: 3 ασθενείς
 7 ασθενείς είχαν επαφή με περιοχές περισσότερων του ενός Δήμων της επαρχίας Σητείας (εικόνα 38).

Κάτοικοι ημιαστικού κέντρου, της πόλης της Σητείας, ήταν 12 ασθενείς (35%) και οι 10 εξ αυτών είχαν επισκεφτεί πρόσφατα αγροτική περιοχή. Μόνο 2 κάτοικοι της Σητείας δεν είχαν σχέσεις με αγροτική περιοχή, διέμεναν όμως στα περίχωρα της Σητείας όπου εκτρέφονταν αιγοπρόβατα.

Οι 3 ασθενείς από την περιοχή του Αγ. Νικολάου κατοικούσαν σε αγροτικές περιοχές. Συνολικά 32 ασθενείς (94%) διέμεναν ή είχαν πρόσφατα επισκεφτεί αγροτική ή κτηνοτροφική περιοχή.

Το υψόμετρο του τόπου διαμονής ή πρόσφατης επίσκεψης κυμαίνονταν από 1 έως 845 μέτρα.

Στην περιοχή της Σητείας παρουσιάστηκαν 34 κρούσματα ρικετσίωσης σε διάστημα 4 ετών. Η μέση ετήσια επίπτωση είναι 34 κρούσματα ανά 100000 κατοίκους.

Η μέση ετήσια επίπτωση στους Δήμους Σητείας, Ιτάνου και Λεύκης δεν μπορεί να εκτιμηθεί με ακρίβεια γιατί υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών που είχαν σχέση με περισσότερους του ενός Δήμους.

Οι περισσότεροι κάτοικοι του Δήμου Μακρύ Γιαλού απευθύνονται για τα προβλήματα υγείας τους στο νοσοκομείο της Ιεράπετρας λόγω ευκολότερης πρόσβασης και όχι το Νοσοκομείο της Σητείας και αυτό το γεγονός πιθανότατα επηρεάζει τον αριθμό των κρουσμάτων από τον Δήμο Μακρύ Γιαλού που διαγνώστηκαν.

Ο μικρός αριθμός των κρουσμάτων από την περιοχή του Αγ. Νικολάου επηρεάζεται από το γεγονός ότι δεν περιλαμβάνουμε στην μελέτη πολλούς ασθενείς από αυτή την περιοχή για τους οποίους δεν έχουμε επαρκείς κλινικές και/ή επιδημιολογικές πληροφορίες.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η μέση ετήσια επίπτωση στον Δήμο Σητείας είναι τουλάχιστον 21 περιστατικά / 100000 κατοίκους, στον Δήμο Ιτάνου τουλάχιστον 60 περιστατικά / 100000 κατοίκους και στον Δήμο Λεύκης τουλάχιστον 57 περιστατικά / 100000 κατοίκους (πίνακας 4).

Οι Δήμοι Ιτάνου και Λεύκης είναι οι κυρίως κτηνοτροφικοί Δήμοι της επαρχίας Σητείας.

| Τόπος διαβίωσης | Νο ασθενών | Μέση ετήσια επίπτωση/ 100000 κατοίκους |
|--------------------------|------------|---|
| Δήμος Σητείας | 12 | ≥ 21 |
| Δήμος Ιτάνου | 6 | ≥ 60 |
| Δήμος Λεύκης | 5 | ≥ 57 |
| Δήμος Μ. Γιαλού | 1 | ≥ 6 |
| Σητεία + Ίτανος | 4 | |
| Σητεία + Λεύκη | 2 | |
| Περισσότεροι από 2 Δήμοι | 1 | |
| Αγ. Νικόλαος | 3 | |

Πίνακας 4. Μέση ετήσια επίπτωση κρουσμάτων κηλιδωδών πυρετών



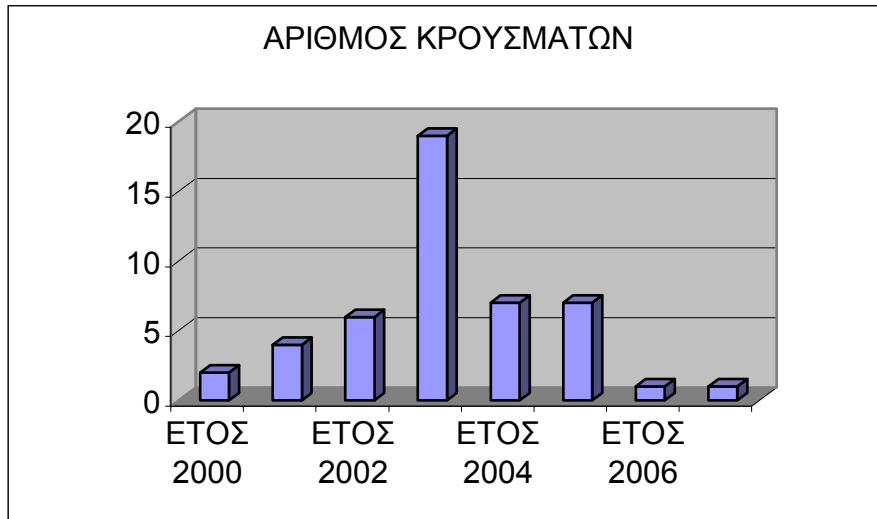
Εικόνα 38. Χάρτης επαρχίας Σητείας. Με κόκκινες κηλίδες έχουν σημειωθεί οι τόποι κατοικίας και επίσκεψης των ασθενών. 7 ασθενείς αντιστοιχούν σε περισσότερες από μία κηλίδες.

1.4 ΕΤΗΣΙΑ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΚΡΟΥΣΜΑΤΩΝ ΚΗΛΙΔΩΔΩΝ ΠΥΡΕΤΩΝ

Από το σύνολο των 48 κρουσμάτων κηλιδώδους πυρετού:

Στην Σητεία καταγράφηκαν 2 κρούσματα το έτος 2000 (4%), 4 το 2001 (8%), 6 το 2002 (12%) και 19 το 2003 (40%).

Στον Αγ. Νικόλαο το έτος καταγράφηκαν 7 κρούσματα το 2004 (14%), 7 το 2005 (14%), 1 το 2006 (2%) και 1 το 2007 (2%) (διάγραμμα 14).



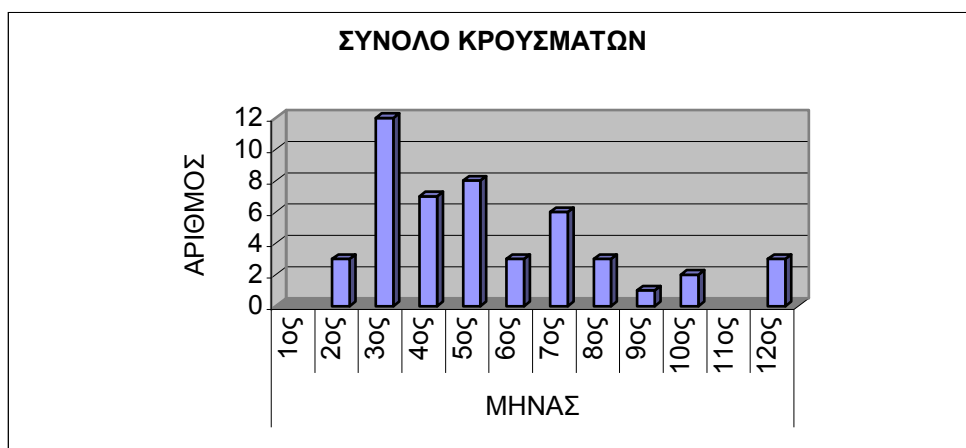
Διάγραμμα 14. Ετήσια κατανομή κρουσμάτων

1.5 ΕΠΟΧΙΑΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΥΝΟΛΟΥ ΚΡΟΥΣΜΑΤΩΝ

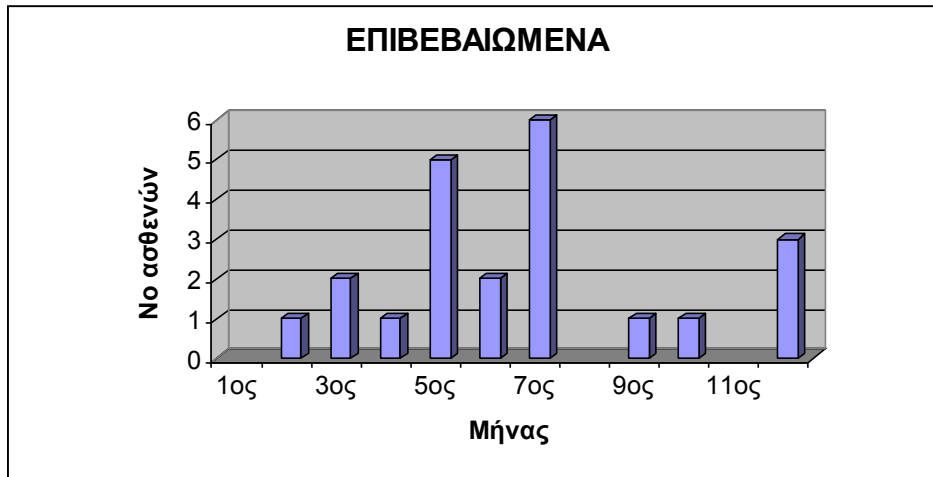
Οι μόνοι μήνες στους οποίους δεν καταγράφηκαν κρούσματα ήταν ο Ιανουάριος και ο Νοέμβριος. Ο μεγαλύτερος αριθμός κρουσμάτων (25%) παρουσιάστηκε τον μήνα Μάρτιο. Την άνοιξη παρουσιάστηκε το 56% των κρουσμάτων, το καλοκαίρι το 25%, το φθινόπωρο το 6% και τον χειμώνα το 12% (διάγραμμα 15).

Σε 2 κρούσματα που παρουσιάστηκαν τον χειμώνα υπεύθυνη ήταν η *R. sibirica mongolotimonae* (μήνας 12^{ος}) και σε 1 κρούσμα η *R. conorii* (12^{ος}). Τα υπόλοιπα 4 επιβεβαιωμένα κρούσματα από *R. conorii* παρουσιάστηκαν από Μάιο έως Ιούλιο (διάγραμμα 18).

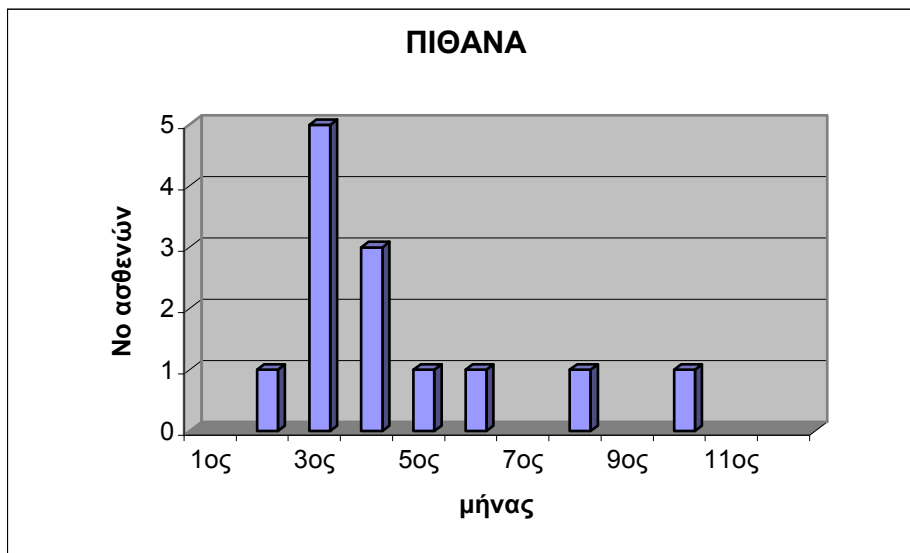
Η εποχιακή κατανομή των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων διαφέρει από αυτή των πιθανών κρουσμάτων. Τα επιβεβαιωμένα κρούσματα παρουσιάζονται συχνότερα κατά τους μήνες Μάιο και Ιούλιο ενώ τα πιθανά κρούσματα ενωρίτερα, κατά τους μήνες Μάρτιο και Απρίλιο (διάγραμμα 16, 17).



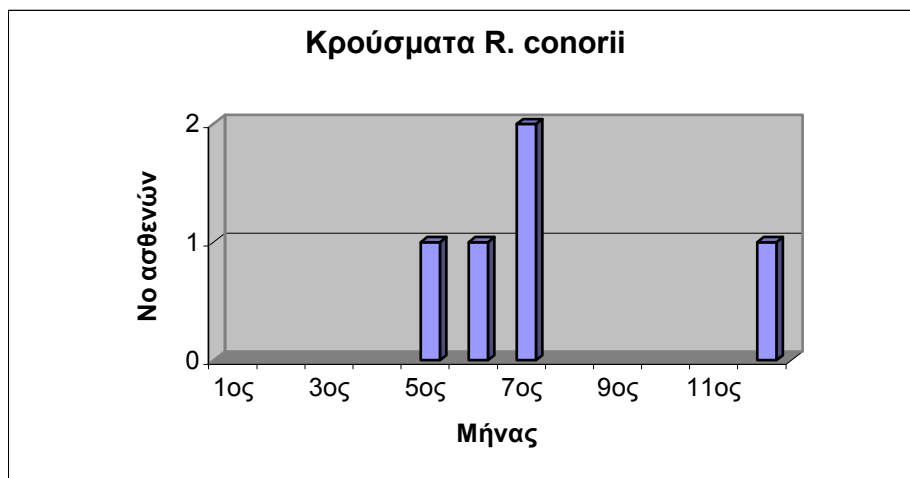
Διάγραμμα 15. Εποχιακή κατανομή συνόλου κρουσμάτων



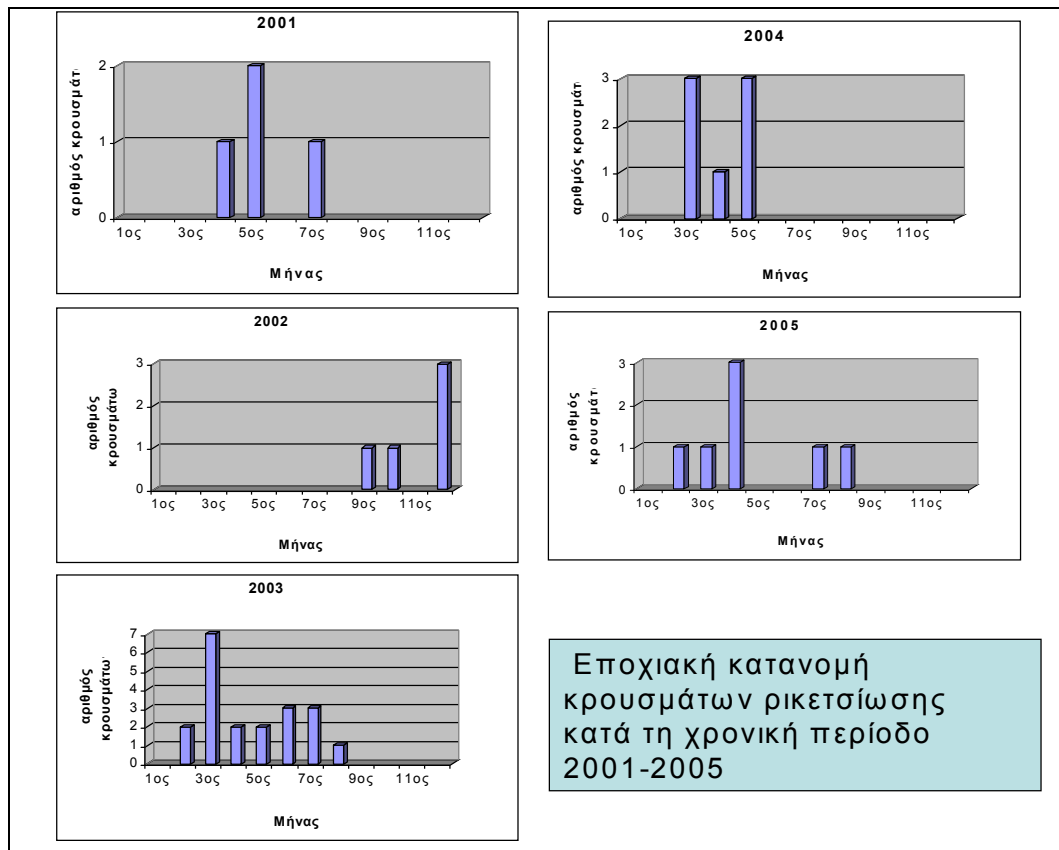
Διάγραμμα 16. Εποχιακή κατανομή επιβεβαιωμένων κρουσμάτων



Διάγραμμα 17. Εποχιακή κατανομή πιθανών κρουσμάτων



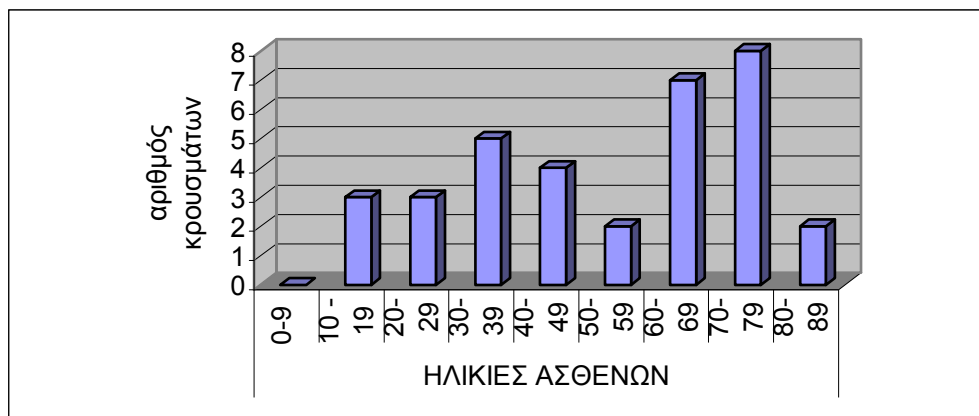
Διάγραμμα 18. Εποχιακή κατανομή επιβεβαιωμένων κρουσμάτων λοίμωξης από *R. conorii*.



Διάγραμμα 19. Εποχιακή κατανομή κρουσμάτων ανά έτος

1.6 ΗΛΙΚΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

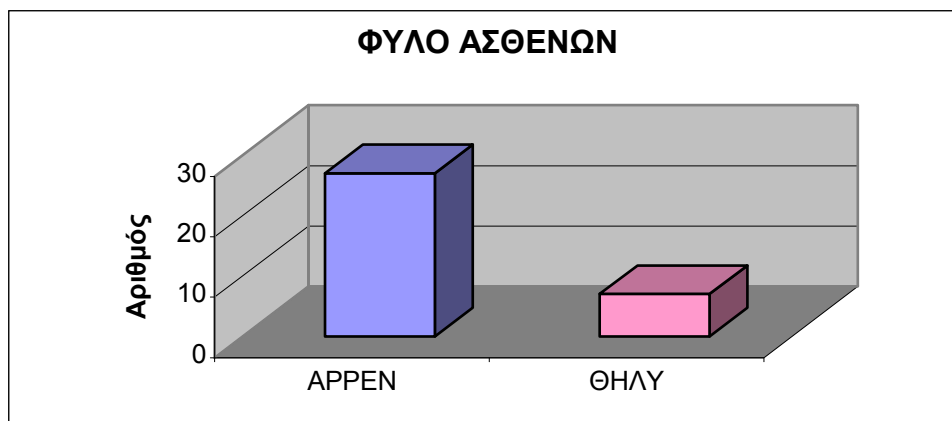
Η διάμεση ηλικία των 34 ασθενών ήταν τα 61 έτη. Η διάμεση ηλικία για τις γυναίκες ήταν τα 49 έτη και για τους άντρες τα 63 έτη. Το εύρος των ηλικιών ήταν 15-89 έτη. Οι ηλικιακές ομάδες με τον μεγαλύτερο αριθμό κρουσμάτων ήταν 30-49 (26%) και 60-79 (44%) (διάγραμμα 20). Δεν είχαμε επιβεβαιωμένα ή πιθανά κρούσματα σε ηλικίες μικρότερες των 15 ετών, όμως σε αυτές τις ηλικίες υπήρχε μικρός αριθμός υπόπτων κρουσμάτων.



Διάγραμμα 20. Ηλικιακή κατανομή ασθενών

1.7 ΦΥΛΟ ΑΣΘΕΝΩΝ

Το 20% των ασθενών ήταν γυναίκες και το 80% άντρες (διάγραμμα 21).



Διάγραμμα 21. Φύλο ασθενών

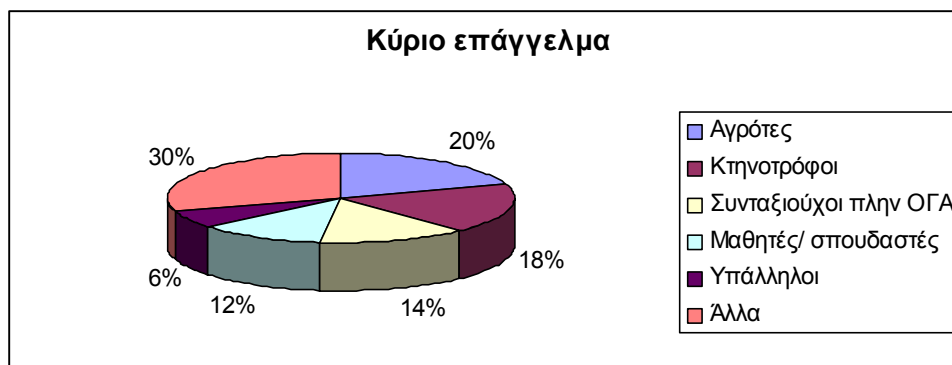
1.8 ΚΥΡΙΟ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ

Τα συχνότερα επαγγέλματα των ασθενών ήταν αγρότες 7/34 (20%) και κτηνοτρόφοι αιγοπροβάτων 6/34 (18%). Συνταξιούχοι άλλων ταμείων πλην ΟΓΑ ήταν 5/34 (12%) των ασθενών, μαθητές ή σπουδαστές 4/34 (12%), υπάλληλοι 2/34 (6%), ενώ άλλα επαγγέλματα είχαν 10/34 ασθενείς (30%). (πίνακας 5, διάγραμμα 22)

| Κύριο επάγγελμα | Αριθμός ασθενών | Ποσοστό (%) |
|-----------------------|-----------------|-------------|
| Αγρότες | 7 | 20 |
| Κτηνοτρόφοι | 6 | 18 |
| Συνταξιούχοι πλην ΟΓΑ | 5 | 14 |
| Μαθητές / σπουδαστές | 4 | 12 |
| Υπάλληλοι | 2 | 6 |
| Άλλο* | 10 | 30 |

*Άλλο: Οικιακά, γιατρός, οικοδόμος, τεχνίτης, ηλεκτρολόγος, πυροσβέστης, οδηγός, ψαράς, τουρίστας

Πίνακας 5. Κύριο επάγγελμα ασθενών



Διάγραμμα 22. Κύριο επάγγελμα ασθενών

1.9 ΑΓΡΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΚΗ ΕΝΑΣΧΟΛΗΣΗ

Πολλοί ασθενείς ανεξάρτητα από το κύριο επάγγελμά τους είχαν ως δευτερεύουσα ενασχόληση αγροτικές ή/και κτηνοτροφικές δραστηριότητες.

Η κύρια πρόσφατη γεωργική εργασία ήταν η συγκομιδή ελιών και ακολουθούσε η ενασχόληση με κήπο και η περιποίηση αμπελιού.

Κτηνοτροφικές εργασίες ήταν η εκτροφή αιγών, προβάτων και κουνελιών.

Αγροτική μόνο ενασχόληση ως κύρια ή δευτερεύουσα δραστηριότητα είχαν 10/34 ασθενείς (29%).

Κτηνοτροφική μόνο ενασχόληση ως κύρια ή δευτερεύουσα δραστηριότητα είχαν 6/34 (18%).

Συγχρόνως αγροτική και κτηνοτροφική ενασχόληση ως κύρια ή δευτερεύουσα δραστηριότητα είχαν 11/34 (32%).

Δεν είχαν καμία αγροτική ή κτηνοτροφική ενασχόληση 6/34 (18%).

Δεν γνωρίζουμε τυχόν αγροτική ή κτηνοτροφική ενασχόληση σε 1/34 (3%).

Αγροτική ενασχόληση είχαν συνολικά 22/34 ασθενείς (62%).

Κτηνοτροφική ενασχόληση είχαν συνολικά 17/34 ασθενείς (50%).

Τέλος με γεωργικές ή κτηνοτροφικές δραστηριότητες είχαν ασχοληθεί πρόσφατα 27/34 ασθενείς (82%).

(Πίνακας 6, διάγραμμα 23)

| Αγροτική, κτηνοτροφική ενασχόληση | Νο ασθενών | Ποσοστό (%) |
|-----------------------------------|------------|-------------|
| Μόνο αγροτική ενασχόληση | 10 | 29 |
| Μόνο κτηνοτροφική ενασχόληση | 6 | 18 |
| Και τα δύο | 11 | 32 |
| Κανένα από τα δύο | 6 | 18 |
| Άγνωστο | 1 | 3 |
| Σύνολο | 34 | 100 |

Πίνακας 6. Αγροτική και κτηνοτροφική ενασχόληση των ασθενών



Διάγραμμα 23 Αγροτική και κτηνοτροφική ενασχόληση ασθενών

1.10 ΕΠΑΦΗ ΜΕ ΖΩΑ

Οι ασθενείς είχαν επαφή με σκύλους, αίγες, πρόβατα, κουνέλια, γάτες, κότες, γαλοπούλες και αποδημητικά πουλιά. Η επαφή σε άλλες περιπτώσεις ήταν άμεση (όπως η κατοχή ζώων και πουλιών αλλά και η περιστασιακή ενασχόληση με αυτά, όπως για παράδειγμα η κουρά των προβάτων) και σε άλλες περιπτώσεις ήταν έμμεση, (όπως η είσοδος σε χώρους που είχαν περάσει προηγουμένως τα προαναφερθέντα ζώα).

Άμεση επαφή με αιγοπρόβατα είχαν 16/34 ασθενείς (47%) ενώ έμμεση επαφή 17/34 ασθενείς (50%).

Επαφή μόνο με σκύλο δεν είχε κανένας ασθενής.

Επαφή μόνο με αιγοπρόβατα είχαν 14/34 ασθενείς (41%).

Επαφή μόνο με κουνέλια δεν είχε κανένας ασθενής.

Επαφή με σκύλο και συγχρόνως με αιγοπρόβατα είχαν 10/34 ασθενείς (29%).

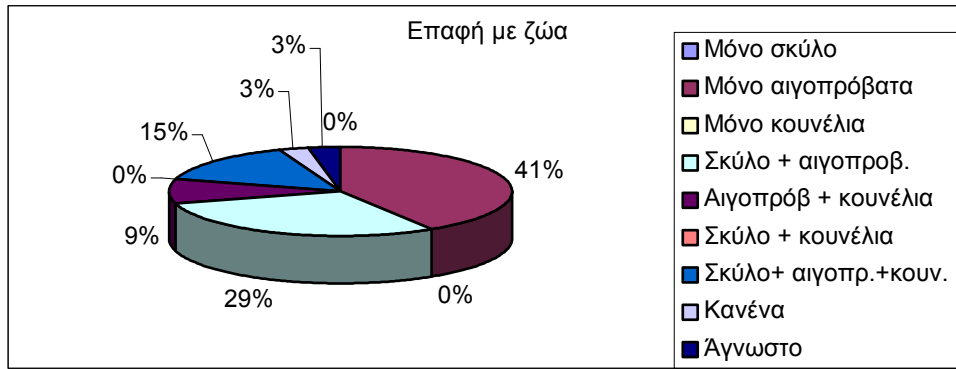
Επαφή με σκύλο και συγχρόνως με κουνέλια δεν είχε κανένας ασθενής.

Επαφή με αιγοπρόβατα και συγχρόνως με κουνέλια είχαν 3/34 (9%).
 Επαφή συγχρόνως και με τα τρία προαναφερθέντα είδη ζώων είχαν 5/34 (15%).
 Με κανένα είδος ζώου 1/34 (3%), ενώ σε 1/34 ασθενή δεν γνωρίζουμε τις τυχόν επαφές του με ζώα. (πίνακας 7, διάγραμμα 24)
 Συνολικά επαφή με ζώα είχαν 32/33 ασθενείς (97%)
 Επαφή (άμεση ή έμμεση) με αιγοπρόβατα είχαν 32/33 ασθενείς (97%).
 Επαφή με σκύλους είχαν 15/33 ασθενείς (45%).
 Επαφή με κουνέλια είχαν 7/33 ασθενείς (2%).

Επομένως όλοι οι ασθενείς πλην ενός (97%) ήταν δυνητικά εκτεθειμένοι σε κρότωνα που παρασιτούσαν αιγοπρόβατα και το 45% των ασθενών σε κρότωνα σκύλων.
 Από τους 16 ασθενείς που εκτρέφανε αίγες ή πρόβατα (άμεση επαφή), οι 6 (37%) εκτρέφανε και κουνέλια δίπλα στην μάντρα των αιγοπροβάτων (δεν φαίνεται στον πίνακα) δηλαδή εκτρέφανε στους ίδιους χώρους μικρά και μεγάλα ζώα που αποτελούν ξενιστές ανώριμων και ώριμων κροτώνων αντίστοιχα (εικόνα 39).
 Από τους 15 ασθενείς που είχαν επαφή με σκύλο, όλοι είχαν άμεση ή έμμεση επαφή με αιγοπρόβατα και εξ αυτών στους 12/15 (80%) η επαφή ήταν άμεση. Αντίστροφα 13/16 (80%) ασθενείς με άμεση επαφή με αιγοπρόβατα είχαν επίσης επαφή με σκύλο.
 Ένας ασθενής που ανέφερε κατοχή γάτας και σκύλου αλλά όχι αιγοπροβάτων, ανέφερε δείγμα εντόμου - το θεώρησε κουνούπι - στο σημείο που ακολούθως εμφάνισε εσχάρα. Ο ορολογικός έλεγχος αυτού του ασθενή έδειξε λοίμωξη από *R. felis*, της οποίας ο κύριος διαβιβαστής είναι ο ψύλλος της γάτας. Ο δεύτερος ασθενής με λοίμωξη από *R. felis* ήταν ο μόνος που δεν είχε άμεση ή έμμεση επαφή με αιγοπρόβατα, ούτε με σκύλο. Ο τρίτος ασθενής με *R. felis* ήταν κτηνοτρόφος και είχε επίσης σκύλο.
 9/34 ασθενείς είχαν επαφή με άλλα ζώα ή πουλιά (γάτες, κότες, γαλοπούλες, στουρθοκαμήλους) συγχρόνως με επαφή με κάποια από τα προαναφερθέντα ζώα.

| Επαφή με ζώα | Νο ασθενών | Ποσοστό (%) |
|----------------------|------------|-------------|
| Μόνο σκύλο | 0 | 0 |
| Μόνο αιγοπρόβατα | 14 | 41 |
| Μόνο κουνέλια | 0 | 0 |
| Σκύλο + αιγοπροβ. | 10 | 29 |
| Αιγοπρόβ + κουνέλια | 3 | 9 |
| Σκύλο + κουνέλια | 0 | 0 |
| Σκύλο+ αιγοπρ.+κουν. | 5 | 15 |
| Κανένα | 1 | 3 |
| Άγνωστο | 1 | 3 |
| Σύνολο | 34 | 100 |

Πίνακας 7. Επαφές ασθενών με ζώα



Διάγραμμα 24. Επαφές ασθενών με ζώα



ΕΙΚΟΝΑ 39. Παρουσία προβάτων και κουνελιών στον ίδιο χώρο.

1.11 ΕΚΘΕΣΗ Ή ΔΗΓΜΑ ΚΡΟΤΩΝΑ

16/34 ασθενείς (47%) ανέφεραν την παρουσία κροτώνων στο περιβάλλον τους, ή δήγμα κρότωνα. 12/34 ασθενείς (35%) ανέφεραν δήγμα κρότωνα και 4/34 (12%) αντιλήφθηκαν κρότωνα στο περιβάλλον τους.

Αφαιρέσαμε κρότωνες σε 5/12 ασθενείς και ταυτοποιήθηκαν οι 4. Οι 2 ήταν *Rhipicephalus turanicus*, ο ένας *Hyalomma anatolicum excavatum* και ο ένας *Haemaphysalis sp.* Οι υπόλοιποι 7/12 ασθενείς είχαν αφαιρέσει μόνοι τους κρότωνες

και τους είχαν απορρίψει. Σε κρότωναes σκύλου είχαν εκτεθεί 4 ασθενείς και σε κρότωναes αιγοπροβάτων 5 ασθενείς, ενώ 1 ασθενής είχε εκτεθεί σε κρότωναes σκύλου και αιγοπροβάτων. Σε 2/5 από τους αφαιρεθέντες κρότωναes ανιχνεύτηκαν ρικέτσιες. Σε ένα *Hyalomma anatolicum excavatum* ανιχνεύτηκε με την μέθοδο PCR η *R. sibirica mongolotmonae* και σε ένα *Rhipicephalus turanicus* η *R. aeschlimannii*.

| Κατοικία / επίσκεψη | | Μέση ετήσια επίπτωση ανά 100000 κατοίκους | Νο ασθενών | Ποσοστό (%) |
|-------------------------------------|--------------------------|---|------------|-------------|
| Δήμος | Σητείας | ≥ 21 | | |
| | Ιτάνου | ≥ 60 | | |
| | Λεύκης | ≥ 57 | | |
| | Μ. Γιαλού | ≥ 6 | | |
| | Αγ. Νικολάου | | | |
| Περιοχή | Αγροτική | | 22 | 65 |
| | Ημιαστική | | 2 | 6 |
| | Αμφότερες | | 10 | 29 |
| Εποχιακή κατανομή | | | | |
| Εποχή | Άνοιξη | | 19 | 56 |
| | Καλοκαίρι | | 9 | 25 |
| | Φθινόπωρο | | 2 | 6 |
| | Χειμώνας | | 4 | 12 |
| Κύρια επαγγελματική δραστηρ. | | | | |
| Αγρότες | | | 7 | 20 |
| κτηνοτρόφοι | | | 6 | 18 |
| Μαθητές / σπουδαστές | | | 4 | 12 |
| Συνταξιούχοι | | | 5 | 15 |
| Άλλα | | | 12 | 35 |
| Δευτερεύουσα ενασχόληση | | | | |
| Αγροτική | | | 14 | 41 |
| Κτηνοτροφική | | | 11 | 32 |
| Αγροτικές ή κτηνοτροφικές δραστηρ. | | | 27 | 82 |
| Επαφή με ζώα | | | | |
| Αιγοπρόβατα | Άμεση επαφή | | 16 | 47 |
| | Με χώρο εκτροφής αιγ/πρ. | | 17 | 50 |
| Σκυλιά | | | 15 | 44 |
| κουνέλια | | | 8 | 23 |
| κότες | | | 10 | 29 |
| Επαφή με αρθρόποδα | | | | |
| Κρότωναes | έκθεση | | 4 | 12 |
| | δήγμα | | 12 | 35 |
| Ψύλλους (πιθανά) | έκθεση | | | |
| | δήγμα | | 1 | 3 |

Πίνακας 8. ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

1.12 ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

ΠΡΟΔΡΟΜΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Πρόδρομα συμπτώματα πριν την εμφάνιση του πυρετού (σε 29 ασθενείς), παρουσίασαν 6 ασθενείς (20%). Η διάρκειά τους ήταν 2-5 ημέρες με διάμεση τιμή τις 3,5 ημέρες. Δύο ασθενείς παρουσίαζαν κακουχία, ένας αρθραλγίες, ένας κεφαλαλγία και αυχεναλγία, ένας κακουχία, κεφαλαλγία και ξηρό βήχα και ένας θωρακικό άλγος πλευριτικού τύπου.

ΠΥΡΕΤΟΣ

Εμφάνιση

Πυρετό εμφάνισαν 29 ασθενείς (85%).

Από τους 5 ασθενείς που δεν εμφάνισαν πυρετό, ο πρώτος είχε δήγμα κρότωνα αλλά δεν παρουσίασε συμπτώματα, ο δεύτερος είχε βλάβη ενοφθαλμισμού μετά από δείγμα κρότωνα *Rh. turanicus* θετικού για την *R. aeschlimannii* και ο οποίος έλαβε άμεσα δοξκυκλίνη πριν την εμφάνιση περαιτέρω συμπτωμάτων, ο τρίτος είχε επίσης βλάβη ενοφθαλμισμού και σύστοιχη λεμφαδενίτιδα μετά από δήγμα κρότωνα *R. turanicus* και έλαβε επίσης έγκαιρα δοξκυκλίνη, ο τέταρτος είχε μόνο εσχάρα και παρότι δεν ανέπτυξε άλλα συμπτώματα του χορηγήθηκε δοξκυκλίνη και ο πέμπτος ασθενής παρουσίαζε επίσης βλάβη ενοφθαλμισμού μετά από δείγμα κρότωνα και σύστοιχη λεμφαδενίτιδα και έλαβε έγκαιρα δοξκυκλίνη.

Τρόπος εισβολής

Η εισβολή του πυρετού ήταν αιφνίδια με κορύφωσή του μέσα στο ίδιο 24ωρο σε 18 ασθενείς (62%), προοδευτική σε 8 (27%), ενώ σε 3 (10%) δεν διευκρινίστηκε ο τρόπος εισβολής (δεν είχαν θερμομετρηθεί τις πρώτες ημέρες).

Ύψος πυρετού

Πυρετό <38°C παρουσίασαν 2 ασθενείς (7%)

38-39°C παρουσίασαν 10 ασθενείς (34%)

και >39°C παρουσίασαν 16 ασθενείς (55%)

Ένας ασθενής δεν είχε θερμομετρηθεί και μετά την εισαγωγή του ήταν απύρετος.

Ρίγος

Ο πυρετός συνοδευόταν με ρίγη σε 18 ασθενείς (62%).

Διάρκεια πριν την αγωγή

Η διάρκεια του πυρετού πριν την έναρξη δραστικής θεραπευτικής αγωγής κυμάνθηκε από 1 έως 18 ημέρες. Η διάμεση τιμή ήταν 4 ημέρες.

ΚΑΚΟΥΧΙΑ

Κακουχία εμφάνισαν 23/34 ασθενείς (68%).

ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ

Κεφαλαλγία παρουσίασαν 19/34 ασθενείς (56%). Ήταν μετωπιαία σε 7 ασθενείς (37%), γενικευμένη σε 7 ασθενείς (37%), αμφιβρεγματική σε 1 ασθενή (5%), ενώ δεν έχουμε πληροφορίες για 4 ασθενείς (21%). Η ένταση της ήταν ήπια σε 3 ασθενείς (16%), μέτρια σε 2 (10%), έντονη σε 12 (63%) και άγνωστο σε 2 (10%).

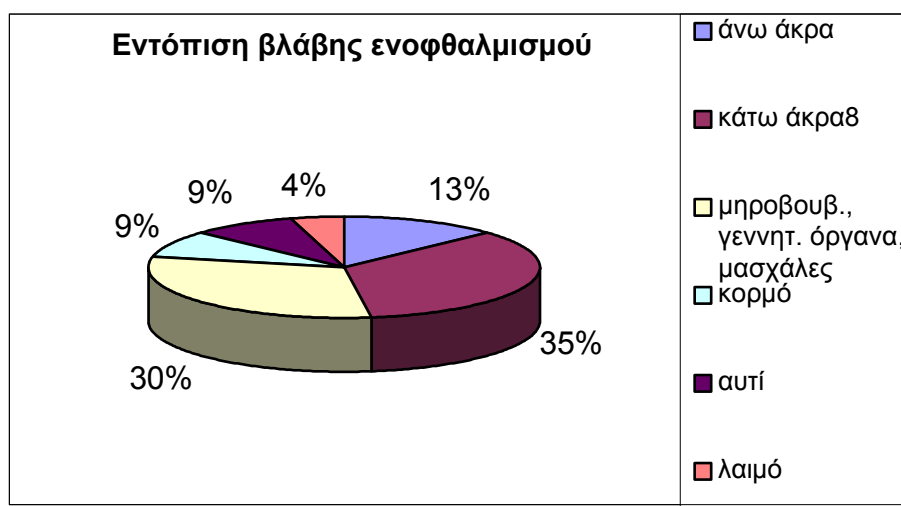
ΒΛΑΒΗ ΕΝΟΦΘΑΛΜΙΣΜΟΥ

Δερματική βλάβη στο σημείο δήγματος του αρθρόποδου παρουσίαζαν 23/34 ασθενείς (68%). Οι 22 ασθενείς είχαν μονήρη βλάβη ενώ 1 ασθενής παρουσίαζε 2 εσχάρες.

Εντόπιση

Η βλάβη εντοπίζονταν στα άνω άκρα σε 3/23 ασθενείς (13%), στα κάτω άκρα σε 8/23 (35%), στις μηροβουβωνικές περιοχές – εξωτερικά γεννητικά όργανα – μασχάλες σε 7/23 (30%), στον κορμό σε 2/23 (9%), στο αυτί σε 2 (9%) (εικόνα 44), στο λαιμό σε 1 (4%) (διάγραμμα 25).

Δηλαδή σχεδόν στο 1/3 των περιπτώσεων η εντόπισή της ήταν σε περιοχές του σώματος (βουβωνικές περιοχές, εξωτερικά γεννητικά όργανα και μασχάλες) που συχνά ξεφεύγουν της προσοχής κατά την κλινική εξέταση του ασθενούς.



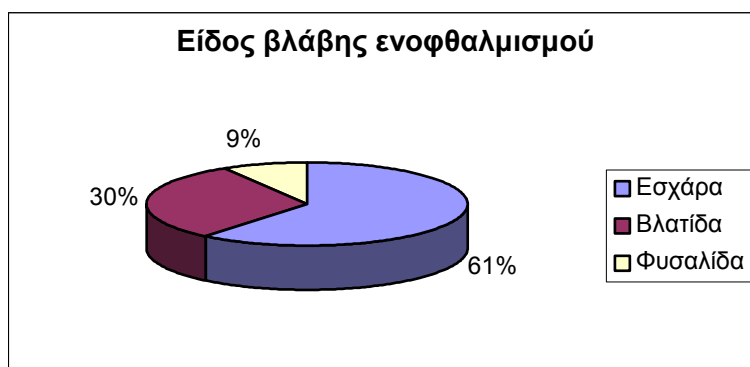
Διάγραμμα 25. Εντόπιση βλάβης ενοφθαλμισμού

Είδος βλάβης ενοφθαλμισμού

Νεκρωτική εσχάρα περιβαλλόμενη με περιοχή φλεγμονώδους διήθησης παρουσίασαν 14/23 ασθενείς (61%). Η εσχάρα είχε το τυπικό μελανό χρώμα (κλασική «Μαύρη Κηλίδα») στους 10/14 ασθενείς (71%). Σε 4/14 ασθενείς (29%) η εξέλκωση καλυπτόταν από καφέ εφελκίδα. Σε αυτούς τους ασθενείς η βλάβη ενοφθαλμισμού εντοπιζόταν σε περιοχές με μικρό πάχος υποδόριου ιστού όπως άκρο χέρι και άκρο πόδι.

Σε 7/23 ασθενείς (30%) η βλάβη ενοφθαλμισμού ήταν μια βλατίδα στην οποία διακρινόταν ένα κεντρικό σημείο του προηγμένου δήγματος.

Σε 2/23 (9%) ασθενείς διαπιστώθηκε φλεγμονώδης διήθηση του δέρματος που στο κέντρο της υπήρχε φυσαλίδα. Στον πρώτο ασθενή η φυσαλίδα διανοίχτηκε, το περιεχόμενό της στάλθηκε για κοινή καλλιέργεια και στην θέση της δημιουργήθηκε εξέλκωση με καφέ εφελκίδα. Στον δεύτερο ασθενή δεν γνωρίζουμε την εξέλιξη της φυσαλίδας. Και στους δύο αυτούς ασθενείς ο ορολογικός έλεγχος έδειξε ότι η υπεύθυνη ρικέτσια ήταν η *R. felis* (διάγραμμα 26).



Διάγραμμα 26. Είδος βλάβης ενοφθαλμισμού

Διάμετρος εσχάρας

Η διάμετρος της εσχάρας ήταν 2-7 mm με διάμεση τιμή τα 3 mm.

Διάμετρος διήθησης

Η διάμετρος της φλεγμονώδους διήθησης γύρω από την εσχάρα ήταν 3 – 80 mm, με διάμεση τιμή τα 15 mm.

Σε ένα ασθενή υπήρχε μια κεντρική εμβάθυνση χωρίς εξέγκωση (στο κέντρο της οποίας υπήρχε κρότωνα) που περιβαλλόταν από διήθηση έντονα εξέρυθρη διαμέτρου 20mm και περιφερικότερα από ελαφρά εξέρυθρη διήθηση διαμέτρου 80mm. Στον συγκεκριμένο ασθενή η υπεύθυνη ρικέτσια ήταν η *R. aeschlimannii*.

Ευαισθησία

Η βλάβη ενοφθαλμισμού ήταν ανώδυνη και χωρίς ευαισθησία στην ψηλάφηση στους 21 ασθενείς (91%), ήπια ευαίσθητη σε 1 ασθενή και ευαίσθητη σε 1 ασθενή.

Βλάβη ενοφθαλμισμού και είδος υπεύθυνης ρικέτσιας

Οι 5 ασθενείς με τεκμηριωμένη λοίμωξη από την *R. conorii* παρουσίαζαν όλοι δερματική βλάβη ενοφθαλμισμού. Οι 3/5 ασθενείς παρουσίαζαν την χαρακτηριστική μελανή νεκρωτική εσχάρα που περιβαλλόταν από ανώδυνη φλεγμονώδη άλω, σε ένα ασθενή στον οποίον η βλάβη εντοπιζόταν στην ραχιαία επιφάνεια του άκρου ποδός η εξέγκωση καλυπτόταν από καφέ εφελκίδα (εικόνα 42) και σε ένα ασθενή που επίσης η βλάβη εντοπιζόταν στο άκρο πόδι δεν υπήρχε εσχάρα αλλά μόνο βλατίδα.

Από τους 2 ασθενείς με λοίμωξη από την *R. mongolotimonae*, ο ένας παρουσίαζε τυπική εσχάρα (εικόνα 40), ενώ ο άλλος μόνο βλατίδα.

Ο ασθενής με λοίμωξη από την *Candidatus R. tselentii* παρουσίαζε 2 τυπικές εσχάρες στα κάτω άκρα (εικόνα 41).

Από τους 3 ασθενείς με λοίμωξη από την *R. felis*, ο ένας παρουσίαζε τυπική εσχάρα και οι δύο φυσαλίδα.

Ο ασθενής με λοίμωξη από την *R. aeschlimannii* είχε μόνο βλατίδα (εικόνα 43), πιθανώς λόγω πρώιμης χορήγησης δοξυκυκλίνης.

Ο ασθενής με λοίμωξη από την *R. massiliae* δεν είχε βλάβη ενοφθαλμισμού.

Εξέλιξη βλάβης ενοφθαλμισμού

4 ασθενείς ήταν σε θέση να περιγράψουν με ακρίβεια την εικόνα της βλάβης ενοφθαλμισμού κατά την εμφάνισή της και την εξέλιξή της.

Ο ένας από αυτούς τους ασθενείς είχε λοίμωξη από την *R. felis*. Ανέφερε ότι αρχικά παρουσίασε βλατίδα που 5 ημέρες αργότερα παρουσίασε στο κέντρο της μελανή εσχάρα.

Οι υπόλοιποι 3 ασθενείς παρουσίασαν επίσης αρχικά βλατίδα που εμφάνισε κεντρική εσχάρα σε μικρότερο διάστημα, 2-3 ημέρες.

Διαπιστώσαμε από 2 ασθενείς που προσήλθαν έγκαιρα και παρασιτούνταν ακόμα από τους κρότωνες, ότι το κέντρο της βλάβης ενοφθαλμισμού είναι το σημείο ακριβώς του δήγματος του κρότωνα και ότι αρχικά παρουσιάζεται μια μικρή εμβάθυνση στο κέντρο φλεγμονώδους διήθησης με διάμετρο αντίστοιχη με αυτήν που εμφάνιζαν οι εσχάρες (εικόνα 45).



Εικόνα 40. Εσχάρα (μαύρη κηλίδα – tache noire) αριστερού μηρού σε Κηλιδώδη Πυρετό από *R. sibirica mongolotimonae*



Εικόνα 41. Εσχάρα σε ασθενή με λοίμωξη από την *Candidatus R. tselentii*.



Εικόνα 42. Βλάβη ενοφθαλμισμού με μικρή καφέ εφελκίδα σε ασθενή με Μεσογειακό Κηλιδώδη Πυρετό (*R. conorii*).



Εικόνα 43. Βλάβη ενοφθαλμισμού σε ρικετσίωση από την *R. aeschlimannii*



Εικόνα 44. Δήγμα κρότωνα *Rhipicephalus turanicus* στο περύγιου του αυτιού ασθενούς – φλεγμονώδης διήθηση περυγίου



Εικόνα 45. Δήγμα κρότωνα *Rhipicephalus turanicus* στο θωρακικό τοίχωμα ασθενούς – αρχόμενη βλάβη ενοφθαλμισμού.

ΕΞΑΝΘΗΜΑ

Εξάνθημα εμφάνισαν 21/34 ασθενείς (62%). Ήταν κηλιδοβλατιδώδες σε όλους τους ασθενείς (εικόνα 48), όμως κατά την εξέλιξή του παρουσιάστηκαν πετέχειες στο κέντρο ορισμένων στοιχείων του εξανθήματος σε 10/21 ασθενείς (48%) που ήταν δυσδιάκριτες.

Μικρές φυσαλίδες παρατηρήθηκαν στο κέντρο ορισμένων στοιχείων του εξανθήματος με διαυγές ή ελαφρά θολερό περιεχόμενο σε 5/21 ασθενείς (24%). Ένας ασθενής (No 6) είχε λοίμωξη από την *R. felis*, δύο ασθενείς (No 8 και No 15) από την *R. conorii* (εικόνα 46), ένας (No 10) από την *R. sibirica mongolotimonae* (εικόνα 49) και σε ένα ασθενή (No 30) στον οποίο το φυσαλιδώδες στοιχείο ήταν πιο εκσεσημασμένο και ο οποίος απεβίωσε, δεν εξακριβώθηκε η υπεύθυνη ρικέτσια (εικόνα 47).

Κανένας ασθενής δεν ανέφερε κνησμό.



Εικόνα 46. Βλατιδοφουσαλιδώδη στοιχεία εξανθήματος που έχουν ραγεί σε ασθενή με Μεσογειακό Κηλιδώδη Πυρετό

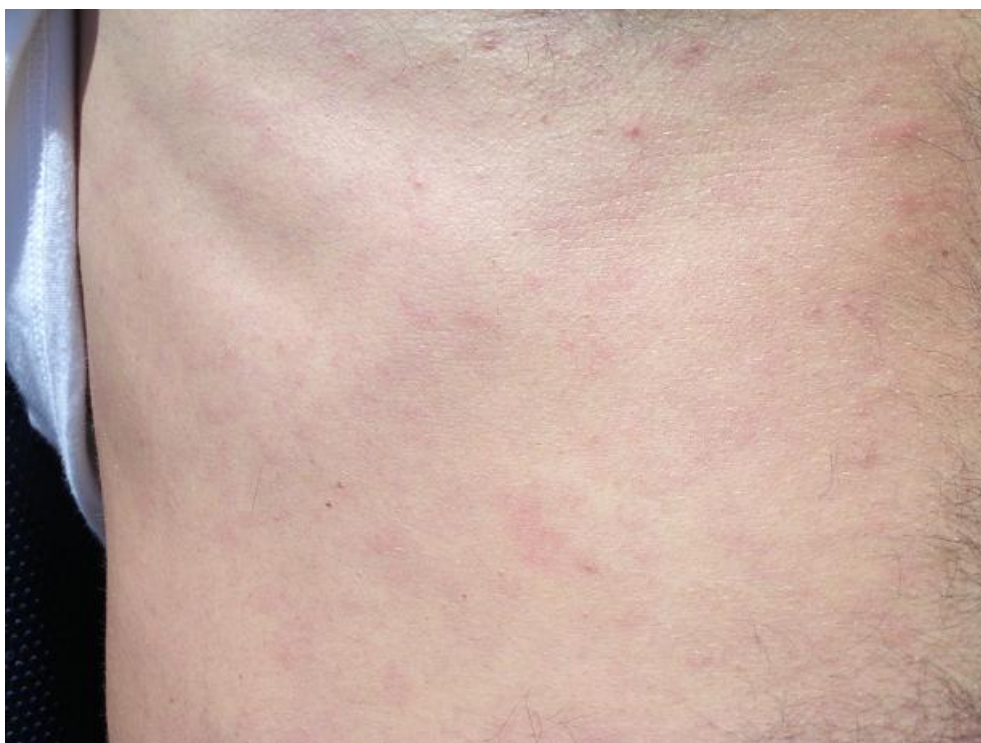


Εικόνα 47. Βλατιδοφουσαλιδώδη στοιχεία σε ασθενή με Κηλιδώδη Πυρετό.

ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΟΣ

Ο αριθμός των στοιχείων του εξανθήματος ποικίλει, από λιγότερα από 10 έως εκατοντάδες, σε μερικές δε περιπτώσεις το εξάνθημα κατά την εξέλιξή του έγινε συρρέον.

Ιδιαίτερα αραιό εξάνθημα που εύκολα θα μπορούσε να ξεφύγει της προσοχής εμφάνισαν 10/21 ασθενείς (47%). Από αυτούς η υπεύθυνη ρικέτσια ήταν η *R. felis* στους 2/10 ασθενείς (20%), η *R. sibirica mongolotimonae* (εικόνα 49) στους 2/10 ασθενείς (20%), η *R. conorii* στους 2/10 ασθενείς (20%), η *Candidatus R. tselentii* στον 1/10 ασθενή (10%), ενώ σε 3/10 ασθενείς (30%) με κηλιδώδη πυρετό δεν εξακριβώθηκε η υπεύθυνη ρικέτσια. Δηλαδή τουλάχιστον στις μισές περιπτώσεις όπου το εξάνθημα ήταν πολύ αραιό, οι ασθενείς παρουσίαζαν κάποια από τις αναδυόμενες ρικετσιώσεις.



Εικόνα 48. Τυπικό κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα σε ασθενή με κηλιδώδη πυρετό.



Εικόνα 49. Αραιό κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα με λίγα φυσαλιδώδη στοιχεία σε ασθενή με λοίμωξη από *R. sibirica mongolotimonae*.

ΔΙΑΜΕΤΡΟΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

Η διάμετρος των στοιχείων του κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος κυμαινόταν από 1 έως 25 mm. Συνήθως ήταν 2 έως 10 mm.

ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΟΣ

Από τους ασθενείς με εξάνθημα, αυτό κατανέμονταν στον κορμό σε 20/21 ασθενείς (95%), στα άκρα σε 19/21 (90%), στις παλάμες ή/και στα πέλματα σε 12/21 (57%), στο πρόσωπο σε 3/21 ασθενείς (14%). Η παρουσία εξανθήματος στις παλάμες και πέλματα επηρεαζόταν από το πάχος της επιδερμίδας (υπερκεράτωση) ως αποτέλεσμα χειρωνακτικής εργασίας.

Σε 2/21 ασθενείς (9%) ήταν γενικευμένο, σε 2/21 ασθενείς (9%) ήταν μόνο στον κορμό, σε 1/21 ασθενή εντοπιζόταν μόνο στο πρόσωπο και στα άκρα και σε 17/21 (81%) στον κορμό και στα άκρα.

Στους 2 ασθενείς με λοίμωξη από την *R. sibirica mongolotimonae* το εξάνθημα αφορούσε τον κορμό και τα άκρα με συμμετοχή των παλαμών και των πελμάτων.

Από τους 5 ασθενείς με λοίμωξη από την *R. conorii* στον 1 το εξάνθημα ήταν γενικευμένο, στους 3 υπήρχε στον κορμό και στα άκρα, στους 3 υπήρχε στα πέλματα και στις παλάμες, ενώ στον 1 ασθενή υπήρχε μόνο στον κορμό.

Από τους 3 ασθενείς με λοίμωξη από την *R. felis*, ο ένας παρουσίαζε εξάνθημα στον κορμό και στα άκρα με συμμετοχή παλαμών και πελμάτων, ο δεύτερος εξάνθημα μόνο στο πρόσωπο και στα άκρα, ενώ ο τρίτος δεν είχε εξάνθημα.

Ο ασθενής με λοίμωξη από την *Candidatus R. tselentii* είχε εξάνθημα στον κορμό και στα άκρα, χωρίς συμμετοχή παλαμών και πελμάτων.

Ο ασθενής με λοίμωξη από την *R. massilae* δεν είχε εξάνθημα.

Ο ασθενής με λοίμωξη από την *R. aeschlimannii* δεν είχε εξάνθημα πιθανώς λόγω πρώιμης χορήγησης δοξυκυκλίνης.

ΤΡΟΠΟΣ ΕΠΕΚΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΟΣ

Ο τρόπος επέκτασης του εξανθήματος ήταν ποικίλος. Μπορούσε να είναι κεντρομόλος, φυγόκεντρος, να επεκτείνεται από πάνω προς τα κάτω ή να εμφανίζεται συγχρόνως στον κορμό και τα άκρα. Αυτό δεν βοηθά στην διαφορική διάγνωση των κηλιδωδών πυρετών από άλλα εμπύρετα εξανθηματικά νοσήματα.

ΥΠΕΡΑΙΜΙΑ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΩΝ

Υπεραιμία επιπεφυκότων

Υπεραιμία επιπεφυκότων εμφάνισαν 16/34 ασθενείς (47%). Σε 4/34 ασθενείς (12%) δεν σημειώθηκε η τυχόν παρουσία της. Σχεδόν σε όλους τους ασθενείς ήταν ήπια και σε πολλούς ήταν εμφανής κυρίως στον βλεφαρικό επιπεφυκότα. Μόνο σε ένα ασθενή ήταν ιδιαίτερα έκδηλη. Σε κανένα δεν συνοδευόταν από έκκριση, κνησμό ή αίσθημα ξένου σώματος.

Συνυπήρχε με εξάνθημα στους 13/34 ασθενείς, ενώ σε 3/34 υπήρχε μόνο υπεραιμία επιπεφυκότων χωρίς εξάνθημα.

Υπεραιμία μαλθακής υπερώας

Ένα κλινικό σημείο που διαπιστώθηκε στους ασθενείς ήταν μια διάχυτη ερυθρότητα της μαλθακής υπερώας που δημιουργούσε έντονη αντίθεση με την ωχρότητα της σκληρής υπερώας και συνοδευόταν από την παρουσία διατεταμένων μικρών αγγείων. Το παραπάνω κλινικό σημείο αποδείχθηκε χρήσιμο διαγνωστικά ιδίως στις περιπτώσεις που το εξάνθημα ήταν ιδιαίτερα αραιό. Η παρουσία της χαρακτηριστικής υπεραιμίας της μαλθακής υπερώας σε ασθενείς με εμπύρετο νόσημα έστρεφε την προσοχή στην αναζήτηση έστω και λίγων στοιχείων εξανθήματος. Υπήρχαν δε ορισμένες περιπτώσεις χωρίς εξάνθημα που η κλινική διάγνωση υποστηρίχτηκε από την υπεραιμία της μαλθακής υπερώας και αναζητήθηκε ακολούθως η εργαστηριακή επιβεβαίωση.

Διέφερε από το ενάνθημα που παρατηρείται σε ορισμένα εξανθηματικά νοσήματα με διακριτές υπεραιμικές κηλίδες (όπως στην ιλαρά).

Υπεραιμία μαλθακής υπερώας παρουσίαζαν 19/34 ασθενείς (56%), ενώ σε 6/34 ασθενείς (18%) δεν ελέγχθηκε η παρουσία της. Συνυπήρχε με εξάνθημα στους 16/34 ασθενείς, ενώ 3/34 ασθενείς παρουσίαζαν μόνο υπεραιμία της μαλθακής υπερώας, χωρίς εξάνθημα.

Υπεραιμία της μαλθακής υπερώας χωρίς υπεραιμία των επιπεφυκότων υπήρχε σε 5/34 ασθενείς.

Μόνο ένας ασθενής παρουσίαζε εξάνθημα χωρίς την σύγχρονη παρουσία τουλάχιστον ενός εκ των δύο, υπεραιμίας επιπεφυκότων ή υπεραιμίας μαλθακής υπερώας. Αντίστροφα 5/34 ασθενείς χωρίς εξάνθημα εμφάνιζαν υπεραιμία είτε των επιπεφυκότων είτε της μαλθακής υπερώας.

ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΤΙΔΑ

Λεμφαδενίτιδα παρουσίασαν 20/34 ασθενείς (59%).

24/34 ασθενείς είτε παρουσίαζαν βλάβη ενοφθαλμισμού είτε ήταν γνωστή η θέση του δήγματος κρότωνα. Από αυτούς σύστοιχη λεμφαδενίτιδα παρουσίαζαν οι 14/24 (58%).

Η διάμετρος των λεμφαδένων ήταν 0,5-5 cm και η διάμεση τιμή της διαμέτρου ήταν 1 cm, δηλαδή στα όρια για να χαρακτηριστεί παθολογική, όμως μειώθηκε σύντομα μετά την έναρξη δραστικής θεραπευτικής αγωγής γεγονός που αποτελεί ένδειξη ότι η αύξηση της διαμέτρου τους σχετιζόταν με την ρικετσίωση. Σε 7/20 ασθενείς με λεμφαδενίτιδα (35%) το μέγεθος των λεμφαδένων ήταν μεγαλύτερο του 1,5 cm.

Οι λεμφαδένες ήταν χωρίς ευαισθησία στην ψηλάφηση σε 9/20 ασθενείς (45%), με ήπια ευαισθησία σε 7/20 (35%), με μέτρια ευαισθησία σε 1/20 (5%), και άγνωστο σε 3 ασθενείς.

Από τους 5 ασθενείς με τεκμηριωμένη λοίμωξη από *R. conorii*, όλοι παρουσίαζαν σύστοιχη λεμφαδενίτιδα με μέσο μέγεθος λεμφαδένων το 1cm, εκτός από 1 ασθενή που παρουσίαζε 3 βουβωνικούς λεμφαδένες, ο μεγαλύτερος διαμέτρου 5cm. Σε αυτόν τον ασθενή έγινε υπερηχογράφημα των λεμφαδένων που έδειξε την παρουσία περιοχών τήξης στον μεγαλύτερο λεμφαδένα. Λόγω του ότι ο συγκεκριμένος ασθενής είχε τετραπλασιάσει τον τίτλο των IgG αντισωμάτων έναντι της *Bartonella henselae*, η αρχική διάγνωση ήταν της νόσου εξ ονύχων γαλής.

Οι δύο ασθενείς με λοίμωξη από *R. sibirica mongolotimonae*, οι δύο από τους τρεις ασθενείς με *R. felis* και ο ασθενής με την *Candidatus R. tselentii* παρουσίαζαν επίσης σύστοιχη λεμφαδενίτιδα με διάμετρο λεμφαδένων 1-1,5 cm.

Σε ασθενή με τυπική κλινική εικόνα Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού (ασθενής Νο 1) στον οποίο δεν είχε γίνει μοριακός έλεγχος ή κυτταροκαλλιέργεια για την τεκμηρίωση της υπεύθυνης ρικέτσιας, διαπιστώθηκε σύστοιχη μασχαλιαία λεμφαδενίτιδα διαμέτρου 4,5cm με ήπια ευαισθησία κατά τις πρώτες ημέρες της νόσου. Υποχώρησε πλήρως 14 ημέρες μετά την έναρξη δοξυκυκλίνης.

ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΤΙΔΑ

Λεμφαγγειίτιδα από το σημείο της βλάβης ενοφθαλμισμού έως τους σύστοιχους λεμφαδένες δεν διαπιστώθηκε σε κανένα ασθενή, ούτε στους 2 ασθενείς με λοίμωξη από την *R. sibirica mongolotimonae*. Παρατηρήσαμε όμως λεμφαγγειίτιδα σε ένα ασθενή με δήγμα κρότωνα, βλάβη ενοφθαλμισμού και σύστοιχη μασχαλιαία λεμφαδενίτιδα, ο οποίος έλαβε άμεσα δοξυκυκλίνη και δεν ανέπτυξε περαιτέρω συμπτώματα ούτε διαγνωστικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι της *R. conorii*, παρά μόνο χαμηλούς τίτλους IgM αντισωμάτων.

ΗΠΑΤΟΜΕΓΑΛΙΑ

Ηπατομεγαλία παρουσίαζαν 9 ασθενείς (26%). Εξ αυτών ένας ασθενής έπασχε από χρόνια ηπατίτιδα C και ένας δεύτερος είχε πρόβλημα αλκοολισμού και δεν γνωρίζουμε αν η ηπατομεγαλία προϋπήρχε.

Η διάγνωση έγινε κλινικά στους 22 ασθενείς και με απεικονιστικές μεθόδους στους υπόλοιπους.

ΣΠΛΗΝΟΜΕΓΑΛΙΑ

Σπληνομεγαλία παρουσίαζαν 5 ασθενείς (15%). Οι 2 ασθενείς με προϋπάρχον ηπατικό νόσημα παρουσίαζαν επίσης και σπληνομεγαλία, η οποία υποχώρησε κατά την ανάρρωση.

ΜΥΑΛΓΙΕΣ, ΑΡΘΡΑΛΓΙΕΣ

Μυαλγίες παρουσίαζαν 16/34 ασθενείς (47%). Οι συχνότερες θέσεις εντόπισης ήταν η οσφυϊκή χώρα και οι μηροί. 9/16 ασθενείς με μυαλγίες (56%) παρουσίαζαν αυξημένες τιμές CRP, είχαν δηλαδή ενδείξεις μυοσίτιδας (26% επί του συνόλου των ασθενών). Αρθραλγίες παρουσίαζαν 10/34 ασθενείς (29%). Η συχνότερη εντόπιση ήταν στα γόνατα (7 ασθενείς). Άλλες εντοπίσεις ήταν στους αγκώνες (3 ασθενείς), πηχεοκαρπικές αρθρώσεις (4 ασθενείς), ποδοκνημικές (2 ασθενείς), περιφερικές αρθρώσεις άκρων (2 ασθενείς), ώμων (1 ασθενής) και γενικευμένες (1 ασθενής).

Αρθρίτιδα παρουσίαζε 1 ασθενής. 7 ασθενείς παρουσίαζαν συγχρόνως αρθραλγίες και μυαλγίες.

ΚΑΤΩΤΕΡΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Βήχας

Βήχα παρουσίαζαν 10/34 ασθενείς (29%) που ήταν παραγωγικός σε 3/34 ασθενείς (9%).

Πλευριτικό άλγος

Θωρακικό άλγος πλευριτικού τύπου παρουσίαζαν 2/34 ασθενείς (6%), οι οποίοι είχαν πνευμονία.

Ακρόαση θώρακα

Στην ακρόαση θώρακα φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα είχαν 19/34 ασθενείς (56%), κλινικές και ακτινολογικές ενδείξεις συμφόρησης των πνευμόνων 2 ασθενείς (6%), εντοπισμένους μη μουσικούς ρόγχους 5 ασθενείς (15%) εκ των οποίων οι 4 παρουσίαζαν πύκνωση στην ακτινογραφία θώρακος, μουσικούς ρόγχους 7 ασθενείς (20%) εκ των οποίων οι δύο είχαν πύκνωση και 1 ασθενής παρουσίαζε πλευριτική τριβή αποτέλεσμα πνευμονίας.

Σε ένα ασθενή τα ευρήματα της ακρόασης του θώρακα δεν μπορούσαν να αξιολογηθούν λόγω χρόνιου νοσήματος των πνευμόνων (ίνωση και αποτιτανώσεις υπεζωκότα λόγω παλαιάς φυματίωσης).

Ακτινογραφία θώρακος

Η ακτινογραφία θώρακος έδειξε εντοπισμένη πύκνωση (βρογχοπνευμονία) σε 8 ασθενείς (23%) (εικόνα 50, 51)), αμφοτερόπλευρα διάμεσα στοιχεία σε 1 ασθενή (3%) και συμφόρηση βάσεων σε 2 ασθενείς (6%).

Από τους 10 ασθενείς με βήχα οι 5 (50%) παρουσίαζαν μουσικούς ρόγχους και οι 2 (20%) εντοπισμένους μη μουσικούς ρόγχους, ενώ από τους 23 ασθενείς χωρίς βήχα παρουσίαζαν εντοπισμένους μη μουσικούς ρόγχους οι 3, μη μουσικούς ρόγχους βάσεων οι 3 και μουσικούς ρόγχους οι 2.

Συνολικά 20 ασθενείς (59%) είχαν κλινικές ή ακτινολογικές ενδείξεις συμμετοχής του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος.



Εικόνα 50. Ακτινογραφία θώρακα F ασθενούς



Εικόνα 51. Ακτινογραφία θώρακα P του ίδιου ασθενούς

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Καρδιακή συχνότητα

Από τους 29 ασθενείς με πυρετό, σχετική βραδυκαρδία συγκριτικά με το ύψος του πυρετού παρουσίαζαν 28/29 ασθενείς (96%), ενώ σε ένα ασθενή είναι άγνωστο.

Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα

Διαταραχές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα που δεν προϋπήρχαν παρουσίασαν 11 ασθενείς από τους 30 στους οποίους έγινε ΗΚΓ (36%). (Οι 4 στους οποίους δεν έγινε, δεν παρουσίαζαν πυρετό).

Διαταραχές ρυθμού παρουσίασαν 3 ασθενείς (ο ένας στεφανιαίο ρυθμό και οι δύο επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής (εικόνα 52)), έκτακτες κοιλιακές συστολές 2 ασθενείς, έκτακτες υπερκοιλιακές συστολές 2 ασθενείς, διαταραχές αναπόλωσης 5 ασθενείς (αρνητικά T).

Μυοκαρδίτιδα ή περικαρδίτιδα δεν παρατηρήθηκε σε κανένα από τους ασθενείς που μελετήθηκαν, περικαρδίτιδα όμως ως μόνο κλινικό σύμπτωμα είχαν 3 ασθενείς από αυτούς που δεν περιλαμβάνονται στην μελέτη λόγω του ότι οι κλινικές πληροφορίες δεν ήταν επαρκείς.

Ένας ασθενής παρουσίασε κυκλοφορική καταπληξία που αντιμετωπίστηκε με χορήγηση υγρών και ινοτρόπων.



Εικόνα 52. Επεισόδιο κοιλιακής μαρμαρυγής και διαταραχές αναπόλωσης στην AVL σε ασθενή με κηλιδώδη πυρετό από *R. sibirica mongolotimonae*.

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Κλινικές εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό σύστημα παρουσίασαν 4/34 ασθενείς (12%).

Επιγαστραλγία ανέφεραν 2 ασθενείς, εμέτους 3 ασθενείς και διάρροιες 1 ασθενής.

ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Δύο ασθενείς (6%) παρουσίασαν επεισόδιο διανοητικής σύγχυσης μικρής διάρκειας που δεν επαναλήφθηκε και δεν συνοδεύονταν από άλλα νευρολογικά συμπτώματα.

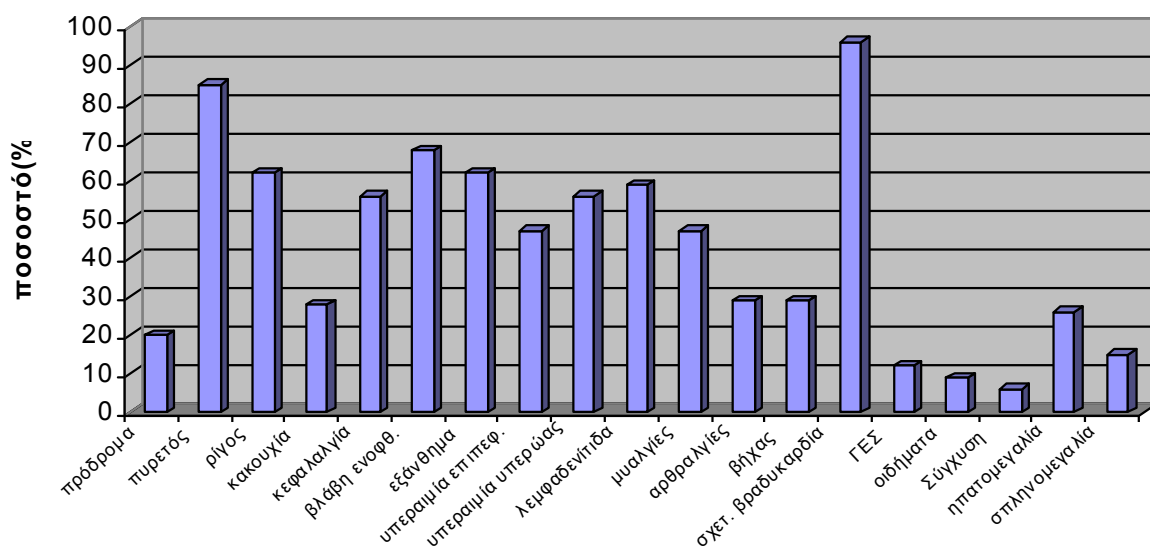
Ένας ασθενής παρουσίασε δυσμετρία.

ΟΙΔΗΜΑΤΑ

Οιδήματα σφυρών παρουσίασαν 3 ασθενείς (9%) που δεν ήταν καρδιακής αιτιολογίας.

ΆΛΛΑ

Δύο ασθενείς ανέφεραν φωτοφοβία.



Διάγραμμα 27. Συμπτώματα ασθενών συγκεντρωτικά

1.13 ΧΡΟΝΙΚΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ

Χρόνος επώασης

Ο χρόνος επώασης δεν μπορεί να εκτιμηθεί με ακρίβεια γιατί δεν μπορούμε να είμαστε βέβαιοι για την χρονική στιγμή που έλαβε χώρα το δήγμα του αρθρόποδου (κρότωνα κατά κανόνα και σε μια περίπτωση πιθανά ψύλλου).

Εκτίμηση για τον χρόνο επώασης γίνεται από την στιγμή που ο κρότωνα έγινε αντιληπτός ή από την στιγμή που πιθανολογείται η έκθεση σε περιβάλλον με κρότωνα.

Ο χρόνος από την στιγμή διαπίστωσης του κρότωνα έως την στιγμή που παρατηρήθηκε η βλάβη ενοφθαλμισμού ήταν 0-5 ημέρες.

Βλατίδα – εσχάρα

Ο χρόνος εξέλιξης της αρχικής βλατίδας στο σημείο ενοφθαλμισμού σε εσχάρα εκτιμήθηκε σε 4 ασθενείς και ήταν 2-5 ημέρες

Βλατίδα – πυρετός

Ο χρόνος που μεσολάβησε από την εμφάνιση της βλατίδας έως την εμφάνιση του πυρετού εκτιμήθηκε σε 10 ασθενείς και ήταν 1-10 ημέρες (διάμεση τιμή 5 ημέρες).

Πυρετός – εξάνθημα

Ο χρόνος από την έναρξη του πυρετού έως την εμφάνιση του εξανθήματος εκτιμήθηκε σε 14 ασθενείς και ήταν 1-6 ημέρες (διάμεση τιμή 4 ημέρες).

1.15 ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

Ανοσοανεπάρκεια λόγω χρόνιων νοσημάτων παρουσίαζαν 11/34 ασθενείς (32%). Τέτοια χρόνια νοσήματα ήταν ο σακχαρώδης διαβήτης, η κίρρωση ήπατος, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, αυτοάνοσα νοσήματα, η χρόνια λήψη κορτικοειδών και τα κακοήθη νοσήματα.

1.16 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αντιβιοτικά πριν την εισαγωγή τους είχαν χορηγηθεί σε 11 ασθενείς (32%). Εξ αυτών είχαν λάβει δοξυκυκλίνη οι 5 (διάρκεια προηγηθείσας χορήγησης 12 ώρες έως 8 ημέρες), κλαριθρομυκίνη οι 3 και β-λακταμικό αντιβιοτικό οι 3.

Σε 20 ασθενείς με πυρετό δεν είχε προηγηθεί η χορήγηση κάποιου αντιβιοτικού, με διάρκεια πυρετού 1-13 ημέρες (διάμεση τιμή 3 ημέρες).

Σε 2 ασθενείς το εξάνθημα θεωρήθηκε αλλεργικής αιτιολογίας και τους χορηγήθηκε διαδοχικά μεγάλος αριθμός μη δραστικών αντιβιοτικών. Έτσι ο ένας ασθενής (Σητεία) έλαβε για πρώτη φορά δοξυκυκλίνη την 10^η ημέρα μετά την έναρξη του πυρετού και ενώ είχε εμφανίσει ήδη οξεία νεφρική ανεπάρκεια από την οποία και κατέληξε και ο δεύτερος ασθενής (Αγ. Νικόλαος) έλαβε για πρώτη φορά δοξυκυκλίνη την 18^η ημέρα του πυρετού. Στον δεύτερο ασθενή είχε γίνει πλήθος εργαστηριακών εξετάσεων στα πλαίσια διερεύνησης πυρετού αγνώστου αιτιολογίας.

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε 28 ασθενείς χορηγήθηκε αμέσως μετά την εισαγωγή δοξυκυκλίνη σε δόση 100mg ανά 12ωρο για 7-10 ημέρες. Σε ένα ασθενή διεκόπη η δοξυκυκλίνη μετά από 2 ημέρες και συνέχισε αγωγή με κλαριθρομυκίνη. Σε 4 ασθενείς συγχορηγήθηκε μαζί με την δοξυκυκλίνη ένα β-λακταμικό αντιβιοτικό λόγω παρουσίας πνευμονίας. Σε ένα

ασθενή με λεμφαδενίτιδα συγχορηγήθηκε κλινδαμυκίνη και σε ένα ασθενή συγχορηγήθηκε κινολόνη.

Σε δύο ασθενείς συγχορηγήθηκε κλαριθρομυκίνη και β-λακταμικό αντιβιοτικό γιατί παρουσίαζαν πνευμονία χωρίς εξάνθημα ή βλάβη ενοφθαλμισμού και αντιμετώπιστηκαν ως εξωνοσοκομειακή πνευμονία. Ένας δεν έλαβε αγωγή λόγω ασυμπτωματικής λοίμωξης, σε ένα είναι άγνωστη η αγωγή που έλαβε και σε δύο χορηγήθηκε αρχικά μεγάλος αριθμός μη δραστικών αντιβιοτικών.

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΥΡΕΤΟΥ

Η διάρκεια του πυρετού μετά την χορήγηση δραστικής αντιβιοτικής αγωγής (δοξυκυκλίνης ή κλαριθρομυκίνης) ήταν 1-4 ημέρες με διάμεση τιμή τις 3 ημέρες. Μόνο 1 ασθενής παρουσίασε πυρετό για 4 ημέρες. Αυτός ο ασθενής είχε λάβει εξωνοσοκομειακά για 1 ημέρα κλαριθρομυκίνη και ακολούθως στο νοσοκομείο δοξυκυκλίνη.

Κανένας ασθενής δεν υποτροπίασε μετά το πέρας της αγωγής.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ένας ασθενής εμφάνισε εξάνθημα φωτοευαισθησίας μετά από χορήγηση δοξυκυκλίνης. Καμία άλλη παρενέργεια δεν παρουσιάστηκε σε αυτούς που έλαβαν δοξυκυκλίνη.

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΛΛΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ

Μετά την έναρξη δραστικής αντιβιοτικής αγωγής, η διάρκεια των διαφόρων κλινικών χαρακτηριστικών των κηλιδωδών πυρετών ήταν η ακόλουθη:

Μυαλγίες Διάρκεια 1-4 ημέρες

Εξάνθημα Διάρκεια 2-5 ημέρες. Διάμεση τιμή 5 ημέρες. Στο εξάνθημα αρχικά υποχωρούσε το βλατιδώδες στοιχείο και ακολούθως το κηλιδώδες.

Υπεραιμία μαλθακής υπερώας Διάρκεια 2-4 ημέρες. Διάμεση τιμή 3 ημέρες.

Υπεραιμία επιπεφυκότων Διάρκεια 2-4 ημέρες. Διάμεση τιμή 2,5 ημέρες.

1.17 ΕΠΠΛΟΚΕΣ

Οι συχνότερες επιπλοκές ήταν η πνευμονία (23%) και η απορύθμιση σακχαρώδους διαβήτη (18%).

Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας παρουσιάστηκε σε 4 ασθενείς (12%) και ήταν παροδική στους 3 ενώ ο τέταρτος χρειάστηκε εξωνεφρική κάθαρση.

Ένας ασθενής παρουσίασε δυσμετρία, ένας ηπατίτιδα και ένας αρθρίτιδα ώμου.

1/48 ασθενής (4%) απεβίωσε. Είχε χαρακτηριστεί ως πιθανό κρούσμα.

Πρέπει επίσης να αναφέρουμε ότι από τους 12 ασθενείς που δεν συμπεριλάβαμε στην μελέτη λόγω μη επαρκών κλινικών και επιδημιολογικών πληροφοριών, οι 3 παρουσίαζαν περικαρδίτιδα ως μόνη κλινική εκδήλωση.

1.18 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

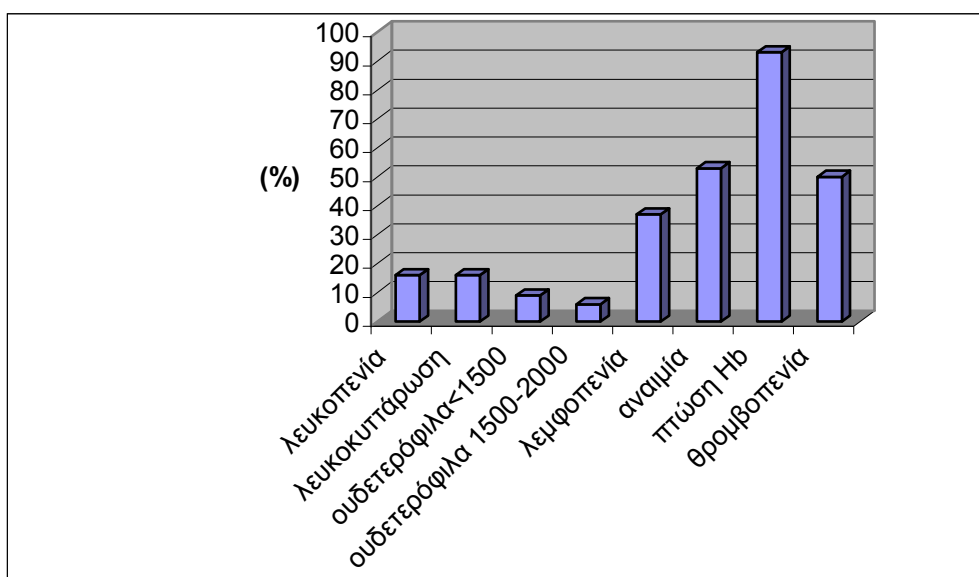
Γενική αίματος διενεργήθηκε σε 32 ασθενείς.

Κατά την οξεία φάση της νόσου παρουσίασαν:

| | Αριθμός ασθενών | Ποσοστό (%) |
|----------------------------|-----------------|-------------|
| Λευκοπενία (<4000/μL) | 5 | 16 |
| Λευκοκυττάρωση (>11000/μL) | 5 | 16 |
| Ουδετερόφιλα < 1500/μl | 3 | 9 |
| Ουδετερόφιλα 1500-2000/μL | 2 | 6 |
| Λεμφοπενία (<1000/μL) | 12 | 37 |
| Λεμφοκυττάρωση (> 4000/μL) | 1 | 3 |
| Αναιμία | 17 | 53 |
| Πτώση Hb > 0,5 g/dL | 28 | 93 |
| Θρομβοπενία (<150000/μL) | 16 | 50 |

Πίνακας 9. Ευρήματα από γενική αίματος

Τα συχνότερα ευρήματα από τον αιματολογικό έλεγχο ήταν η αναιμία (53%) και η θρομβοπενία (50%). Όμως πτώση Hb \geq 0,5 g/dl παρουσιάστηκε στους 28 από τους 30 ασθενείς στους οποίους ελήφθησαν 2 δείγματα αίματος (93%), έστω και αν η πτώση δεν ήταν σε τέτοιο βαθμό που να χαρακτηριστεί αναιμία. Το εύρος της πτώσης της αιμοσφαιρίνης (Hb) ήταν 0,5-2,8 g/dL με διάμεση τιμή τα 1,3 g/dL. Τρίτο συχνότερο εύρημα ήταν η λεμφοπενία (37%) και ακολουθούσαν η λευκοπενία (16%) και η λευκοκυττάρωση (16%). Τιμές ουδετερόφιλων < 1500/μL παρουσιάστηκαν στο 9% των ασθενών (διάγραμμα 28).



Διάγραμμα 28. Αποτελέσματα γενικής αίματος

ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΚΑΘΙΖΗΣΗΣ ΕΡΥΘΡΩΝ, CRP

ΤΚΕ: Αυξημένες τιμές παρουσίασαν 27/31 ασθενείς (87%)

CRP: Αυξημένες τιμές παρουσίασαν 30/30 >> (100%)

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Βιοχημικός έλεγχος έγινε σε 32 ασθενείς με τα ακόλουθα αποτελέσματα:

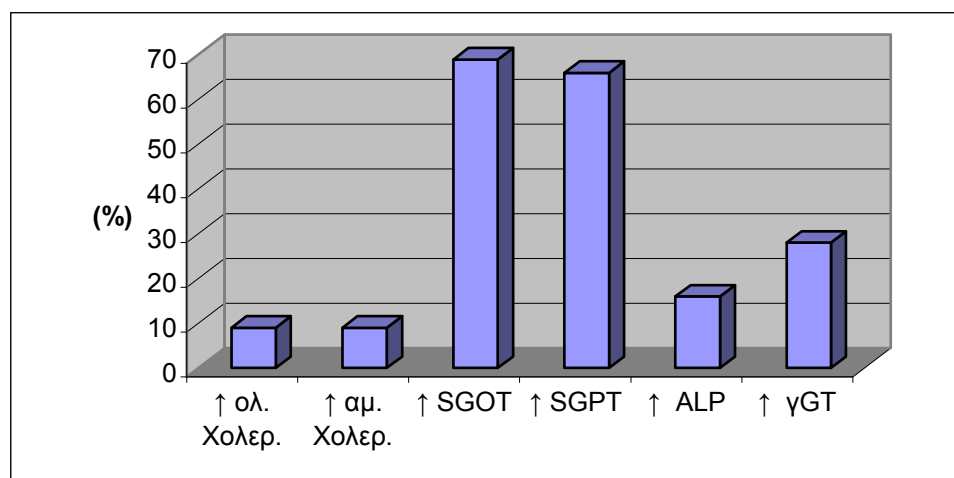
| | Αριθμός ασθενών | Ποσοστό (%) |
|--------------------------|-----------------|-------------|
| Αυξημένη ουρία | 14 | 44 |
| Αυξημένη κρεατινίνη | 5 | 17 |
| Υπονατριαιμία | 9 | 28 |
| Υποαλβουμιναιμία | 8 | 25 |
| Αυξημένη ολ. Χολερυθρίνη | 3 | 9 |
| Αυξημένη αμ. Χολερυθρίνη | 3 | 9 |
| Αυξημένη SGOT | 22 | 69 |
| Αυξημένη SGPT | 21 | 66 |
| Αυξημένη ALP | 5 | 16 |
| Αυξημένη γGT | 9 | 28 |
| Αυξημένη LDH | 20 | 62 |
| Αυξημένη CPK | 10 | 31 |
| Μικροσκοπική αιματουρία | 17 | 53 |
| Λευκωματουρία | 7 | 22 |

Πίνακας 10. Κυριότερα βιοχημικά ευρήματα

Τα συχνότερα παθολογικά ευρήματα από τον βιοχημικό έλεγχο ήταν οι αυξημένες τιμές των τρανσαμινασών SGOT (69%) και SGPT (66%) (διάγραμμα 29), καθώς και της LDH (62%).

Ένα άλλο εύρημα που αποδείχθηκε ιδιαίτερα χρήσιμο διαγνωστικά ήταν η συχνή εμφάνιση μικροσκοπικής αιματουρίας (53%), η οποία υποχωρούσε σε 1-5 ημέρες από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής.

Σε 3 ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είχαμε περαιτέρω αύξηση των τιμών ουρίας και κρεατινίνης. Στους 2 από αυτούς η τιμή της κρεατινίνης προοδευτικά αποκαταστάθηκε στα προηγούμενα επίπεδα, ενώ ο τρίτος χρειάστηκε να υποβληθεί σε εξωνεφρική κάθαρση.



Διάγραμμα 29. Ηπατικά ένζυμα

| | | Νο ασθενών | Ποσοστό (%) |
|-----------------------------|------------------|------------|-------------|
| Πυρετός | >39°C | 16/29 | 55 |
| | ≤39°C | 12/29 | 35 |
| | Άγνωστο ύψος | 1/29 | 3 |
| | Όχι | 5/29 | 14 |
| Εξάνθημα | Κηλιδοβλατιδώδες | 21/34 | 62 |
| | + φυσαλίδες | 5 | |
| | + πετέχειες | 10 | |
| Βλάβη ενοφθαλμισμού | Βλατίδα | 7/34 | 20 |
| | Εσχάρα | 14/34 | 41 |
| | Φυσαλίδα | 2/34 | 6 |
| Μόνο πυρετός | | 6/34 | 18 |
| Πυρετός + εξάνθημα | | 4/34 | 12 |
| Πυρετός + βλάβη ενοφθαλμ. | | 2/34 | 6 |
| Εξάνθημα + βλάβη ενοφθαλμ. | | 0 | 0 |
| Μόνο βλάβη ενοφθαλμισμού | | 4/34 | 12 |
| Και τα τρία | | 17/34 | 50 |
| Κανένα | | 1/34 | 3 |
| Υπαιραιμία επιπεφυκότων | | 16/34 | 47 |
| Υπαιραιμία μαλθακής υπερώας | | 19/34 | 56 |
| Σύστοιχη λεμφαδενίτιδα | | 14/34 | 41 |
| Κεφαλαλγία | | 19/34 | 56 |
| Μυαλγίες | | 16/34 | 47 |
| Αρθραλγίες | | 10/34 | 29 |
| Βήχας | | 10/34 | 29 |
| Πλευριτικό άλγος | | 2/34 | 6 |
| Επιγαστραλγία | | 2/34 | 2 |
| Έμετοι | | 3/34 | 9 |
| Διάρροιες | | 1/34 | 3 |
| Διανοητική σύγχυση | | 2/34 | 6 |
| Οιδήματα | | 3/34 | 9 |
| Ηπατομεγαλία | | 9/34 | 26 |
| Σπληνομεγαλία | | 5/34 | 15 |
| Σχετική βραδυκαρδία | | 28/29 | 96 |
| Θρομβοπενία | | 16/32 | 50 |
| Τρανσαμινασαιμία | | 22/32 | 69 |
| Αυξημένη LDH | | 20/32 | 62 |
| Μικροσκοπική αιματουρία | | 17/32 | 52 |

Πίνακας 11. ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Τα αποτελέσματα του ορολογικού ελέγχου με IFA για IgG και IgM αντισώματα έναντι της *R. conorii* φαίνονται στον πίνακα 12. Ως πρώτη ημέρα νόσου θεωρήθηκε η ημέρα κατά την οποία εμφανίστηκε το πρώτο σύμπτωμα της νόσου, όπως βλάβη ενοφθαλμισμού, γενικά συμπτώματα, πυρετός.

| No | Ημέρα νόσου | R conorii | | Ημέρα νόσου | R. conorii | | Ημέρα νόσου | R conorii | |
|-----|-------------------|-----------|-------|-------------------|------------|-------|-----------------|-----------|-------|
| | | IgG1o | IgM1o | | IgG2o | IgM2o | | IgG3o | IgM3o |
| 1. | 7 ^η | 960 | 0 | 19 ^η | 30720 | 1600 | | | |
| 2. | 8 ^η | 3840 | 3200 | 22 ^η | 240 | 50 | | | |
| 3. | 6 ^η | 240 | 200 | 4ος μήνας | 0 | 400 | | | |
| 4. | 6 ^η | 0 | 0 | 33 ^η | 15360 | 3200 | | | |
| 5. | 3 ^η | 0 | 100 | 18 ^η | 480 | 200 | 2 έτη | 60 | 50 |
| 6. | 15 ^η | 60 | 50 | 20 ^η | 960 | 100 | 35 ^η | 960 | 100 |
| 7. | 12 ^η | 120 | 200 | 16 ^η | 960 | 200 | 35 ^η | 3840 | 3200 |
| 8. | 5 ^η + | 240 | 200 | 10 ^η + | 960 | 400 | 40 ^η | 240 | 200 |
| 9. | 7 ^η | 60 | 50 | 15 ^η | 1920 | 400 | 35 ^η | 480 | 100 |
| 10. | 7 ^η | 0 | 50 | 14 ^η | 960 | 200 | 32 ^η | 1920 | 400 |
| 11. | 8 ^η | 60 | 100 | 15 ^η | 960 | 800 | 42 ^η | 1920 | 6400 |
| 12. | 8 ^η | 60 | 50 | 14 ^η | 960 | 200 | 35 ^η | 960 | 400 |
| 13. | 1 ^η | 60 | 100 | 19 ^η | 120 | 100 | | | |
| 14. | 11 ^η | 60 | 100 | 14 ^η | 240 | 200 | 19 ^η | 1920 | 1600 |
| 15. | 10 ^η | 120 | 100 | 15 ^η | 120 | 400 | 34 ^η | 240 | 400 |
| 16. | 10 ^η | 240 | 100 | 29 ^η | 7680 | 3200 | | | |
| 17. | 3 ^η + | 120 | 25 | 17 ^η + | 60 | 25 | | | |
| 18. | 3 ^η | 0 | 100 | 8 ^η | 480 | 1600 | | | |
| 19. | 5 ^η | 240 | 800 | 27 ^η | 60 | 200 | | | |
| 64. | 5 ^η | 120 | 400 | | | | | | |
| 65. | 7 ^η | 240 | 50 | 11 ^η | 60 | 25 | 31η | 240 | 100 |
| 20. | 5 ^η | - | - | 37 ^η | 240 | 800 | | | |
| 21. | 8 ^η | 240 | 200 | | | | | | |
| 22. | 5 ^η | 240 | 400 | 11 ^η | 240 | 400 | | | |
| 23. | ? | 240 | 200 | ? | 120 | 200 | | | |
| 24. | 1 ^η | 240 | 400 | 42 ^η | 240 | 50 | | | |
| 25. | 32 ^η | 240 | 200 | | | | | | |
| 27. | 10 ^η + | 60 | 25 | 15 ^η + | 60 | 50 | | | |
| 28. | 3 ^η | 60 | 100 | | | | | | |
| 70. | 23 ^η | 240 | 400 | | | | | | |
| 29. | 10η | 480 | 25 | 28 ^η | 480 | 50 | | | |
| 30. | 14 ^η | 240 | 0 | | 120 | 0 | | | |
| 31. | 5 ^η | 240 | 0 | | | | | | |
| 32. | 7 ^η | 240 | 25 | | | | | | |

Πίνακας 12. Τίτλοι αντισωμάτων συνόλου ασθενών

Την πρώτη εβδομάδα της νόσου εμφάνισαν διαγνωστικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι της *R. conorii* μόνο 7 ασθενείς (20%).

Σε ένα ασθενή (No 64) με μονήρες δείγμα ορού και μη διαγνωστικό τίτλο, η διάγνωση τεκμηριώθηκε με την μέθοδο PCR (*Candidatus R. tselentii*) σε buffy coat και εσχάρες.

Σε ένα ασθενή (No 13) με δύο δείγματα ορού την 1^η και την 19^η ημέρα της νόσου και μη διαγνωστικούς τίτλους αντισωμάτων, η διάγνωση τεκμηριώθηκε επίσης με PCR (*R. aeschlimannii*) σε βλάβη ενοφθαλμισμού.

Σε ένα ασθενή (No 17) με μη διαγνωστικούς τίτλους την 3^η και την 17^η ημέρα της νόσου, η κυτταροκαλλιέργεια σε buffy coat ήταν θετική για *R. conorii*.

Σε ένα ασθενή (No 27) με δύο μη διαγνωστικά δείγματα ορού την 10^η και 15^η ημέρα της νόσου, και σε ένα ασθενή (No 28) με μονήρες δείγμα ορού την 3^η ημέρα της νόσου, ο περαιτέρω ορολογικός έδειξε ως υπεύθυνη την *R. felis*.

Επίσης στον ασθενή No 6 ο περαιτέρω ορολογικός έλεγχος έδειξε ότι η υπεύθυνη ρικέτσια ήταν η *R. felis*, ενώ στον ασθενή No 22 η υπεύθυνη ρικέτσια ήταν η *R. massiliae*.

ΣΤΙΒΑΔΑ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ (BUFFY COAT)

Έγινε συλλογή της στιβάδας των λευκών αιμοσφαιρίων (buffy coat) από το αίμα 20 ασθενών (59%).

Η μέθοδος PCR για τμήμα των γονιδίων *gltA* και/ή *ompA* των ρικετσιών ήταν θετική σε 7 ασθενείς (35%). Σε ένα ασθενή (No 64) ήταν θετική μόνο για το *gltA* γονίδιο (*Candidatus R. tselentii*). Σε 6 ασθενείς ήταν θετική για αμφότερα τα γονίδια και ο έλεγχος της αλληλουχίας των βάσεων έδειξε την παρουσία της *R. conorii* σε 4 ασθενείς και της *R. sibirica mongolotimonae* σε 2 ασθενείς.

Η κυτταροκαλλιέργεια σε shell-vials ήταν θετική με χρώση Gimenez και άμεσο ανοσοφθορισμό σε 8 ασθενείς (40%). Σε 4 ασθενείς η PCR στα κύτταρα της κυτταροκαλλιέργειας για τμήμα των *gltA* και *ompA* γονιδίων έδειξε την παρουσία της *R. conorii*. Στους υπόλοιπους 4 ασθενείς η χρώση Gimenez και/ή ο ανοσοφθορισμός ήταν θετικά όμως η PCR ήταν αρνητική και το αποτέλεσμα χαρακτηρίστηκε ασαφές.

ΕΣΧΑΡΑ

Βιοψία εσχάρας ελήφθη σε 9 από τους 14 ασθενείς με τυπική εσχάρα (64%). Από ένα ασθενή ελήφθησαν βιοψίες από 2 εσχάρες.

Η μέθοδος PCR για τμήμα των γονιδίων *gltA* και/ή *ompA* των ρικετσιών ήταν θετική σε 6 ασθενείς (67%). Σε 3 ασθενείς ο έλεγχος της αλληλουχίας βάσεων έδειξε ως υπεύθυνη την *R. conorii*, σε 1 ασθενή την *R. aeschlimannii*, σε 1 την *R. sibirica mongolotimonae* και σε 1 την *Candidatus R. tselentii*.

Σε ένα ασθενή (No 13) ήταν θετική μόνο για το *ompA* γονίδιο (*R. aeschlimannii*) και σε ένα ασθενή (No 64) ήταν θετική μόνο για το *gltA* γονίδιο (*Candidatus R. tselentii*) (πίνακας 13).

ΚΡΟΤΩΝΕΣ ΑΠΟ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Κρότωνα αφαιρέθηκαν από 6 ασθενείς.

Ένας κρότωνα *Hyalomma anatolicum excavatum* ήταν θετικός με την μέθοδο PCR για την *R. sibirica mongolotimonae*, και ένας κρότωνα *Rh. turanicus* ήταν θετικός με PCR για την *R. aeschlimannii*. Η PCR στους υπόλοιπους 4 κρότωνα απέβη αρνητική. Από αυτούς τους κρότωνα 2 ήταν *Rh. turanicus*, 1 *Haemaphysalis sp.* και 1 δεν ταυτοποιήθηκε (πίνακας 13).

| | ESCHAR | ESCHAR | ESCHAR | ESCHAR | ESCHAR | TICK | ΕΙΔΟΣ |
|-----|----------|-------------|----------------|-------------|----------|-----------|------------------|
| | | καλλιέργεια | καλλιέργεια | καλλιέργεια | PCR | PCR | |
| No | | Gimenez | ανοσοφθορισμός | PCR | | | |
| 1. | (-) | | | | | | |
| 2. | (-) | | | | | | |
| 3. | (-) | | | | | | |
| 4. | (-) | | | | | | |
| 5. | (-) | | | | | | |
| 6. | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | αρνητική | αρνητικός | | αρνητική | | R. FELIS |
| 7. | (-) | | | | | | |
| 8. | ΘΕΤΙΚΗ | θετική | θετικός | θετική | θετική | | R. CONORII |
| 9. | (-) | | | | | ΘΕΤΙΚΟΣ | R. SIB. MONG. |
| 10. | ΘΕΤΙΚΗ | αρνητική | αρνητικός | | θετική | | R. SIB. MONG. |
| 11. | (-) | | | | | | |
| 12. | ΘΕΤΙΚΗ | θετική | θετικός | θετική | θετική | | R. CONORII |
| 13. | ΘΕΤΙΚΗ | αρνητική | αρνητικός | | θετική | ΘΕΤΙΚΟΣ | R. AESCHLIMANNII |
| 14. | ΘΕΤΙΚΗ | θετική | θετικός | θετική | θετική | | R. CONORII |
| 15. | (-) | | | | | | R. CONORII |
| 16. | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | αρνητική | αρνητικός | | αρνητική | | |
| 17. | (-) | | | | | | R. CONORII |
| 18. | (-) | | | | | | |
| 19. | (-) | | | | | | |
| 64. | ΘΕΤΙΚΕΣ | θετική | θετικός | θετική | θετική | | C. R. TSELENTII |
| 65. | ΑΡΝΗΤΙΚΗ | αρνητική | αρνητικός | | αρνητική | ΑΡΝΗΤΙΚΟΣ | |
| 20. | (-) | | | | | | |
| 21. | (-) | | | | | | |
| 22. | (-) | | | | | | R. MASSILIAE |
| 23. | (-) | | | | | ΑΡΝΗΤΙΚΟΣ | |
| 24. | (-) | | | | | ΑΡΝΗΤΙΚΟΣ | |
| 25. | (-) | | | | | | |
| 27. | (-) | | | | | | R. FELIS |
| 28. | (-) | | | | | | R. FELIS |
| 70. | (-) | | | | | | |
| 29. | (-) | | | | | | |
| 30. | (-) | | | | | | |
| 31. | (-) | | | | | ΑΡΝΗΤΙΚΟΣ | |
| 32. | (-) | | | | | | |

Πίνακας 13. Αποτελέσματα από βιοψίες εσχάρων και κρότωνες

ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΕΙΔΩΝ ΡΙΚΕΤΣΙΩΝ

Ταυτοποίηση του είδους της υπεύθυνης ρικέτσιας της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών με κυτταροκαλλιέργεια ή με μοριακές μεθόδους ή με ταυτόχρονο ορολογικό έλεγχο για πολλαπλά αντιγόνα παθογόνων ρικετσιών που η παρουσία τους έχει τεκμηριωθεί στις Μεσογειακές χώρες είχαμε συνολικά σε 13 ασθενείς (38%). Λοίμωξη από την *R. conorii* είχαν 5 ασθενείς, λοίμωξη από την *R. sibirica mongolotimonae* 2 ασθενείς, λοίμωξη από την *R. aeschlimannii* 1 ασθενής, λοίμωξη

από την *Candidatus R. tselentii* 1 ασθενής, λοίμωξη από την *R. felis* 3 ασθενείς και λοίμωξη από την *R. massiliae* 1 ασθενής.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ SCORE (RAOULT)

20/34 από τους ασθενείς (59%) στους οποίους τέθηκε η διάγνωση ρικετσίωσης της ΟΚΠ πληρούσαν τα κατά Raoult διαγνωστικά κριτήρια του Μεσογειακού Κηλιδώδους πυρετού, παρουσίαζαν δηλαδή διαγνωστικό score > 25.

Όπως προαναφέρθηκε, 21 ασθενείς ήταν επιβεβαιωμένα κρούσματα και 13 πιθανά.

Σε ένα ασθενή (No 2 - επιβεβαιωμένο κρούσμα) δεν μπορούσε να εκτιμηθεί το score γιατί δεν είχε θερμομετρηθεί (είχε όμως ρίγος), εισήχθη δε στην Παθολογική κλινική αφού είχε λάβει δοξυκυκλίνη επί 3ήμερο.

Από τα υπόλοιπα 20 επιβεβαιωμένα κρούσματα τα 19 (95%) πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια για τον χαρακτηρισμό τους ως κρουσμάτων ΜΚΠ.

Ο ένας ασθενής (No 19) που δεν πληρούσε τα διαγνωστικά κριτήρια του Raoult παρουσίαζε πνευμονία και υποτετραπλασιασμό του τίτλου των IgG αντισωμάτων έναντι της *R. conorii*.

Από τα 13 κρούσματα που χαρακτηρίστηκαν ως πιθανά, μόνο 1 (5%) πληρούσε τα διαγνωστικά κριτήρια. Ο συγκεκριμένος ασθενής (No 30) παρουσίαζε βλάβη ενοφθαλμισμού, πυρετό, εξάνθημα και τίτλο IgG αντισωμάτων πρώτου δείγματος 1/240.

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΟΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Όπως είπαμε, δεν συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη 14 ασθενείς με ορολογική ένδειξη ρικετσίωσης (ορολογικά επιβεβαιωμένα ή πιθανά κρούσματα) για τους οποίους δεν ήταν διαθέσιμες επαρκείς κλινικές και επιδημιολογικές πληροφορίες.

Οι 13 ασθενείς προέρχονταν από την περιοχή του Αγ. Νικολάου και ο 1 από την περιοχή της Σητείας.

Δύο ασθενείς παρουσίαζαν όμοιο τίτλο IgG και IgM αντισωμάτων έναντι της *R. conorii* και της *R. typhi* ή διαφορά μικρότερη από 4πλάσια.

Διαγνώσεις γνωρίζουμε για τους 9 ασθενείς: Πνευμονία παρουσίαζαν 5 ασθενείς, περικαρδίτιδα 3 ασθενείς και οστεομυελίτιδα 1 ασθενής.

Οι 3 ασθενείς με περικαρδίτιδα προέρχονταν από την περιοχή του Αγ. Νικολάου και είχαν νοσηλευτεί στην καρδιολογική κλινική. Για τον ένα δεν διαθέτουμε καμία κλινική πληροφορία, πλην της αιτίας νοσηλείας. Οι άλλοι δύο ασθενείς δεν είχαν παρουσιάσει πυρετό ούτε άλλα γενικά συμπτώματα και δεν είχαν εμφανίσει εσχάρα ή εξάνθημα. Παρουσίαζαν οπισθοστερνικό άλγος επιτεινούμενο στην εισπνοή, δεν εμφάνιζαν ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις ούτε αυξημένα καρδιακά ένζυμα, αλλά στο υπερηχογράφημα καρδιάς εμφάνιζαν περικαρδιακή συλλογή. Ο ένας από τους δύο ασθενείς χαρακτηρίζεται ως επιβεβαιωμένο κρούσμα με τετραπλασιασμό των τίτλων των IgG και IgM αντισωμάτων έναντι της *R. conorii* και μάλιστα σε ιδιαίτερα υψηλούς τίτλους.

Η εποχιακή κατανομή των παραπάνω κρουσμάτων φαίνεται στο διάγραμμα και δεν διαφέρει από αυτήν τους συνόλου των περιστατικών ρικετσίωσης.

1.19 ΟΙΚΟΛΟΓΙΑ - ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ

Ελέγχθηκαν οι οροί που ελήφθησαν από 325 ζώα (218 πρόβατα, 45 αίγες, 62 σκυλιά) για την παρουσία IgG αντισωμάτων έναντι της *R. conorii* με έμμεσο ανοσοφθορισμό (IFA). Ως cut off τιμή ορίσθηκαν τίτλοι 1/64.

Ελήφθη η λευκοκυτταρική στιβάδα (buffy coat) από 43 δείγματα αίματος ζώων με αντιπηκτικό. Ένα μέρος της ενοφθαλμίστηκε σε shell-vials για καλλιέργεια και απομόνωση ρικετσιών και ένα μέρος της ελέγχθηκε για γονοτυπική ανίχνευση (PCR) ρικετσιακού DNA. Ο χαρακτηρισμός και η ταυτοποίηση των ρικετσιακών στελεχών έγινε με προσδιορισμό της αλληλουχίας των βάσεων (sequencing) στα προϊόντα του γενωμικού πολλαπλασιασμού.

Αφαιρέθηκαν από τα παραπάνω ζώα 364 εκτοπαράσιτα (353 κρότωνες και 11 ψύλλοι) τα οποία ταυτοποιήθηκαν ως προς το είδος τους και ελέγχθηκαν με PCR για την παρουσία ρικετσιακού DNA.

Από ανθρώπους αφαιρέθηκαν 22 κρότωνες. Ταυτοποιήθηκαν ως προς το είδος τους και ελέγχθηκαν για την παρουσία ρικετσιών (PCR) οι 9. Τους υπόλοιπους τους είχαν αφαιρέσει οι άνθρωποι που παρασιτούνταν από αυτούς και τους είχαν απορρίψει.

Ορολογικός έλεγχος ζώων

Τίτλους αντισωμάτων IgG $\geq 1/64$ παρουσίαζαν:

Σκυλιά: 66,12%

Πρόβατα: 66,97%

Αίγες: 37,7%

| | Ελέγχθηκαν No | Θετικά (%) | Τίτλοι IgG αντισωμάτων (<i>R. conorii</i>) | | | | |
|---------|------------------|----------------|--|-------|-------|-------|-------|
| | | | 1/60 | 1/120 | 1/240 | 1/480 | 1/960 |
| Σκυλιά | 62 | 41 (66,12) | 16 | 20 | 5 | | |
| Πρόβατα | 218 | 146 (66,97) | 53 | 81 | 7 | 3 | 2 |
| Αίγες | 45 | 17 (37,7) | 7 | 8 | 1 | 1 | |
| ΣΥΝΟΛΟ | 325 | 204 | 76 | 109 | 13 | 4 | 2 |

Πίνακας 14. Τίτλοι αντισωμάτων ορών ζώων έναντι της *R. conorii*

Λευκοκυτταρική στοιβάδα

Γονοτυπική ανίχνευση ρικετσιακού DNA έγινε στην λευκοκυτταρική στοιβάδα από 3 δείγματα αίματος.

Πρόβατα: Σε 2 ανιχνεύτηκε η *R. conorii*.

Σκυλιά: Σε 1 ανιχνεύτηκε η *R. conorii*.

Κρότωνες από ζώα

Ταυτοποίηση

Οι κρότωνες που αφαιρέθηκαν από σκυλιά ανήκαν στο είδος *Rhipicephalus sanguineus*.

Οι κρότωνες που αφαιρέθηκαν από αίγες και πρόβατα ανήκαν στα είδη *Rhipicephalus turanicus*, *Rhipicephalus bursa*, *Hyalomma anatolicum excavatum*, *Haemaphysalis sulcata* και *Haemaphysalis punctata*.

Ανίχνευση ρικετσιών σε κρότωνες από ζώα

Ανιχνεύτηκε ρικετσιακό DNA σε 4 κρότωνες.

Με βάση την ανάλυση της αλληλουχίας βάσεων στα προϊόντα του γενωμικού πολλαπλασιασμού προσδιορίστηκαν τα παρακάτω είδη ρικετσιών:

Η *Rickettsia conorii* σε ένα κρότωνα *Rh. sanguineus* που αφαιρέθηκε από σκύλο και σε ένα κρότωνα *Rh. turanicus* που αφαιρέθηκε από πρόβατο.

Η *Rickettsia sibirica mongolotimonae* σε 2 κρότωνα *Hy. anatolicum excavatum* που παρασιτούσαν σε πρόβατα (πίνακας 15).

| Κρότωνα | | Ξενιστής | | | | |
|----------------------|---------------------------------|----------|------|--------|--------|--------------------------------------|
| Γένος | Είδος | Πρόβατο | Αίγα | Σκύλος | Σύνολο | PCR θετική |
| <i>Rhipicephalus</i> | <i>R. bursa</i> | 16 | | | 16 | |
| | <i>R. turanicus</i> | 12 | | | 12 | 1 (<i>R. conorii</i>) |
| | <i>R. sanguineus</i> | | | 43 | 43 | 1 (<i>R. conorii</i>) |
| <i>Hyalomma</i> | <i>Hy. anatolicum excavatum</i> | 122 | 21 | | 143 | 2 (<i>R. sibirica mongolotim.</i>) |
| <i>Haemaphysalis</i> | <i>Ha. punctata</i> | 52 | | | 52 | |
| | <i>Ha. sulcata</i> | 87 | | | 87 | |
| ΣΥΝΟΛΟ | | 289 | 21 | 43 | 353 | 4 |

Πίνακας 15. Ανίχνευση ρικετσιών σε κρότωνα ζώων

Κρότωνα από ανθρώπους

Οι 9 κρότωνα που αφαιρέθηκαν από ανθρώπους ανήκαν στα είδη *Hyalomma anatolicum excavatum*, *Rhipicephalus turanicus* και *Haemaphysalis sp.* Ήταν δηλαδή όλοι κρότωνα που παρασιτούν σε αιγοπρόβατα.

Ανιχνεύτηκε ρικετσιακό DNA σε 2 κρότωνα.

Σε ένα κρότωνα *Hy. anatolicum excavatum* ανιχνεύτηκε η *R. sibirica mongolotimonae*.

Σε ένα κρότωνα *Rh. turanicus* ανιχνεύτηκε η *R. aeschlimannii* (πίνακας 16).

| Είδος κρότωνα | Αριθμός ανθρώπων | PCR θετική |
|--------------------------------------|------------------|----------------------------------|
| <i>Hyalomma anatolicum excavatum</i> | 4 | 1 (<i>R. sibirica mongol.</i>) |
| <i>Rhipicephalus turanicus</i> | 4 | 1 (<i>R. aeshlimannii</i>) |
| <i>Haemaphysalis sp.</i> | 1 | |
| ΣΥΝΟΛΟ | 9 | 2 |

Πίνακας 16. Ανίχνευση ρικετσιών σε κρότωνα από ανθρώπους

Οι 6 από τους 9 κρότωνα αφαιρέθηκαν το έτος 2003, έτος κατά το οποίο διαπιστώθηκαν και τα περισσότερα κρούσματα κηλιδωδών πυρετών.

Οι κρότωνα *Rh. turanicus* αφαιρέθηκαν κατά τους μήνες 4^ο, 5^ο, 6^ο (δηλαδή κατά την άνοιξη και νωρίς το καλοκαίρι).

Οι κρότωνα *Hy. anatolicum excavatum* αφαιρέθηκαν κατά τους μήνες 12^ο, 1^ο, 6^ο και 8^ο, παρουσίαζαν δηλαδή δραστηριότητα και κατά τους χειμερινούς και κατά τους θερινούς μήνες.

Ο κρότωνα *Haemaphysalis sp.* αφαιρέθηκε τον 4^ο μήνα (πίνακας 17).

Επαφή με σκύλο αναφέρθηκε μόνο από ένα άτομο, ενώ επαφή με αιγοπρόβατα αναφέρθηκε από όλα τα άτομα. Επαφή με κουνέλια αναφέρθηκε από 2 άτομα που παρασιτούνταν από κρότωνα *Rh. turanicus*.

| No | Μήνας | Έτος | Επαφή με σκύλο | Επαφή με αιγοπρόβατα | Επαφή με κουνέλια | Είδος κρότωνα |
|----|-------|-------|----------------|----------------------|-------------------|----------------------------|
| 1 | 12ος | 2002. | Όχι | Ναι | Όχι | <i>Hy. Anat. Excavatum</i> |
| 2 | 1ος | 2003. | Όχι | Ναι | Όχι | <i>Hy. Anat. Excavatum</i> |
| 3 | 4ος | 2003. | Ναι | Ναι | ? | <i>Rh. Turanicus</i> |
| 4 | 4ος | 2003. | Όχι | Ναι | Όχι | <i>Haemaphysalis</i> |
| 5 | 5ος | 2003. | Όχι | Ναι | Όχι | <i>Rh. Turanicus</i> |
| 6 | 6ος | 2003. | Όχι | Ναι | Ναι | <i>Rh. Turanicus</i> |
| 7 | 6ος | 2003. | ? | ? | ? | <i>Hy. Anat. Excavatum</i> |
| 8 | 8ος | 2004. | Όχι | Ναι | ? | <i>Hy. Anat. Excavatum</i> |
| 9 | 5ος | 2007. | Όχι | Ναι | Ναι | <i>Rh. Turanicus</i> |

Πίνακας 17. Επαφές με ζώα, ατόμων παρασιτούμενων από κρότωνες

Οι ηλικίες των ατόμων από τα οποία αφαιρέθηκαν κρότωνες ήταν 9 έως 80 έτη, με διάμεση ηλικία τα 70 έτη.

Όλοι είχαν ενασχόληση με αγροτικές εργασίες πλην ενός.

Ο χρόνος παραμονής του κρότωνα πάνω στον άνθρωπο δεν ήταν δυνατό να εκτιμηθεί σε 3 άτομα ενώ σε 3 άτομα ήταν μικρότερος των 24 ωρών. Σε 3 άτομα ήταν μεγαλύτερος των 24 ωρών, σε δύο από τα οποία διαγνώστηκε κηλιδώδης πυρετός (από *R. sibirica mongolotimonaе* και *R. aeschlimannii* αντίστοιχα) και στο 3^ο άτομο υπήρχε βλάβη ενοφθαλμισμού και σύστοιχη λεμφαδενίτιδα, έλαβε όμως πρώιμα δοξυκυκλίνη και δεν ανέπτυξε επιπλέον συμπτώματα, ούτε διαγνωστικό τίτλο αντισωμάτων (πίνακας 18).

| No | Ηλικία | Επάγγελμα | Χρόνος παραμονής | Νόσος | Ορολογικά |
|----|--------|-----------------------|------------------|------------------------------------|------------|
| 1 | 76 | Συνταξιούχος, αγρότης | ≥10 ημέρες | Κηλιδώδης πυρετός | θετικά |
| 2 | 9 | Γονείς αγρότες | ≤1 ημέρα | Όχι | αρνητικά |
| 3 | 67 | Αγρότης | ? | Βλάβη ενοφθαλμισμού, λεμφαδενίτιδα | θετικά |
| 4 | 39 | Ιατρός | ≤ 4 ώρες | Όχι | θετικά |
| 5 | 60 | Αγρότης | ≤ 8 ώρες | Όχι | 1ο 60/0 |
| 6 | 70 | Συνταξιούχος, αγρότης | 5 ημέρες | Κηλιδώδης πυρετός | 2ο 120/100 |
| 7 | 70 | Αγρότης | ? | Όχι | Δεν έγινε |
| 8 | 80 | Αγρότης | ? | Βλάβη ενοφθαλμισμού | 1ο 60/100 |
| 9 | 75 | Αγρότης | 15 ημέρες | Βλάβη ενοφθαλμισμού, λεμφαδενίτιδα | IgM 25/50 |

Πίνακας 18. Χρόνος παραμονής κροτώνων στους ανθρώπους / εμφάνιση νόσου

Θέσεις δήγματος

Οι θέσεις του σώματος στις οποίες παρασιτούσαν οι κρότωνες φαίνονται στον πίνακα 19. Δύο από τους κρότωνες *Hy. anatolicum excavatum* αφαιρέθηκαν από το όσχεο.

| No | ΕΙΔΟΣ ΚΡΟΤΩΝΑ | ΡΙΚΕΤΣΙΑ | ΘΕΣΗ ΔΗΓΜΑΤΟΣ |
|----|---------------------|----------------------------|---------------|
| 1 | Hy. Anat. Excavatum | R. sibirica mongolotimonae | Όσχεο |
| 2 | Hy. Anat. Excavatum | | Περιομφαλικά |
| 3 | Rh. Turanicus | ? | Αυτί |
| 4 | Haemaphysalis | | Ωμος |
| 5 | Rh. Turanicus | | Περιομφαλικά |
| 6 | Rh. Turanicus | R. aeschlimannii | Βραχίονας |
| 7 | Hy. Anat. Excavatum | | Όσχεο |
| 8 | Hy. Anat. Excavatum | ? | Θώρακας |
| 9 | Rh. Turanicus | | Θώρακας |

Πίνακας 19. Εντόπιση δήγματος κρότωνα

Ψύλλοι

Αφαιρέθηκαν 11 ψύλλοι από σκυλιά. Η ταυτοποίησή τους έδειξε ότι ήταν *Ctenocephalides canis*. Δεν ανιχνεύτηκε ρικετσιακό DNA σε κάποιον από τους ψύλλους.

1.20 ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΔΙΑΒΙΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Φυσικό περιβάλλον

Το μεγαλύτερο μέρος του εδάφους της επαρχίας της Σητείας είναι πετρώδες και άγονο, καλυπτόμενο από χαμηλή θαμνώδη βλάστηση χωρίς δένδρα (εικόνα 53). Μεγάλες εκτάσεις αυτών των άγονων περιοχών χρησιμοποιούνται ως βοσκοτόπια αιγοπροβάτων και είναι περιφραγμένες από κτηνοτρόφους έτσι που να μην χρειάζεται στενή επιτήρηση το ποίμνιό τους.

Πολλές περιοχές διατρέχονται από ρυάκια και χείμαρρους που κατά τους χειμερινούς μήνες και νωρίς την άνοιξη έχουν νερό. Στις εκβολές τους στην θάλασσα δημιουργούνται παροδικοί υδροβιότοποι στους οποίους την άνοιξη συχιάζουν πολλά παρυδάτια και υδρόβια αποδημητικά πουλιά (εικόνα 54).

Η κύρια αγροτική ενασχόληση των κατοίκων είναι η ελαιοκαλλιέργειες και συχνά καλλιεργούν επίσης μικρό κήπο για τα λαχανικά τους. Με την συλλογή των ελιών ασχολούνται τους χειμερινούς μήνες, οπότε επισκέπτονται τα ελαιόφυτά τους. Το υπόλοιπο χρονικό διάστημα τα ελαιόφυτα πολύ συχνά αποτελούν τόπο διατροφής ή διέλευσης αιγοπροβάτων. Έτσι ακόμα και όσοι δεν διαθέτουν αιγοπρόβατα συνήθως έχουν επαφή με χώρους από τους οποίους έχουν πρόσφατα περάσει αιγοπρόβατα.

Σε μικρότερο βαθμό καλλιεργούνται αμπέλια, κυρίως στο οροπέδιο της Ζήρου, όπου όμως μεγάλες εκτάσεις τα τελευταία χρόνια είναι χέρσες και χρησιμοποιούνται από κτηνοτρόφους.

Μόνο στα νότια παράλια, κυρίως του Δήμου Μακρύ Γιαλού, υπάρχουν θερμοκηπιακές καλλιέργειες.

Πολλοί κάτοικοι της πόλης της Σητείας κατάγονται από αγροτοκτηνοτροφικές περιοχές της επαρχίας Σητείας και διατηρούν στενή σχέση με τα χωριά της καταγωγής τους, όπου συχνά καλλιεργούν κήπο ή διαθέτουν ελαιόδενδρα και ασχολούνται με την συλλογή ελιών κατά τους χειμερινούς μήνες.



Εικόνα 53. Τυπική βλάστηση περιοχής Σητείας



Εικόνα 54. Παροδικός υδροβιότοπος την άνοιξη με μεταναστευτικά παρυδάτια πουλιά από Αφρική

Ζώα και πτηνά

Λόγω του άγονου εδάφους αρκετοί κάτοικοι της περιοχής της Σητείας έχουν ως κύρια εργασία την εκτροφή αιγοπροβάτων. Οι κτηνοτρόφοι συνήθως εκτρέφουν παράλληλα αίγες και πρόβατα ενώ δεν εκτρέφονται βοοειδή στην περιοχή. Τα κοπάδια κατά κανόνα αποτελούνται από μικρό σχετικά αριθμό ζώων συγκριτικά με άλλες περιοχές της Κρήτης. Συνήθως διαθέτουν επίσης 1-2 σκυλιά τα οποία τα έχουν δεμένα σε σημεία κοντά στις μάντρες και δεν τα χρησιμοποιούν για τον έλεγχο της κίνησης των κοπαδιών.

Επίσης πολλά άτομα, είτε αγρότες είτε ασχολούμενοι με άλλα κύρια επαγγέλματα διαθέτουν μικρό αριθμό ζώων και πτηνών, όπως κουνελιών, αιγών, προβάτων, ορνίθων και περιστεριών με τα οποία έρχονται σε καθημερινή επαφή.

Δεν είναι υπερβολή να πει κανείς ότι τα αιγοπρόβατα τα συναντά παντού. Ακόμα και στα περίχωρα της Σητείας αλλά και σε άκτιστα οικοπέδα υπάρχουν αίγες (εικόνα 55), συχνά μάλιστα μας επισκέπτονταν στην αυλή του νοσοκομείου. Αιγοπρόβατα εμφανίζονται αργά το απόγευμα μέχρι και τις ακρογιαλιές, εκεί που κολυμπούν οι κάτοικοι και οι επισκέπτες της περιοχής (εικόνα 56). Πολύ συχνά παρατηρούνται αιγοπρόβατα να βόσκουν μέσα στα ελαιόφυτα κατά τα χρονικά διαστήματα που οι ιδιοκτήτες τους δεν ασχολούνται με την συγκομιδή των ελιών, αλλά και μέσα σε αμπέλια (εικόνα 57, 58).

Συχνή είναι και κατοχή σκυλιών ιδιαίτερα των κατοίκων αγροτικών περιοχών.

Τα σκυλιά που διαθέτουν οι κτηνοτρόφοι είναι συνήθως δεμένα σε σημεία κοντά στις μάντρες και δεν χρησιμεύουν στον έλεγχο του ποιμνίου, όπως σε άλλες περιοχές της Ελλάδας. Έτσι όσοι έρχονται σε επαφή με περιοχές από όπου το προηγούμενο διάστημα είχαν περάσει αιγοπρόβατα, πιθανολογείται περισσότερο η έκθεσή τους σε κρότωσης αιγοπροβάτων και όχι σκυλιών.

Η κατοχή γατών δεν αναφέρεται συχνά, όμως αδέσποτες γάτες βρίσκονται παντού.

Συχνή είναι και η εκτροφή κουνελιών που πολλές φορές γίνεται στον ίδιο χώρο που υπάρχουν ορνίθες και αιγοπρόβατα.

Δεν μελετήθηκε η παρουσία μικρών ζώων όπως ποντικών, αρουραίων, λαγών, νυφιστών, ασβών και σκαντζόχοιρων που υπάρχουν στην περιοχή.

Ιδιαίτερη σημασία δόθηκε στην μελέτη των αποδημητικών που σταθμεύουν προσωρινά στην περιοχή ιδίως κατά την εαρινή αποδημία τους από την Αφρική σε χώρες της Ευρώπης και της Ασίας.

Η περιοχή της Σητείας αποτελεί σημαντικό σταθμό της πορείας αποδημητικών πουλιών, πράγμα που το αποδεικνύει και ο μεγάλος αριθμός μεταναστευτικών αρπακτικών που εμφανίζονται επίσης την ίδια εποχή στην περιοχή. Ένα από τα απειλούμενα είδη αρπακτικών, ο μαυροπετρίτης ή βαρβάκι, ο οποίος διατρέφεται με αποδημητικά πουλιά, έχει μια από τις μεγαλύτερες αποικίες του στις νησίδες Διονυσάδες δίπλα στην Σητεία.

Καταγράψαμε, στο μέτρο των δυνατοτήτων μας, την εαρινή και την φθινοπωρινή μετανάστευση των πουλιών κατά το έτος 2003 από και προς την Αφρική (εικόνα 60).

Αυτό που διαπιστώθηκε είναι η στενή επαφή των αιγοπροβάτων με τα αποδημητικά πουλιά (εικόνα 59), ιδιαίτερα τα παρυδάτια (εικόνα 61), στους παροδικούς υδροβιότοπους που υπάρχουν νωρίς την άνοιξη στην περιοχή, γεγονός που επιτρέπει την μεταφορά κροτώνων από τα μεν στα δε.

Επίσης διαπιστώθηκε η παρουσία αποδημητικών πουλιών μέσα στα ελαιόφυτα και δίπλα σε αμπέλια και ιδίως σε αυτά που γειτνιάζαν με ρυάκια ή με παροδικούς υδροβιότοπους.



Εικόνα 55. Κατσίκα σε άκτιστο οικόπεδο δίπλα στο νοσοκομείο Σητείας



Εικόνα 56. Κατσίκες στην παραλία στο Βάι, δίπλα στο φοινικόδασος



Εικόνα 57. Πρόβατα και κατσίκες σε χωράφι με ελαιόδενδρα την άνοιξη.



Εικόνα 58. Πρόβατα και κατσίκες μέσα σε περιφραγμένο αμπέλι



Εικόνα 59. Μικρά μεταναστευτικά πουλιά (κιτρινοσουσουράδες, *Motacilla flava*) δίπλα σε πρόβατα.



Εικόνα 60. Ήτταρος (*Botaurus stellaris*) μέσα σε ελαιόφυτο.



Εικόνα 61. Σταχτοτσικνιάς (*Ardea cinerea*) δίπλα στο αμπέλι με τα αιγοπρόβατα προηγούμενης εικόνας

Κρότωνα

Οι κάτοικοι της περιοχής της Σητείας είναι πολύ εξοικειωμένοι με τους κρότωνα, πολλοί δε, ιδίως οι κτηνοτρόφοι τους διακρίνουν σε διαφορετικά είδη, δίδοντάς τους διαφορετικά ονόματα. Γενικά τους αναφέρουν ως “μάντακες” αν και ορισμένοι χρησιμοποιούν αυτό το όνομα για να αναφερθούν σε ένα συγκεκριμένο είδος κρότωνα που εμφανίζεται στα αιγοπρόβατα κάθε 4 χρόνια κατά τα πρωτοβρόχια και το δήγμα του, συνήθως στον λαιμό του ζώου, επιφέρει τον θάνατό του αν δεν αφαιρεθεί έγκαιρα. Τους υπόλοιπους κρότωνα που συνήθως προσβάλουν τα αιγοπρόβατα τους ονομάζουν “ξερομάντακες”, ενώ τους μικρότερου μεγέθους κρότωνα των σκυλιών τους ονομάζουν “κροτώνια” (εικόνα 62, 63).



Εικόνα 62. Κρότωνες που αφαιρέθηκαν από πρόβατα ασθενούς.



Εικόνα 63. Κρότωνες στην περιεδρική χώρα κασίκας ασθενούς (*Rh. bursa*)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

1.1 Οι ρικετσιώσεις στην Ελλάδα

Το 1932 ο Lepine και οι συνεργάτες του στο ινστιτούτο Pasteur στην Αθήνα μελέτησαν τον αιτιολογικό παράγοντα του “τύφου” στις σποραδικές περιπτώσεις εξανθηματικού τύφου που παρουσιαζόταν στην Αθήνα. Απέδειξαν ότι αυτά τα περιστατικά σχετίζονταν με αρουραίους και τους ψύλλους τους στους οποίους απομόνωσαν τον αιτιολογικό παράγοντα (rat virus) τον οποίο όμως δεν διέκριναν από την *R. prowazekii*, τον αιτιολογικό παράγοντα του φθειρογενή επιδημικού τύφου.

Το ίδιο έτος (1932) οι Blanc & Καμινοπέτρος από το ινστιτούτο Pasteur στην Αθήνα μελέτησαν τον αιτιολογικό παράγοντα του Boutonneuse Fever (Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού), την *R. conorii* και την σχέση της με τους κρότωνα του σκύλου *Rhipicephalus sanguineus* και απέδειξαν την διαωθητική και διασταδιακή μετάδοση στους κρότωνα.

Το 1948 ο Δημισσάς κ.α. ανέφεραν 1420 περιπτώσεις ενδημικού τύφου.

Το 1970 ο Γ. Τσελέντης στην διατριβή του «Επιδημιολογική, ανοσιολογική και κλινική έρευνα ρικετσιώσεων και νεορικετσιώσεων εν Ελλάδι» ανέφερε την παρουσία αντισωμάτων έναντι της *R. conorii* στο 1,77% ορών από αντιπροσωπευτικό δείγμα του ελληνικού γενικού πληθυσμού, ποσοστό που ήταν αυξημένο κατά την άνοιξη και το καλοκαίρι καθώς και σε ειδικές ομάδες του πληθυσμού, όπως σφαγείς, κρεοπώλες, βυρσοδέψες, λιμενεργάτες και εργάτες υπονόμων.

Το 1972 η Δούκα – Σεγδίτσα ανίχνευσε με μικροσυγκόλληση κατά Giroud αντισώματα έναντι της *R. conorii* στο 16,7% του υγιούς πληθυσμού.

Από το 1985 μέχρι την έναρξη της παρούσας μελέτης, διεξήχθησαν από τον Τσελέντη Γ. και την ερευνητική του ομάδα στο Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας, Παρασιτολογίας Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής, στην Ιατρική Σχολή του Παν/μίου Κρήτης μια σειρά κλινικών, οροεπιδημιολογικών και εργαστηριακών μελετών που αφορούσαν στις ρικετσιώσεις, στην Ελλάδα και την Κύπρο. Συγκεκριμένα:

-Το 1985 διαγνώστηκαν από τους Γ. Τσελέντη, Γ. Χαλιώτη κ.α. 49 περιπτώσεις ενδημικού τύφου στην Εύβοια (369).

-Το ίδιο έτος, σε οροεπιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη σε κτηνοτροφική περιοχή της Κρήτης (Ανώγεια), ο οροεπιπολασμός των αντισωμάτων έναντι της *R. conorii* (με τη χρήση της μεθόδου έμμεσου ανοσοφθορισμού) προσδιορίστηκε στο 5,63% σε δείγμα υγιούς πληθυσμού (599).

-Το 1991 οροεπιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη σε χωριά της Φωκίδας με την χρήση του έμμεσου ανοσοφθορισμού και της δοκιμασίας Western blot έδειξε υψηλό ποσοστό οροθετικότητας (46%) έναντι της *R. conorii* στον υγιή πληθυσμό (257).

-Το 1992 έγινε απομονώθηκε σε κυτταροκαλλιέργεια και χαρακτηρίστηκε με μοριακές μεθόδους η πρώτη ρικετσία στην Ελλάδα: ένα ρικετσιακό στέλεχος (GS-greek strain) της *R. massiliae* που απομονώθηκε από κρότωνα που παρασιτούσε σε σκύλο, στη Φωκίδα (582). Σε επόμενη μελέτη που διεξήχθη στην περιοχή το 1998 τεκμηριώθηκε η παρουσία 3 ειδών ρικετσιών, της *R. conorii*, της *R. massiliae* και της *R. rhipicephali* και χαρακτηρίστηκαν με μεθόδους μοριακής βιολογίας. Στην ίδια μελέτη απομονώθηκε για πρώτη φορά στην Ελλάδα σε κυτταροκαλλιέργεια (τεχνική shell-vials) ένα στέλεχος *R. conorii* σε κρότωνα *Rhipicephalus sp.* που συλλέχτηκαν από σκυλιά, αίγες και πρόβατα (421).

-Το 1993 σε μελέτη που έγινε στην Εύβοια ανιχνεύτηκε και ταυτοποιήθηκε με τη χρήση μεθόδων μοριακής βιολογίας η *R. typhi* σε ψύλλους *Xenopsylla cheopis* και στους ξενιστές τους αρουραίους *Rattus norvegicus*. Η οροθετικότητα των αρουραίων έναντι της *R. typhi* ήταν ιδιαίτερα υψηλή (374, 375).

- Το 1999 σε μελέτη στην Κύπρο ανιχνεύτηκε η *R. conorii* στο 3,81% των κροτώνων *Rhipicephalus sp* που αφαιρέθηκαν από σκύλους και αιγοπρόβατα και στο 8,16% των κροτώνων *Hyalomma sp.* που αφαιρέθηκαν από αιγοπρόβατα. Η οροθετικότητα του υγιούς πληθυσμού στην ίδια περιοχή έναντι της *R. conorii* ήταν 44,6% (600).

Εκτός από τις παραπάνω μελέτες κατά το προαναφερόμενο χρονικό διάστημα (1985-1999) δημοσιεύτηκε επίσης το 1993, μια μελέτη από τον Π. Γιαλλούρο στην διατριβή του «Επιδημιολογική μελέτη του Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού σε Ελληνικό παιδικό πληθυσμό» στην οποία αναφέρεται ότι το 33,8% (σύνολο παιδιών $n=881$) των μαθητών πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης στην Λέρο, παρουσίαζαν τίτλο αντισωμάτων μεγαλύτερο του 1/40 (με τη μέθοδο IFA) έναντι της *R. conorii*.

Όταν ξεκίνησε η παρούσα μελέτη το 2001, ήταν γνωστά τα παραπάνω δεδομένα για τις ρικετσιώσεις στην Ελλάδα. Σε σχέση με τον Μεσογειακό Κηλιδώδη Πυρετό ήταν δημοσιευμένες οροεπιδημιολογικές εργασίες που έδειχναν την παρουσία του σε ορισμένες περιοχές της Ελλάδας συμπεριλαμβανομένης της Κρήτης καθώς και της Κύπρου. Υπήρχαν επίσης λίγες αναφορές κλινικών περιπτώσεων διαγνωσμένων με IFA που είχαν ανακοινωθεί σε Ελληνικά ιατρικά συνέδρια και αφορούσαν κυρίως παιδιά (601, 602, 603, 604).

Τα επόμενα χρόνια, μετά το 2001 και κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας διατριβής, από την ερευνητική ομάδα του Εργαστηρίου Κλινικής Βακτηριολογίας, Παρασιτολογίας Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής, στην Ιατρική Σχολή του Παν/μίου Κρήτης, παρουσιάστηκαν εργασίες που τεκμηρίωναν την «κυκλοφορία» στην Ελλάδα και την Κύπρο ποικιλίας ρικετσιακών στελεχών σε διάφορα είδη κροτώνων. Ανιχνεύτηκε για πρώτη φορά στη ΝΑ Μεσόγειο η *R. felis* σε ψύλλους *Ctenocephalides felis* (605), και σε ψύλλους *Xenopsylla cheopis* που συλλέχθηκαν από αρουραίους στην Κύπρο (555). Ανιχνεύτηκε στην Κεφαλονιά η *R. conorii* από κρότωνες σκύλων *Rh. sanguineus*, η *R. rhipicephali* επίσης από κρότωνες σκύλων *Rh. sanguineus*, η *R. massiliae* από κρότωνες *Rh. turanicus* που συλλέχθηκαν από αγελάδες, αίγες και πρόβατα και η *R. aeschlimannii* από κρότωνα *Hy. anatolicum excavatum* που συλλέχθηκε από πρόβατο. Ένας κρότωνας *Rh. turanicus* παρουσίαζε μεικτή λοίμωξη από *R. massiliae* και *Coxiella burnetii* (414).

Την ίδια περίοδο, στην Β. Ελλάδα σε οροεπιδημιολογική μελέτη η οροθετικότητα υγιούς πληθυσμού έναντι της *R. conorii* προσδιορίστηκε στο 7,9% (υψηλότερη στις μεγαλύτερες ηλικίες, στους άνδρες, στους αγρότες, στους κατοίκους αγροτικών περιοχών) (606), ενώ σε μελέτη που αφορούσε στα είδη των κροτώνων που παρασιτούσαν σε ανθρώπους, βρέθηκε ένα ασυνήθιστα υψηλό ποσοστό κροτώνων *Rh. sanguineus*, εύρημα που σχετίστηκε με τις αυξημένες θερμοκρασίες κατά τα έτη της μελέτης στην περιοχή (411). Το 2010 ανακοινώθηκε η ανίχνευση της *R. slovaca* σε κρότωνες *Rh. bursa* που παρασιτούσαν αίγες στην Χαλκιδική (608).

Κατά την περίοδο εκπόνησης της παρούσας μελέτης, μεμονωμένα περιστατικά με επιπλοκές έχουν αναφερθεί σε διάφορες περιοχές της Ελλάδας: Το 2001 δημοσιεύτηκε η εμφάνιση πάρεσης προσωπικού νεύρου ως επιπλοκής λοίμωξης από *R. conorii* σε δύο παιδιά στην Κρήτη (442), ενώ το 2006 αναφέρθηκε περίπτωση ΜΚΠ με επιπλοκές διανοητική σύγχυση, αταξία και δυσαρθρία (439). Το 2007

αναφέρθηκε περίπτωση ασθενούς με αισθητική και κινητική πολυνευρίτιδα ως επιπλοκή ρικετσίωσης της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών (443), ενώ το 2008 δημοσιεύτηκαν δύο περιπτώσεις παροδικής νευροαισθητήριας βαρηκοΐας οφειλόμενες στην *R. conorii* και στην *R. typhi* αντίστοιχα (607). Το 2008 παρουσιάστηκε το πρώτο επιβεβαιωμένο θανατηφόρο κρούσμα ΜΚΠ σε ασθενή στην Β. Ελλάδα (143).

1.2 Ρικετσιώσεις στην Κρήτη

Πριν το 2001 η μόνη ρικετσίωση που αποδεδειγμένα εμφανιζόταν στην Κρήτη ήταν ο ενδημικός τύφος με το σύνολο των κρουσμάτων να προέρχονται από την Δυτική Κρήτη και ιδίως από την περιοχή των Χανίων.

Το 2000 διαγνώστηκε ένα επιβεβαιωμένο ορολογικά κρούσμα κηλιδώδους πυρετού σε ασθενή από την Ζάκρο της Σητείας. Ακολούθως ζητήθηκαν πληροφορίες από άλλους γιατρούς της Σητείας σχετικά με το αν είχαν αντιμετωπίσει στο παρελθόν περιστατικά ΜΚΠ. Δύο ιδιώτες παθολόγοι γνώριζαν το νόσημα, και έδωσαν πληροφορίες για ανάλογα περιστατικά στο παρελθόν που είχαν διαγνωστεί κλινικά. Επιπλέον, τον Ιούνιο 1995, στην Παιδιατρική Κλινική του Νοσοκομείου της Σητείας είχε διαγνωστεί κλινικά περιστατικό ΜΚΠ σε παιδί ηλικίας 9 ετών που έκανε διακοπές με τους γονείς του στην Ερημούπολη της Σητείας. Το παιδί παρουσίαζε υψηλό πυρετό και εσχάρα στο σημείο προηγηθέντος δήγματος κρότωνα, όμως δεν διαπιστώθηκε εξάνθημα. Είχαν ληφθεί 3 διαδοχικά δείγματα ορού που τεκμηρίωσαν εργαστηριακά τη διάγνωση (ορομετατροπή με υψηλούς τίτλους αντισωμάτων IgM και IgG έναντι της *R. conorii*).

1.3 Συμπεράσματα από την παρούσα μελέτη

Με την παρούσα μελέτη

- Προτείνουμε τον ορισμό κρούσματος ρικετσίωσης της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών για την μελετούμενη περιοχή.
- Τεκμηριώσαμε την παρουσία του Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού για πρώτη φορά στην Ελλάδα και απομονώσαμε με κυτταροκαλλιέργεια από buffy coat και εσχάρες ασθενών με συμβατή κλινική εικόνα 5 στελέχη *R. conorii*. Δημοσιεύσαμε το πρώτο τεκμηριωμένο περιστατικό στην Ελλάδα.
- Τεκμηριώσαμε για πρώτη φορά στην Ελλάδα την παρουσία μιας αναδυόμενης ρικετσίωσης οφειλόμενης στην *R. sibirica mongolotimonae*, ανιχνεύοντας ρικετσιακό DNA στο αίμα ή/και εσχάρα ασθενών με κλινική εικόνα συμβατή και ορολογική ένδειξη κηλιδώδους πυρετού και ενοχοποιήσαμε για πρώτη φορά τον κρότωνα *Hyalomma anatolicum excavatum*, ο οποίος αφαιρέθηκε από ασθενή, ως μεταβιβαστή της νόσου. Δημοσιεύσαμε το πρώτο περιστατικό αυτής της ρικετσίωσης στην Ελλάδα και ένα από τα πρώτα παγκοσμίως.
- Τεκμηριώσαμε της παρουσία μιας δεύτερης αναδυόμενης ρικετσίωσης οφειλόμενης στην *R. aeschlimannii* με την ανίχνευση ρικετσιακού DNA σε βλάβη ενοφθαλμισμού στο σημείο δήγματος κρότωνα και ενοχοποιήσαμε για πρώτη φορά τον κρότωνα *Rhipicephalus turanicus* ως μεταβιβαστή της νόσου.
- Δείξαμε την παθογενετικότητα μιας νέας ρικέτσιας με προτεινόμενο όνομα *R. tselentii* (status candidatus), η οποία πρόσφατα ανιχνεύτηκε σε κρότωνα *Rhipicephalus turanicus* στην Κύπρο και στην Κρήτη, περιγράφοντας το πρώτο περιστατικό στο οποίο ανιχνεύτηκε η συγκεκριμένη ρικέτσια σε buffy coat και σε δύο εσχάρες. Πιθανότατα ο οικολογικός κύκλος της περιλαμβάνει αιγοπρόβατα και τους κρότωνές τους *Rh. turanicus*.

- Τεκμηριώσαμε ορολογικά την παρουσία της *R. felis* σε τρία κρούσματα ρικετσίωσης, τα πρώτα στην Ελλάδα οφειλόμενα στην συγκεκριμένη ρικέτσια, αναδεικνύοντας έτσι και τον ρόλο των ψύλλων στην μετάδοση ρικετσίωσης της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών στην μελετούμενη περιοχή.
- Τεκμηριώσαμε επίσης ορολογικά την παρουσία μιας αναδυόμενης ρικετσίωσης οφειλόμενης στην *R. massiliae* σε ένα ασθενή μας. Έως τώρα μόνο 3 περιστατικά της συγκεκριμένης ρικετσίωσης έχουν αναφερθεί παγκοσμίως.
- Περιγράψαμε τα επιδημιολογικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ρικετσίωσης της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών σε 34 κρούσματα από τα 48 συνολικά που διαγνώσαμε στην διάρκεια 8 ετών (2000-2007) στην Ανατολική Κρήτη και επισημάναμε ορισμένα κλινικά ευρήματα τα οποία βοηθούν διαγνωστικά.
- Ανιχνεύσαμε την *R. conorii* στο αίμα σκύλου. Έως σήμερα υπάρχει μόνο άλλη μια ανάλογη αναφορά.
- Ανιχνεύσαμε για πρώτη φορά την *R. conorii* στο αίμα προβάτων, αποδεικνύοντας έτσι τον ρόλο των προβάτων ως δεξαμενής της συγκεκριμένης ρικέτσας.
- Επιβεβαιώσαμε τα ευρήματα προηγούμενης μελέτης στην Κεφαλονιά ανιχνεύοντας της *R. conorii* σε κρότωνα *Rh. sanguineus*.
- Ανιχνεύσαμε την *R. conorii* και σε ένα δεύτερο είδος κρότωνα, τον *Rhipicephalus turanicus*, ο οποίος παρασιτεί κυρίως σε αιγοπρόβατα. Η *R. conorii* έχει ανιχνευτεί επίσης στην Ιταλία σε κρότωνα *Rh. turanicus*.
- Διατυπώσαμε την υπόθεση για την ύπαρξη ενός νέου οικολογικού κύκλου του Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού που περιλαμβάνει τα πρόβατα και κρότωνές τους, βασιζόμενοι στην ανίχνυσή της σε αίμα προβάτων, σε κρότωνα προβάτων (*Rh. turanicus*) και σε επιδημιολογικά στοιχεία των ασθενών με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από *R. conorii*, από όπου προέκυπτε η συχνότερη επαφή τους με αιγοπρόβατα συγκριτικά με σκυλιά.
- Ανιχνεύσαμε την *R. sibirica mongolotimoniae* σε κρότωνα *Hyalomma anatolicum excavatum* που συλλέχτηκαν από πρόβατα, επιβεβαιώνοντας έτσι προηγούμενη ανίχνευση της ίδιας ρικέτσας σε κρότωνα του ίδιου είδους που είχε αφαιρεθεί από ασθενή. Διαπιστώσαμε ότι στον οικολογικό κύκλο της *R. sibirica mongolotimoniae* στην περιοχή εμπλέκονται τα πρόβατα και οι κρότωνές τους *Hy. anatolicum excavatum*. Βασιζόμενοι στη στενή γειτνίαση αιγοπροβάτων και μεταναστευτικών πουλιών, ιδίως κατά την εαρινή αποδημία τους από την Αφρική που παρατηρήθηκε κατά τη διερεύνηση περιβάλλοντος, διατυπώθηκε υπόθεση (που χρήζει παραπέρα διερεύνησης) ότι το είδος αυτό του κρότωνα και η ρικέτσια που μεταφέρει πιθανόν να εισήχθη στην περιοχή μέσω μεταναστευτικών πτηνών.
- Δεν διαπιστώθηκε η παρουσία της *R. typhi* στην περιοχή.

Έως πρόσφατα ο αριθμός των γνωστών ρικετσίωσης της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών ήταν μικρός. Οι γνωστές παθογόνες ρικέτσιες θεωρούνταν ότι περιορίζονταν σε συγκεκριμένα γεωγραφικά όρια, μη αλληλοεπικαλυπτόμενα και όλες οι ρικετσίωσεις της ΟΚΠ που παρουσιαζόταν σε μια συγκεκριμένη περιοχή θεωρούνταν ότι οφείλονταν σε μία μόνο ρικέτσια. Έτσι στην Αμερική θεωρούνταν ότι η μόνη ρικετσίωση της ΟΚΠ ήταν ο Κηλιδώδης Πυρετός των Βραχωδών Ορέων με

αιτιολογικό παράγοντα τη *R. rickettsii*, στην Μεσόγειο και την Αφρική ο Μεσογειακός Κηλιδώδης Πυρετός με αιτιολογικό παράγοντα τη *R. conorii*, στην Σιβηρία ο Βορειοασιατικός κροτωνογενής τύφος με αιτιολογικό παράγοντα τη *R. sibirica*, στην Αυστραλία ο κροτωνογενής τύφος του Queensland με αιτιολογικό παράγοντα την *R. australis*. Οι μελέτες σχετικά με τα επιδημιολογικά και κλινικά των ρικετσιώσεων βασίζονταν στην παραπάνω παραδοχή και στην ορολογική τεκμηρίωση εχρησιμοποιείτο αντιγόνο της θεωρούμενης ως μόνης υπεύθυνης σε κάθε περιοχής ρικέτσιας.

Πρόσφατα έχει τεκμηριωθεί η παθογονικότητα και άλλων ρικετσιών, πολλές από τις οποίες είχαν ανευρεθεί στο παρελθόν σε κρότωνα και θεωρούνταν ως μη παθογόνες ή αγνώστου παθογονικότητας. Οι γνώσεις μας για την κλινική εικόνα και τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των περισσότερων αναδυόμενων ρικετσιώσεων βασίζεται σε μεμονωμένες αναφορές ή σε μικρές σειρές περιστατικών και έτσι το εύρος των κλινικών τους εκδηλώσεων δεν έχει μελετηθεί ακόμα ικανοποιητικά. Η παρουσία όμως αναδυόμενων ρικετσιώσεων στις περιοχές των παλαιότερων ρικετσιώσεων δημιουργεί προβληματισμό για την ακρίβεια των παλαιότερων κλινικών περιγραφών των παραπάνω νοσημάτων, μια και είναι σίγουρο ότι τουλάχιστον ορισμένα από τα περιστατικά που περιλαμβάνονται στις μελέτες οφείλονταν σε άλλη συνυπάρχουσα στην ίδια περιοχή ρικέτσια, με την οποία υπήρχαν διασταυρούμενες ορολογικές αντιδράσεις. Μόλις τα τελευταία χρόνια υπάρχουν λίγες μελέτες όπου περιγράφονται σειρές περιστατικών που έχουν τεκμηριωθεί με κυτταροκαλλιέργειες, μοριακές μεθόδους (PCR), ή εξειδικευμένες ορολογικές δοκιμασίες όπως έμμεσος ανοσοφθορισμός με πολλαπλά ρικετσιακά αντιγόνα συγχρόνως, Western blot, διασταυρούμενη απορρόφηση σε συνδυασμό με Western blot.

Επίσης στις οροεπιδημιολογικές μελέτες, ιδίως σε αυτές που χρησιμοποιούνταν για την διερεύνηση της οροθετικότητας ενός πληθυσμού ο ανοσοφθορισμός, το συμπέρασμα αντικατοπτρίζει περισσότερο την οροθετικότητα γενικά στις ρικέτσιας της ΟΚΠ και όχι την οροθετικότητα έναντι της συγκεκριμένης ρικέτσιας που το αντιγόνο της χρησιμοποιούνταν στην δοκιμασία IFA.

Όταν ξεκινήσαμε την παρούσα μελέτη η μόνη ρικετσιώση της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών που θεωρούνταν ότι υπήρχε στην Μεσόγειο ήταν ο Μεσογειακός Κηλιδώδης Πυρετός και μόνο ελάχιστες αναφορές υπήρχαν για άλλες ρικετσιώσεις, όπως τις οφειλόμενες στην *R. "mongolotimonae"* και την *R. slovacae*.

Έτσι ξεκινήσαμε με σκοπό ουσιαστικά να μελετήσουμε τον Μεσογειακό Κηλιδώδη Πυρετό, όμως σύντομα διαπιστώσαμε ότι υπήρχαν διαφορές κυρίως σε επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών αλλά και σε ορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά σε σχέση με προηγούμενες περιγραφές του ΜΚΠ από άλλες Μεσογειακές χώρες όπως Γαλλία, Ιταλία, Ισπανία, Πορτογαλία.

Επίσης, σύντομα ανιχνεύσαμε (2002) σε δύο ασθενείς και μια δεύτερη παθογόνο ρικέτσια, την *R. mongolotimonae* όπως ονομαζόταν τότε, η οποία αργότερα ονομάστηκε *R. sibirica mongolotimonae*, για την οποία είχαν έως τότε ανακοινωθεί μόνο δύο περιστατικά (Μασσαλία, Γαλλία), γεγονός που κατέδειξε ότι στην συγκεκριμένη περιοχή της Σητείας οι υπεύθυνοι παράγοντες των κηλιδωδών πυρετών ήταν τουλάχιστον δύο διαφορετικές ρικέτσιας.

Ένα έτος αργότερα (2003) ανιχνεύτηκε η *R. aeschlimannii* σε βιοψία βλάβης ενοφθαλμισμού ασθενούς και σε κρότωνα *Rh turanicus* που παρασιτούσε στον ασθενή στο σημείο της δερματικής βλάβης. Έως τότε μόνο δύο περιστατικά ρικετσιώσης από την συγκεκριμένη ρικέτσια είχαν ανακοινωθεί (ένα σε ασθενή από το Μαρόκο και ένα σε ασθενή από την Νότιο Αφρική).

Σε περιστατικά από την Σητεία που η διάγνωσή τους δεν είχε τεκμηριωθεί με απομόνωση ρικετσιακού στελέχους σε κυτταροκαλλιέργεια ή ανίχνευση με μοριακές μεθόδους σε βιολογικά υλικά (λευκοκυτταρική στοιβάδα ή εσχάρα), απεστάλησαν δείγματα ορών των ασθενών στο εργαστήριο αναφοράς των ρικετσιώσεων στη Γαλλία (Μασσαλία διεύθυνση D. Raoult), όπου διενεργήθηκε ταυτόχρονα έλεγχος με IFA με τη χρήση αντιγόνων πολλαπλών παθογόνων ρικετσιών που είχαν έως τότε βρεθεί σε Μεσογειακές χώρες. Ο ορολογικός έλεγχος έδειξε την παρουσία της *R. felis* σε τρεις ασθενείς και της *R. massiliae* σε ένα ασθενή. Η παθογονικότητα της *R. felis* είχε αποδειχθεί το 1994 ενώ της *R. massiliae* το 2005 για την οποία έως σήμερα έχουν δημοσιευτεί μόνο δύο περιστατικά, ένα από την Ιταλία και ένα από την Γαλλία. Το 2004 σε ασθενή από την περιοχή του Αγ. Νικολάου ανιχνεύσαμε στο αίμα του και σε δύο εσχάρες ένα ρικετσιακό στέλεχος που δεν ταυτιζόταν με κανένα από τα είδη γνωστά παθογόνα, είχε δε μεγαλύτερη συγγένεια με την *R. africae*. Λίγο αργότερα το ίδιο στέλεχος ανιχνεύτηκε σε κρότωνα *Rh. turanicus* αρχικά στην Κύπρο και ακολούθως στην περιοχή του Αγ. Νικολάου. Αυτή η ρικέτσια δεν έχει ακόμα απομονωθεί και ως εκ τούτου χαρακτηρίζεται *status candidatus*, είναι όμως παθογόνος για τον άνθρωπο. Αντίστοιχο περιστατικό οφειλόμενο σε αυτήν την ρικέτσια δεν έχει αναφερθεί έως σήμερα.

Αποδείξαμε λοιπόν την εμφάνιση στην περιοχή της Ανατολικής Κρήτης 6 διαφορετικών ρικετσιών, από τις οποίες 5 θεωρείται ότι μεταδίδονται μέσω κροτώνων και η έκτη (*R. felis*) μέσω ψύλλων.

1.4 *Rickettsia conorii*

Επιδημιολογία - Οικολογία

Από 5 ασθενείς απομονώσαμε την *R. conorii* σε κυτταροκαλλιέργεια βιολογικού υλικού σε shell-vials. Στους 3 η απομόνωση έγινε από την λευκοκυτταρική στοιβάδα και την εσχάρα, σε ένα μόνο από την λευκοκυτταρική στοιβάδα και σε ένα μόνο από την εσχάρα. Οι 4 από τους 5 ασθενείς νόσησαν από Μάιο έως Ιούλιο, όμως ένας ασθενής νόσησε τον μήνα Δεκέμβριο, μήνα ασυνήθιστο για την συγκεκριμένη ρικετσίωση. Οι κρότωνα *Rh. sanguineus* που θεωρούνται οι κύριες δεξαμενές και μεταβιβαστές της *R. conorii* μπορούν να εμφανίσουν δραστηριότητα και τους χειμερινούς μήνες αλλά μόνο στο περιβάλλον ενός σπιτιού όπου η θερμοκρασία και τους χειμερινούς μήνες διατηρείται υψηλή, προϋπόθεση όμως γι' αυτό είναι η κατοχή σκύλου από τον ασθενή ο οποίος να διαβιεί μέσα στο σπίτι. Στην περίπτωση του συγκεκριμένου ασθενή κάτι τέτοιο δεν συνέβαινε. Ο ασθενής δεν ήταν κάτοχος ζώων, όμως τις προηγούμενες ημέρες μάζευε ελιές από περιοχές στις οποίες βοσκούσαν αιγοπρόβατα. Όπως έχουμε αναφέρει, στην περιοχή της Σητείας τα αιγοπρόβατα βόσκουν χωρίς την ταυτόχρονη παρουσία σκυλιών κοντά τους. Είναι πιθανόν ο ασθενής να εκτέθηκε κατά την διάρκεια της παραπάνω γεωργικής εργασίας σε κρότωνα, οι οποίοι να έχουν ως ξενιστές στα ενήλικά τους στάδια τα αιγοπρόβατα. Τέτοιου είδους κρότωνα είναι οι *Rh. turanicus* οι οποίοι στα ανώριμά τους στάδια παρασιτούν σε μικρά θηλαστικά όπως λαγούς, σκαντζόχοιρους και τρωκτικά τα οποία υπάρχουν στην ύπαιθρο της Κρήτης. Στην παρούσα εργασία αποδείξαμε την παρουσία της *R. conorii* σε κρότωνα *Rh. turanicus* που αφαιρέθηκαν από πρόβατα, καθώς και την παρουσία ρικετσιακού DNA της *R. conorii* στο αίμα προβάτων.

Ανιχνεύσαμε όμως επίσης την *R. conorii* σε κρότωνα *Rh. sanguineus* που αφαιρέθηκε από σκύλο καθώς και από αίμα (buffy coat) σκύλου, την διάρκεια της ρικετσιαμίας του οποίου δεν γνωρίζουμε.

Οι υπόλοιποι 4 ασθενείς νόσησαν αργά την άνοιξη και το καλοκαίρι (Μάιο έως Ιούλιο) ενώ στην Γαλλία τα περισσότερα περιστατικά εμφανίζονται αργότερα, από Ιούλιο έως Σεπτέμβριο. Στην Γαλλία η συγκεκριμένη εποχιακή κατανομή των κρουσμάτων σχετίστηκε με την δραστηριότητα των ανώριμων κροτώνων *Rh. sanguineus* που είναι αυξημένη κατά τους ίδιους μήνες. Η διαφορετική εποχιακή κατανομή τους στην Σητεία μπορεί να οφείλεται είτε στις μεγαλύτερες θερμοκρασίες που υπάρχουν στην περιοχή με αποτέλεσμα πιο πρώιμη και περισσότερο παρατεταμένη (περιστατικό τον Δεκέμβριο) δραστηριότητα των κροτώνων *Rh. sanguineus*, είτε σε μετάδοση της νόσου από άλλους μεταβιβαστές που παρουσιάζουν πιο παρατεταμένη δραστηριότητα με κορύφωση ενωρίτερα. Ο χρόνος εμφάνισης των περισσότερων περιστατικών μας ταυτίζεται με την κορύφωση της δραστηριότητας των ενηλίκων κροτώνων *Rh. turanicus* και η εμφάνιση κρούσματος τον Δεκέμβριο ίσως να σχετίζεται με το ότι οι ενήλικες *Rh. turanicus* στα θερμότερα κλίματα είναι δραστηριοί και τον χειμώνα.

Ένα άλλο γεγονός που ενισχύει την άποψη της συσχέτισης ορισμένων τουλάχιστον εκ των κρουσμάτων ΜΚΠ με τους κρότωνα *Rh. turanicus* είναι το ότι σε κανένα από τους ανθρώπους που παρασιτούνταν από κρότωνα δεν ταυτοποιήθηκε ο *Rh. sanguineus*, ενώ σχεδόν οι μισοί παρασιτούνταν από ενήλικες κρότωνα *Rh. turanicus*. Οι κρότωνα *Rh. turanicus* αφαιρέθηκαν από ανθρώπους κατά τους μήνες Μάιο έως Ιούνιο. Όμως ώριμοι κρότωνα αυτού του είδους βρέθηκαν σε πρόβατα και κατά τον Δεκέμβριο.

Οι ασθενείς ήταν όλοι κάτοικοι μόνιμοι ή προσωρινοί αγροτικών περιοχών (ένας ασθενής έκανε τουρισμό και διέμενε σε τροχόσπιτο σε παραλία όπου δίπλα υπήρχε κοπάδι προβάτων), όλοι είχαν έρθει σε επαφή με αίγες ή/και πρόβατα, οι 3 με σκύλους, οι 3 με κουνέλια και οι 2 με γάτες. Ο αριθμός των ασθενών είναι μικρός για να βγάλει κάποιος αξιόπιστα στατιστικά συμπεράσματα, υπάρχει όμως σαφής ένδειξη ότι όλοι οι ασθενείς (5/5) είχαν έρθει σε επαφή με αιγοπρόβατα, ενώ μόνο οι 3/5 είχαν έρθει σε επαφή με σκύλο.

Ένας από τους παραπάνω ασθενείς είχε εκτεθεί σε κρότωνα κατά την διάρκεια ενασχόλησής του με αμπέλι. Ο κρότωνα που τον τσίμπησε ήταν πολύ μικρού μεγέθους, προφανώς προνυμφική μορφή. Στο συγκεκριμένο αμπέλι υπήρχε σοβαρό πρόβλημα με κρότωνα κατά τα προηγούμενα έτη και γι' αυτό όποιος έμπαινε να εργαστεί εκεί έβαζε πρώτα στα παπούτσια του μια εντομοαπωθητική σκόνη. Διαπιστώσαμε στην έρευνά μας ότι αιγοπρόβατα έμπαιναν και σε αμπέλια. Από την άλλη μεριά είναι γνωστό ότι συχνά οι λαγοί φτιάχνουν φωλιές μέσα σε αμπέλια οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν και από άλλα τρωκτικά. Λόγω του ότι αφενός δεν έχει βρεθεί έως σήμερα κάποιο σπονδυλωτό που να αποτελεί δεξαμενή της *R. conorii* και να παρουσιάζει παρατεταμένης διάρκειας ρικετσιαϊμία (ο σκύλος παρουσιάζει μόνο πολύ σύντομη ρικετσιαϊμία) αφ'ετέρου είχε διαπιστωθεί σε μια μελέτη ότι σε περιοχή που πέθαναν οι λαγοί από κάποιο νόσημα, τα επόμενα χρόνια υπήρξε μια κατακόρυφη μείωση της συχνότητας των κρουσμάτων ΜΚΠ που αυξήθηκε εκ νέου όταν επανεμφανίστηκαν οι λαγοί, έχει υποτεθεί ότι ή λαγοί ή μικρά τρωκτικά που ζουν στις εγκαταλελειμμένες φωλιές τους ίσως αποτελούν δεξαμενές της *R. conorii*. Κάτοικοι της περιοχής που είναι κυνηγοί μας είχαν αναφέρει ότι συχνά οι λαγοί που σκότωναν παρασιτούνταν από μεγάλο αριθμό πολύ μικρού μεγέθους κροτώνων, μάλιστα το παιδί ενός κυνηγού είχε τσιμπηθεί από ένα τέτοιο κρότωνα ο οποίος αφαιρέθηκε έγκαιρα.

Διαπιστώσαμε επιδημιολογικά ότι πολλοί ασθενείς που έρχονταν σε επαφή με αιγοπρόβατα είχαν επίσης επαφή με κουνέλια και διαπιστώσαμε από επίσκεψη στους χώρους διαβίωσης των ασθενών την στενή συσχέτιση των αιγοπροβάτων με τα

κουνέλια, γεγονός που βοηθά στον πολλαπλασιασμό σε μεγάλους αριθμούς των ειδών εκείνων των κροτώνων –όπως των *Rh. turanicus* και *Hyalomma anatolicum excavatum* - που στα ανώριμα στάδιά τους παρασιτούν σε μικρά θηλαστικά όπως λαγόμορφα και στα ώριμα σε μεγαλύτερα όπως αίγες και πρόβατα.

Για την εξαγωγή ακριβών συμπερασμάτων σχετικά με την οικολογία του Μεσογειακού Κηλιδώδους Πυρετού στην περιοχή της Ανατολικής Κρήτης απαιτείται μια πιο εκτεταμένη έρευνα που θα περιλαμβάνει καταγραφή της εποχιακής κατανομής ενηλίκων και ανώριμων κροτώνων *Rh. sanguineus* και *Rh. turanicus* σε σκύλους, αίγες, πρόβατα, λαγούς, κουνέλια, μικρά τρωκτικά της υπαίθρου, σκαντζόχοιρους, νυφίτσες, ασβούς, αλλά και πουλιά, κατοικίδια και μεταναστευτικά, καταγραφή του βαθμού που αυτά τα είδη κροτώνων είναι θετικά για την *R. conorii* και καταγραφή της ύπαρξης και της διάρκειας της ρικετσιαιμίας στα παραπάνω ζώα και πτηνά.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν πυρετό μεγαλύτερο των 38,8°C, εξάνθημα και βλάβη ενοφθαλμισμού.

Το εξάνθημα ήταν κηλιδοβλατιδώδες σε όλους τους ασθενείς ενώ σε 2/5 υπήρχαν λίγα φυσαλιδώδη στοιχεία στο κέντρο ορισμένων βλατίδων που στην πορεία ερράγησαν. Φυσαλιδώδη στοιχεία στον ΜΚΠ περιγράφονται σπάνια, γεγονός που ίσως οφείλεται στο ότι είναι λίγα και μικρού μεγέθους και απαιτείται για την διαπίστωσή τους σχολαστική παρατήρηση όλης της επιφάνειας του δέρματος.

Σε 2 ασθενείς παρουσιάστηκαν πετέχειες στο κέντρο ορισμένων στοιχείων του εξανθήματος κατά την εξέλιξη της νόσου. Επειδή το παραπάνω εύρημα παρουσιάζεται μόνο σε εξανθήματα που οφείλονται σε αγγειίτιδα, η παρουσία του είναι χρήσιμη διαγνωστικά και πρέπει να αναζητείται με σχολαστική παρατήρηση του δέρματος γιατί συχνά δεν είναι έκδηλο.

Σε όλους τους ασθενείς το εξάνθημα εντοπιζόταν στον κορμό, στους 4 στα άκρα, στους 3 υπήρχε στις παλάμες και στα πέλματα και σε 1 στο πρόσωπο. Η εντόπιση στο πρόσωπο δεν είναι συνήθης. Ήταν αραιό σε 2 ασθενείς. Σε 2 ασθενείς παρουσιάστηκε συγχρόνως στον κορμό και στα άκρα ενώ σε 1 ήταν κεντρομόλο. Ο χρόνος από την εμφάνιση του πυρετού έως την εμφάνιση του εξανθήματος ήταν 1-5 ημέρες με διάμεση τιμή 3,5 ημέρες.

Η βλάβη ενοφθαλμισμού ήταν η τυπική εσχάρα σε 4 ασθενείς, ενώ σε 1 ασθενή που εντοπιζόταν στην ραχιαία επιφάνεια του άκρου ποδός, περιοχή με μικρό πάχος υποδόριου ιστού, υπήρχε ερυθροϊώδης επίπεδη βλάβη με μικρή κεντρική εφελκίδα. Η συχνότερη εντόπισή της ήταν στο άκρο πόδι (3 ασθενείς) γεγονός που σημαίνει ότι ο υπεύθυνος κρότωνας δεν διέτρεξε μεγάλη απόσταση πάνω στο δέρμα των ασθενών. Άλλες εντοπίσεις ήταν η κνήμη και ο τράχηλος. Δεν διαπιστώθηκε εσχάρα στις βουβωνικές περιοχές και στο περίνεο.

Κανένας ασθενής δεν διαπίστωσε την παρουσία βλατίδας ή φυσαλίδας που στην πορεία να εξελκώθηκε, γεγονός που πιθανώς σημαίνει ότι η εσχάρα δημιουργήθηκε ταυτόχρονα με την περιβάλλουσα φλεγμονώδη διήθηση ή σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα από αυτήν. Ο χρόνος από την εμφάνιση της εσχάρας έως την έναρξη του πυρετού ήταν 2-10 ημέρες με διάμεση τιμή τις 5 ημέρες.

Υπεραιμία επιπεφυκότων εμφάνισαν 3 ασθενείς ενώ υπεραιμία της μαλθακής υπερώας - ενός συμπτώματος που δεν έχει περιγραφεί στον ΜΚΠ - εμφάνισαν επίσης 3 ασθενείς. Το εύρημα της υπεραιμίας της μαλθακής υπερώας ή/και των επιπεφυκότων που αποτελεί κλινική έκφραση της αγγειίτιδας των μικρών αγγείων, αποτελεί χρήσιμο στοιχείο στην κλινική διάγνωση. Σε ορισμένους ασθενείς με

ρικετσίωση, πρώτα παρατηρήσαμε την υπεραιμία της μαλθακής υπερώας και μετά αναζητήσαμε και βρήκαμε λίγα στοιχεία εξάνθηματος. Μάλιστα ορισμένοι ασθενείς με ορολογική ένδειξη κηλιδώδους πυρετού που δεν εμφάνιζαν εξάνθημα, παρουσίαζαν την υπεραιμία της μαλθακής υπερώας.

Λεμφαδενίτιδα σύστοιχη με την εσχάρα παρουσίαζαν όλοι οι ασθενείς, το μέγεθος όμως των διογκωμένων λεμφαδένων ήταν μικρό (1cm) στους 4 ασθενείς και μόνο σε 1 είχε διάμετρο 5 cm. Οι λεμφαδένες ήταν χωρίς ευαισθησία ή με ήπια ευαισθησία. Η παρουσία τους αξιολογείται από το γεγονός της υποχώρησής τους σύντομα μετά την έναρξη δοξκυκλίνης. Λεμφαδενίτιδα περιγράφεται σπάνια στον ΜΚΠ, γεγονός που πιθανώς οφείλεται στο ότι το μέγεθος των διογκωμένων λεμφαδένων είναι σχετικά μικρό και σε συνδυασμό με την έλλειψη ευαισθησίας οδηγούν στην μη αξιολόγησή τους.

1.5 *Rickettsia sibirica mongolotimonae*

Επιδημιολογία - Οικολογία

Το 2002 διαγνώστηκαν δύο περιστατικά ρικετσίωσης από την *R. sibirica mongolotimonae* στην περιοχή της Σητείας. Η διάγνωση έγινε στον πρώτο ασθενή με ανίχνευση της ρικέτσιας στην στιβάδα των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματός του καθώς και σε ενήλικο κρότωνα *Hy. anatolicum excavatum* που παρασιτούσε στο όσχεό του και στον δεύτερο ασθενή με ανίχνευση της ρικέτσιας στη στιβάδα των λευκών αιμοσφαιρίων και σε βιοψία εσχάρας. Ορός από αυτούς τους ασθενείς στάλθηκε στο εργαστήριο αναφοράς στη Μασσαλία όπου ελέγχθηκε με IFA συγχρόνως με πολλά ρικετσιακά αντιγόνα και αποδείχθηκε και ορολογικά ότι υπεύθυνη ρικέτσια ήταν η *R. sibirica mongolotimonae* (οι τίτλοι των IgM ή/και IgG αντισωμάτων έναντι της *R. sibirica mongolotimonae* ήταν τουλάχιστον τετραπλάσιοι από αυτούς για τις υπόλοιπες ρικέτσιες).

Τα περιστατικά παρουσιάστηκαν και τα δύο τον μήνα Δεκέμβριο, ένα μήνα ασυνήθιστο για ΜΚΠ, όπως ήταν η αρχική κλινική διάγνωση. Η εποχή είναι ασυνήθιστη επίσης για τα περιστατικά ρικετσίωσης από την *R. sibirica mongolotimonae* που σε άλλες μεσογειακές χώρες παρουσιάζονται κυρίως την άνοιξη και το καλοκαίρι.

Οι ασθενείς δεν σχετίζονταν μεταξύ τους. Ο ένας προερχόταν από τον Δήμο Λεύκης και ο άλλος από τον Δήμο Ιτάνου. Και οι δύο ασθενείς ανέφεραν δήγμα κρότωνα. Στον ένα ασθενή όπως αναφέρθηκε αφαιρέθηκε ένας κρότωνα από το όσχεό του, ενώ 10 μέρες πριν είχε αφαιρέσει και έτερο κρότωνα από το όσχεό του. Επίσης παρουσίαζε μια βλατίδα στο επιγάστριο με κεντρική μικρή εφελκίδα που θύμιζε δήγμα εντόμου. Η παρουσία του κρότωνα πάνω στον ασθενή σε συνδυασμό με το γεγονός ότι ήταν επίσης θετικός στην *R. sibirica mongolotimonae* αποτελούσαν ισχυρές ενδείξεις ότι ο κρότωνα *Hyalomma anatolicum excavatum* αποτελούσε τον μεταβιβαστή της νόσου. Ο ασθενής δεν είχε ζώα, όμως τις προηγούμενες ημέρες είχε ασχοληθεί με την συλλογή ελαιοκάρπου, και ανέφερε ότι δίπλα στο ελαιόφυτό του έβοσκε κοπάδι με αιγοπρόβατα.

Ο δεύτερος ασθενής ανέφερε δήγμα κρότωνα στην μηροβουβωνική χώρα όπου αργότερα εμφάνισε εσχάρα. Το δήγμα είχε γίνει αισθητό. Αφαίρεσε λίγες ώρες αργότερα μόνος του τον κρότωνα και θεώρησε ότι ήταν κρότωνα από τα πρόβατά του, τα οποία παρασιτούνταν από μεγάλο αριθμό κροτώνων. Ο κρότωνα πιθανώς ήταν ενήλικας, από την περιγραφή του μεγέθους του. Διέθετε επίσης σκύλους, κουνέλια και κότες. Επισκεφτήκαμε την μάντρα του και διαπιστώσαμε τη στενή γειτνίαση των προβάτων με τα κουνέλια και τις κότες. Ένα σκυλί ήταν δεμένο στην άκρη της μάντρας. Αφαιρέσαμε κρότωνα από τα πρόβατά του που ανήκαν σε δύο

είδη: *Rh. turanicus* και *Hy. anatolicum excavatum*. Ο ασθενής είχε ασχοληθεί επίσης τις προηγούμενες ημέρες με το μάζεμα ελαιοκάρπου. Ορισμένα από τα πρόβατά του τα είχε δεμένα μέσα στα ελαιόφυτά του.

Αμφότεροι δηλαδή οι ασθενείς είχαν επαφή με αιγοπρόβατα και με κρότωνα *Hy. anatolicum excavatum*. Η έρευνα που ακολούθησε σε κρότωνα που συλλέχθηκαν από ζώα από τις περιοχές των ασθενών έδειξε την παρουσία της *R. sibirica mongolotimoniae* σε κρότωνα *Hyalomma anatolicum excavatum*, γεγονός που τεκμηριώνει την άποψη ότι αποτελεί τον μεταβιβαστή της παραπάνω ρικετσίας στην συγκεκριμένη περιοχή.

Επιπλέον διαπιστώσαμε ότι σχεδόν από τα μισά άτομα που παρασιτούνταν από κρότωνα στην Αν. Κρήτη, αφαιρέθηκαν κρότωνα του είδους *Hy. anatolicum excavatum*, γεγονός που υποδηλώνει ένα ιδιαίτερο ρόλο αυτού του είδους στην οικοεπιδημιολογία των ρικετσιώσεων στην περιοχή και αποτελεί ένδειξη ότι η *R. sibirica mongolotimoniae* πιθανόν να είναι ιδιαίτερα συχνή στην περιοχή.

Αυτοί οι κρότωνα αφαιρέθηκαν από ανθρώπους κατά τους μήνες 12^ο, 1^ο, 6^ο και 8^ο, δηλαδή είχαν εποχιακή κατανομή καθ' όλη την διάρκεια του έτους.

Σε δύο από τα άτομα που παρασιτούνταν από *Hy. anatolicum excavatum* οι κρότωνα αφαιρέθηκαν από το όσχεο, σε ένα από την κοιλιά και σε ένα από τον θώρακα. Στα αιγοπρόβατα αυτοί οι κρότωνα παρασιτούν κυρίως στις μηροβουβονικές περιοχές, στο περίνεο και στους μαστούς. Η συχνή ανεύρεση κροτώνων αυτού του είδους στο όσχεο των ανθρώπων, σε συνδυασμό με το γεγονός της παρουσίας εσχάρας στην μηροβουβονική περιοχή του ενός ασθενούς με ρικετσίωση από την *R. sibirica mongolotimoniae*, δείχνει ότι οι κρότωνα *Hy. anatolicum excavatum* προτιμούν να παρασιτούν τους ανθρώπους σε αντίστοιχες περιοχές με αυτές που παρασιτούν και στα ζώα.

Από τους 4 ασθενείς από τους οποίους αφαιρέθηκαν κρότωνα *Hy. anatolicum excavatum* οι τρεις είχαν επαφή με αιγοπρόβατα ενώ κανένας δεν είχε επαφή με σκύλο. Η *R. sibirica mongolotimoniae* έχει ως σήμερα ανιχνευτεί ή απομονωθεί σε ανθρώπους και κρότωνα από χώρες της Νότιας Ευρώπης, της Αφρικής και την Έσω Μογγολία. Οι κρότωνα στους οποίους ανευρίσκεται ανήκουν κατά κανόνα στο γένος *Hyalomma* και ορισμένα είδη αποδεδειγμένα παρασιτούν και σε αποδημητικά πουλιά. Μέχρι στιγμής δεν έχει αποδειχθεί η παρουσία του *Hy. anatolicum excavatum* σε αποδημητικά πουλιά που περνούν από την περιοχή. Η διασπορά της *R. sibirica mongolotimoniae* στον κόσμο σχεδόν ταυτίζεται με αυτήν του αιμορραγικού πυρετού της Κριμαίας – Κονγκό, ενός ιογενούς νοσήματος που μεταδίδεται επίσης από κρότωνα *Hyalomma*. Ταυτίζεται επίσης και με ορισμένα από τα μεταναστευτικά ρεύματα αποδημητικών πουλιών. Στην μελετούμενη περιοχή διαπιστώσαμε την στενή γειννίαση των μεταναστευτικών πουλιών με τα αιγοπρόβατα, καθώς και την παρουσία τους σε περιοχές όπου οι κάτοικοι ασχολούνται με αγροτικές δραστηριότητες (ελαιοκαλλιέργειες, αμπέλια). Είναι πιθανό η *R. sibirica mongolotimoniae* να μεταφέρθηκε στην περιοχή από κρότωνα *Hyalomma* μεταναστευτικών πουλιών κατά το απώτερο παρελθόν και ακολούθως στον οικολογικό της κύκλο στην περιοχή να ενεπλάκησαν οι κρότωνα *Hy. a. excavatum* και τα αιγοπρόβατα καθώς και άγνωστα προς το παρόν μικρά θηλαστικά ή πτηνά μια και οι ανώριμοι κρότωνα παρασιτούν σε μικρού μεγέθους σπονδυλωτά.

Για την πλήρη κατανόηση του οικολογικού κύκλου της *R. sibirica mongolotimoniae* στην περιοχή απαιτείται η έρευνα των ειδών των ζώων και πουλιών, συμπεριλαμβανομένων των αποδημητικών - που αποτελούν τους ξενιστές των ανώριμων σταδίων κροτώνων *Hy. a. excavatum* και ίσως αποτελούν επίσης και δεξαμενές της νόσου, αν εμφανίζουν παρατεταμένη ρικετσιαίμια. Πρέπει επίσης να

μελετηθεί αν οι κρότωνες του παραπάνω είδους μπορούν να μεταδώσουν με το σάλιο τους την ρικέτσια στους ξενιστές τους καθώς και αν αυτή μεταδίδεται διαωοθηκικά και διασταδιακά στους κρότωνες με αποτέλεσμα αυτοί να αποτελούν δεξαμενές της ρικέτσιας.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Αμφότεροι οι ασθενείς παρουσίασαν πυρετό, ο ένας έως 38,8°C και ο άλλος έως 39,9°C. Η έναρξη του πυρετού δεν ήταν αιφνίδια και δεν συνοδευόταν από ρίγος. Ο ένας ασθενής εμφάνιζε πυρετό επί 7 ημέρες πριν την έναρξη δοξυκυκλίνης και ο άλλος επί 3 ημέρες. Και οι δύο παρουσίαζαν κακουχία ενώ ο ένας παρουσίαζε κεφαλαλγία μυαλγίες και αρθραλγίες.

Τυπική εσχάρα εμφάνιζε ο ένας ασθενής ενώ ο άλλος με τα δήγματα των κροτώνων στο όσχεο δεν εμφάνιζε βλάβη ενοφθαλμισμού στην συγκεκριμένη περιοχή, εμφάνιζε όμως μια μεγάλη βλατίδα με κεντρική μικρή εφελκίδα περιομφαλικά, συμβατή με δήγμα αρθρόποδου. Στον ασθενή με την εσχάρα ο χρόνος επώασης της νόσου από το δήγμα του κρότωνα έως την εμφάνιση βλατίδας στην θέση ενοφθαλμισμού εκτιμάται σε 3 ημέρες, ενώ η βλατίδα αυξήθηκε σε μέγεθος αργά και ακολούθως εξελκώθηκε. Ο χρόνος που μεσολάβησε από την εμφάνιση της βλατίδας έως την εμφάνιση του πυρετού ήταν 4 ημέρες.

Γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα παρουσίαζαν και οι δύο ασθενείς, με συμμετοχή παλαμών και πελμάτων, χωρίς συμμετοχή του προσώπου, ήταν όμως ιδιαίτερα αραιό και δεν είχε γίνει αντιληπτό από τους ασθενείς. Επεκτάθηκε φυγόκεντρα στον ένα ασθενή ενώ στον άλλο δεν εξακριβώθηκε ο τρόπος της επέκτασής του. Στην πορεία του στον ένα ασθενή παρουσιάστηκαν μικροπετέχειες στο κέντρο ορισμένων στοιχείων του εξανθήματος ενώ στον άλλο παρουσιάστηκαν λίγες μικρού μεγέθους φουσαλίδες. Δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βεβαιότητα ο χρόνος που μεσολάβησε μεταξύ της έναρξης του πυρετού και της εμφάνισης του εξανθήματος γιατί αυτό δεν είχε γίνει αντιληπτό από τους ασθενείς. Στον ένα πιθανολογείται ότι ήταν 3 ημέρες.

Υπεραιμία των επιπεφυκότων και της μαλθακής υπερώας παρατηρήθηκε και στους δύο ασθενείς. Σύστοιχη λεμφαδενίτιδα εμφάνισαν και οι δύο ασθενείς με διάμετρο λεμφαδένα 1-2 cm και ήπια ή καθόλου ευαισθησία. Υποχώρησαν σύντομα μετά την χορήγηση δοξυκυκλίνης. Δεν παρατηρήθηκε λεμφαγγειίτιδα όπως σε άλλα περιστατικά που έχουν περιγραφεί στην διεθνή βιβλιογραφία.

Και οι δύο ασθενείς παρουσίασαν έκτακτες υπερκοιλιακές συστολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ενώ ο ένας εμφάνισε και επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής. Ο ίδιος ασθενής παρουσίασε επίσης επιδείνωση χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, δεν απαιτήθηκε όμως εξωνεφρική κάθαρση και η νεφρική λειτουργία σταδιακά αποκαταστάθηκε στα προηγούμενα επίπεδα. Αυτός ο ασθενής άρχισε να λαμβάνει δοξυκυκλίνη 7 ημέρες μετά την έναρξη του πυρετού, γεγονός που πιθανώς συνετέλεσε στην εμφάνιση αυτής της επιπλοκής.

Στον εργαστηριακό έλεγχο παρουσίασαν αύξηση των τρανσαμινασών και της LDH, μικροσκοποπική αιματοουρία και ο ένας ασθενής ουδετεροπενία και θρομβοπενία.

Έως σήμερα έχουν δημοσιευτεί μόνο 16 περιστατικά ρικετσίωσης από την *R. sibirica mongolotimonae* παγκοσμίως, τα περισσότερα από την Γαλλία ενώ υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές περιστατικών από άλλες Ευρωπαϊκές και Αφρικανικές Μεσογειακές χώρες. Προτάθηκε αυτή η νέα ρικετσίωση να ονομάζεται “Ρικετσίωση σχετιζόμενη με λεμφαγγειίτιδα” (Lymphangitis associated rickettsioses – LAR), λόγω της συχνής εμφάνισης λεμφαγγειίτιδας μεταξύ της βλάβης ενοφθαλμισμού και των σύστοιχων λεμφαδένων.

Μέχρι τώρα δεν έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά και στο μόνο περιστατικό που παρουσιάστηκε κάποια επιπλοκή ήταν αυτό από την Σητεία με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Έτσι θεωρείται ήπια ρικετσίωση. Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων των ασθενών μας είναι εντός του περιγραφόμενου φάσματος από τις έως τώρα μελέτες. Αυτό που παρατηρήσαμε επιπλέον είναι η δυνατότητα εμφάνισης φυσαλίδων στην πορεία εξέλιξης του εξανθήματος. Παρατηρήθηκε επίσης η μεγαλύτερης διάρκειας εξέλιξη της βλάβης ενοφθαλμισμού από βλατίδα σε εσχάρα, σε σχέση με αυτή που παρατηρήθηκε στην εξέλιξη της βλάβης στο ΜΚΠ. Η διάμετρος των λεμφαδένων επίσης ήταν μεγαλύτερη από αυτήν στον ΜΚΠ. Λεμφαδενίτιδα με μεγάλο μέγεθος λεμφαδένων είχαμε και σε άλλα περιστατικά ρικετσίωσης στα οποία δεν αναγνωρίστηκε ο αιτιολογικός παράγοντας.

Λεμφαγγειίτιδα δεν παρατηρήθηκε στα συγκεκριμένα περιστατικά, όμως από προσωπική επικοινωνία με άλλο συνάδελφο γνωρίζουμε ότι έχει παρουσιαστεί λεμφαγγειίτιδα σε κρούσμα κηλιδώδους πυρετού στην Σητεία.

Λεμφαγγειίτιδα παρατηρήσαμε σε ασθενή με βλάβη ενοφθαλμισμού και σύστοιχη λεμφαδενίτιδα ο οποίος είχε δήγμα από κρότωνα *Rh. turanicus*. Στον συγκεκριμένο ασθενή δεν απομονώσαμε ούτε ανιχνεύσαμε ρικέτσια από τον κρότωνα ή την βιοψία της βλάβης ενοφθαλμισμού. Επίσης δεν ανέπτυξε διαγνωστικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι ρικετσιών, είχε όμως λάβει πρώιμα δοξυκυκλίνη.

1.6 *Rickettsia aeschlimannii*

Επιδημιολογία – Οικολογία

Τον Ιούνιο 2003 διαγνώσαμε στην Σητεία ένα περιστατικό ρικετσίωσης οφειλόμενης στην *R. aeschlimannii*. Η διάγνωση έγινε με ανίχνευση της ρικέτσιας σε βιοψία βλάβης ενοφθαλμισμού (βλατίδας) καθώς και σε κρότωνα που αφαιρέθηκε από το κέντρο της βλάβης ενοφθαλμισμού. Ο κρότωνα ήταν *Rh. turanicus*.

Ο ασθενής ήταν συνταξιούχος, ζούσε στα όρια της πόλης της Σητείας και κοντά στο σπίτι του διατηρούσε κήπο -όπου διατηρούσε κουνέλια και κότες- με τον οποίο ασχολούνταν καθημερινά. Ο ίδιος δεν είχε σκύλο, αίγες ή πρόβατα, όμως κοντά στο σπίτι του και κοντά στον κήπο του έβοσκαν αιγοπρόβατα. Επίσης κοντά στο σπίτι του υπήρχε μικρό ποτάμι στο οποίο σύχναζαν μεταναστευτικά παρυδάτια πουλιά.

Η *R. aeschlimannii* έχει βρεθεί σε κρότωνα ή/και ασθενείς σε πολλές χώρες της Αφρικής, στην νότια και ανατολική Ευρώπη και στην Ασία, έως το Καζακστάν. Σχετίζεται κυρίως με κρότωνα του γένους *Hyalomma* όπως και η *R. sibirica mongolotimonae* και η γεωγραφική εξάπλωση των δύο ρικετσιών σχεδόν ταυτίζεται. Επειδή τα ανώριμα στάδια πολλών ειδών κροτώνων *Hyalomma* παρασιτούν σε μεταναστευτικά πουλιά, πιθανά αυτές οι δύο ρικέτσιας έχουν εξαπλωθεί κατά μήκος μεταναστευτικής διαδρομής πουλιών.

Στην Ελλάδα είχε διαπιστωθεί σε προηγούμενη μελέτη η παρουσία της σε κρότωνα *Hyalomma anatolicum excavatum* στο νησί της Κεφαλονιάς.

Έχει επίσης βρεθεί με μικρότερη συχνότητα σε κρότωνα του γένους *Rhipicephalus*, συμπεριλαμβανομένου του *Rh. turanicus* (σε Κύπρο από αίγα) και σε κρότωνα του γένους *Haemaphysalis*. Στον μόνο ασθενή που βρέθηκε πάνω του ο παρασιτών κρότωνα, αυτός ήταν του είδους *Rhipicephalus appendiculatus*.

Κλινικές εκδηλώσεις

Ο χρόνος επώασης από την στιγμή του δήγματος έως την στιγμή εμφάνισης της βλάβης ενοφθαλμισμού ήταν 5-6 ημέρες. Ο ασθενής αντιλήφθηκε ένα μαύρο οζίδιο στον βραχίονά του αλλά νόμισε ότι ήταν σπίλος και δεν το αφαίρεσε. Την ημέρα που ήρθε στο νοσοκομείο παρουσίαζε μια έντονα εξέρυθρη βλατίδα διαμέτρου 2 cm που περιβαλλόταν από λιγότερο εξέρυθρη διήθηση διαμέτρου 8 cm. Στο κέντρο της

παρουσίαζε εμβάθυνση διαμέτρου ολίγων χιλιοστών και στο κέντρο της εμβάθυνσης παρασιτούσε ο κρότωνας. Ο ασθενής δεν παρουσίαζε άλλα συμπτώματα. Του χορηγήθηκε άμεσα δοξυκυκλίνη και δεν ανέπτυξε περαιτέρω συμπτωματολογία, η δε βλάβη ενοφθαλμισμού υποχώρησε σύντομα. Στον εργαστηριακό έλεγχο παρουσίαζε αυξημένη ΤΚΕ και CRP και μικροσκοπική αιματοουρία. Στον ορολογικό έλεγχο εμφάνιζε χαμηλό, μη διαγνωστικό τίτλο IgG και IgM αντισωμάτων έναντι της *R. conorii* σε δύο διαδοχικά δείγματα ορού με διαφορά 3 εβδομάδων.

Το παραπάνω περιστατικό παρουσιάζει παρόμοια κλινική εικόνα με το δεύτερο περιστατικό που είχε δημοσιευτεί και αφορούσε ασθενή από την Ν. Αφρική ο οποίος ανέπτυξε μόνο βλάβη ενοφθαλμισμού, έλαβε δε και αυτός έγκαιρα θεραπεία και δεν ανέπτυξε περαιτέρω συμπτώματα. Είχε δε αφαιρέσει από το δέρμα του ένα κρότωνα *Rh. appendiculatus*.

Μεγάλης έκτασης φλεγμονώδης διήθηση διαμέτρου μεγαλύτερης των 5 cm, όπως αυτή που παρατηρήθηκε στον παραπάνω ασθενή, παρατηρείται επίσης συχνά σε λοίμωξη από την *R. slovacca*.

Τα συμπτώματα που έχουν αναφερθεί από 7 περιστατικά που έχουν δημοσιευτεί παγκοσμίως είναι πυρετός, κηλιδοβλατιδώδες ή πετεχειώδες εξάνθημα, κεφαλαλγία, μυαλγίες, ναυτία, αιμορραγία αμφιβληστροειδούς και μηνιγγίτιδα.

Πρέπει να αναφέρουμε ότι συγχρόνως με την νόσηση του ασθενούς, νοσηλεύονταν στην Παθολογική κλινική και η εγγονή του με κλινική εικόνα πνευμονίας. Παρουσίαζε υψηλό πυρετό, κεφαλαλγία, κακουχία και μυαλγίες και κλινικές και ακτινολογικές ενδείξεις πνευμονίας. Δεν είχε εσχάρα ή εξάνθημα. Εργαζόταν σε κατάστημα πολύ κοντά στο σημείο όπου ο παππούς της είχε τον κήπο. Ο ορολογικός έλεγχος ήταν αρνητικός για *Coxiella burnetii*, εμφάνιζε όμως αντισώματα IgG και IgM έναντι της *R. conorii* σε τίτλους μη διαγνωστικούς και είχε θετικοποιήσει τα IgG αντισώματα σε τίτλο οριακό 1/60.

1.7 Candidatus *R. tselentii*

Τον Μάιο 2004 ένας κτηνοτρόφος αιγοπροβάτων, κάτοικος ημιορεινού χωριού του Δήμου Αγ. Νικολάου παρουσίασε 2 εσχάρες σε σημεία δήγματος κροτώνων από τα αιγοπρόβατά του. Ο μοριακός έλεγχος (PCR) των buffy coat καθώς και των εσχάρων για τμήμα του *gltA* γονιδίου των ρικετσιών ήταν θετικός για ρικέτσια της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών. Η μελέτη της αλληλουχίας των νουκλεοτιδίων έδειξε ότι η ρικέτσια διέφερε από τις υπόλοιπες ρικέτσες και παρουσίαζε συγγένεια με την *R. africae*. Λίγα έτη αργότερα σε κρότωνα *Rhipicephalus sp.* από την περιοχή του Αγ. Νικολάου αλλά και σε κρότωνα *Rh. turanicus* που αφαιρέθηκε από αίγα στην Κύπρο, ανιχνεύτηκε ένα ρικετσιακό στέλεχος και μελετήθηκε η αλληλουχία βάσεων τμήματος τεσσάρων γονιδίων (*gltA*, *ompA*, *ompB*, 17kDa protein) που έδειξε ότι είναι ένα νέο είδος ρικέτσας με στενή συγγένεια με την *R. africae* (ομολογία 98,5%). Το προϊόν της PCR για το γονίδιο *gltA* της ρικέτσας από τον ασθενή μας παρουσίαζε ομολογία 100% με το αντίστοιχο τμήμα του *gltA* γονιδίου των παραπάνω κροτώνων. Για την καινούρια ρικέτσια προτάθηκε το όνομα *R. tselentii*. Δεν έχει ακόμα απομονωθεί και μελετηθεί επαρκώς γι' αυτό χαρακτηρίζεται *Candidatus*.

Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

Ο ασθενής είχε ένα μεγάλο κοπάδι αιγοπροβάτων που πρόσφατα το είχε μετακινήσει από πεδινή σε ημιορεινή περιοχή. Τις τελευταίες ημέρες ασχολούνταν με το να αφαιρεί κρότωνες από τα αιγοπρόβατά του και κατά την διάρκεια αυτής της εργασίας τσιμπήθηκε από 2 κρότωνες στα κάτω άκρα τους οποίους τους αντιλήφθηκε και τους αφαίρεσε. Εκτιμούσε ότι είχαν μείνει πάνω του λίγες μόνο ώρες.

Μετά την ανάρρωσή του επισκεφτήκαμε την μάντρα του και αφαιρέσαμε κρότωνα από το περίνεο αιγών και προβάτων. Οι κρότωνα ανήκαν στα είδη *Rh. bursa* και *Hy. a. excavatum* και ο επακόλουθος έλεγχος ήταν αρνητικός για ρικέτσιες. Δυστυχώς δεν συλλέξαμε κρότωνα από το κεφάλι και τα αυτιά των ζώων και πιθανότατα αυτός ήταν ο λόγος που δεν βρήκαμε κρότωνα *Rh. turanicus* που θα είχε περισσότερο ενδιαφέρον να μελετήσουμε, με βάση τα μεταγενέστερα ευρήματα.

Κλινικές εκδηλώσεις

Ο πιθανός χρόνος επώασης από το δήγμα των κροτώνων έως την εμφάνιση των εσχάρων ήταν 1-2 ημέρες.

Ο χρόνος που μεσολάβησε από την εμφάνιση των εσχάρων έως την έναρξη του πυρετού ήταν 4-5 ημέρες. Η εισβολή του πυρετού συνοδευόταν με ρίγος, έντονη κεφαλαλγία, φωτοφοβία, ναυτία και εμέτους. Παρουσίασε επίσης επεισόδιο διανοητικής σύγχυσης μικρής διάρκειας. Είχε λάβει μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη για την κεφαλαλγία και διαπιστώθηκε μόνο χαμηλός πυρετός, συνέχισε δε για τον ίδιο λόγο να λαμβάνει συχνά κατά την νοσηλεία του παρακεταμόλη με αποτέλεσμα να παρουσιάζει μόνο χαμηλό πυρετό για 2 ημέρες.

Στον αριστερό μηρό και στην δεξιά κνήμη – στις θέσεις από όπου είχε αφαιρέσει τους κρότωνα- εμφάνιζε 2 τυπικές εσχάρες που περιβάλλονταν από φλεγμονώδη άλω.

Εμφάνιζε ένα πολύ αραιό κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα με 3-4 στοιχεία στον κορμό και 2-3 στις κνήμες το οποίο δεν επεκτάθηκε τις επόμενες ημέρες.

Εμφάνιζε επίσης διογκωμένους ανώδυνους βουβωνικούς λεμφαδένες διαμέτρου 1-1,5 cm και υπεραιμία των επιπεφυκότων και της μαλθακής υπερώας.

Στον εργαστηριακό έλεγχο παρουσίαζε μικρή αύξηση της ΤΚΕ, της CRP και των τρανσαμινασών καθώς και μικροσκοπική αιματοουρία.

Ορολογικός έλεγχος έγινε μόνο σε ένα δείγμα ορού γιατί δεν ήρθε για επανέλεγχο. Εμφάνιζε τίτλους αντισωμάτων έναντι της *R. conorii* IgM 1/400 και IgG 1/120, δηλαδή μη διαγνωστικούς.

Ανακαλύψαμε επομένως μια νέα ρικετσιώση οφειλόμενη στην *Candidatus Rickettsia tselentii*, στον οικολογικό κύκλο της οποίας πιθανώς εμπλέκονται τα αιγοπρόβατα και οι κρότωνα *Rh. turanicus*. Περιγράψαμε το πρώτο περιστατικό σε ασθενή. Το εύρος των κλινικών της εκδηλώσεων και ο πλήρης οικολογικός της κύκλος πρέπει να μελετηθούν στο μέλλον.

1.8 *Rickettsia massiliae*

Τον Μάρτιο 2003 νοσηλεύτηκε στο νοσοκομείο Σητείας ένας ασθενής με πυρετό έως 40°C από 2ημέρου, έντονη κεφαλαλγία, μυαλγίες μηρών και ένα έμετο. Από 24ώρου λάμβανε κλαριθρομυκίνη. Πρόσφατα ασχολούνταν με την συλλογή ελαιοκάρπου. Δεν εμφάνιζε εσχάρα ή εξάνθημα, παρουσίαζε όμως υπεραιμία της μαλθακής υπερώας. Στην κλινική εξέταση διαπιστώθηκε ηπατική ευαισθησία.

Κατά τις επόμενες ημέρες της νοσηλείας παρατηρήθηκε ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αυξημένη ΤΚΕ, CRP, LDH και προοδευτική αύξηση των ηπατικών ενζύμων με τις τρανσαμινάσες να υπερβαίνουν το 10πλάσιο του φυσιολογικού. Τις πρώτες ημέρες παρουσίαζε επίσης μικροσκοπική αιματοουρία. Έγινε υπερηχογράφημα άνω κοιλίας που έδειξε ηπατομεγαλία. Στον ασθενή χορηγήθηκε δοξυκυκλίνη και κεφαλοσπορίνη β' γενεάς και απυρέτησε μετά από 3 ημέρες, οι δε τρανσαμινάσες άρχισαν να υποχωρούν την 7^η ημέρα.

Ο ορολογικός έλεγχος (2 δείγματα με μεσοδιάστημα 6 ημερών) έδειξε τίτλους αντισωμάτων έναντι της *R. conorii* IgM 1/400 και IgG 1/240 και στα δύο δείγματα.

Ο ασθενής δεν ήρθε για λήψη 3^{ου} δείγματος. Ο περαιτέρω ορολογικός έλεγχος έδειξε ότι υπεύθυνη για την νόσο ήταν η *R. massiliae*.

Η *R. massiliae* έως το 2005 θεωρούνταν αγνώστου παθογενετικότητας, έχουν αναφερθεί δε έως σήμερα μόνο 3 περιστατικά. Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν πυρετό, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (στον ένα ασθενή υπήρχαν και πετέχειες), εσχάρα (2 σε ένα ασθενή). Αναφέρθηκαν επίσης ηπατομεγαλία, χοραιορετινίτιδα και πλευρίτιδα. Σχετίζεται με κρότωνα του γένους *Rhipicephalus*, ιδιαίτερα δε με τον *Rh. sanguineus* και τον *Rh. turanicus*. Ο τελευταίος έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί μεταβιβαστή και δεξαμενή της ρικέτσιας. Ορολογικές μελέτες και μελέτες σε κρότωνα στην Ν. Ισπανία παρέχουν σοβαρές ενδείξεις ότι σε αυτές τις περιοχές το συχνότερο αίτιο ρικετσιώσης της ομάδας των κηλιδοδών πυρετών δεν είναι η *R. conorii* όπως θεωρούνταν, αλλά η *R. massiliae*.

Έχει βρεθεί σε κρότωνα ή σε ανθρώπους σε πολλές χώρες της Μεσογείου συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας και της Κύπρου, σε χώρες της Αφρικής, στις ΗΠΑ και στην Αργεντινή. Στην Ελλάδα έχει βρεθεί σε κρότωνα *Rh. sanguineus* (Greek strain – GS) στην Φωκίδα καθώς σε κρότωνα *Rh. turanicus* από αγελάδες, πρόβατα και αίγες στην Κεφαλονιά. Στην Κύπρο έχει βρεθεί σε κρότωνα *Rh. sanguineus* από σκύλους και σε *Rh. turanicus* από σκύλους, λαγούς και αλεπούδες.

1.9 Rickettsia felis

Σε 3 ασθενείς μας από την περιοχή της Σητείας ο ορολογικός έλεγχος με έμμεσο ανοσοφθορισμό για αντιγόνα έναντι πολλών ρικετσιών έδειξε ότι η υπεύθυνη ρικέτσια ήταν ή *R. felis*, η μόνη ρικέτσια της ΟΚΠ που μεταδίδεται μέσω ψύλλων, ιδιαίτερα μέσω των ψύλλων της γάτας *Ctenocephalides felis*.

1^ο περιστατικό

Ο ασθενής ήταν 74 ετών, κάτοικος Σητείας. Νόσησε τον Οκτώβριο 2002. Ήταν κάτοχος γάτας και δεν ερχόταν σε άμεση επαφή με άλλα ζώα. Είχε ένα περιβόλι σε αγροτική περιοχή το οποίο περιοδικά επισκεπτόταν και σε κοντινή απόσταση από το οποίο υπήρχαν αιγοπρόβατα. 15 ημέρες πριν την προσέλευσή του στο Νοσοκομείο παρουσίασε μια εξέρυθρη βλατίδα στον μηρό που 5 μέρες αργότερα εμφάνισε μελανή εσχάρα στο κέντρο της. Ο ασθενής ανέφερε δήγμα αρθροπόδου (χωρίς να είναι σε θέση να προσδιορίσει το είδος του αρθροπόδου) στο σημείο εμφάνισης της δερματικής βλάβης.

5 ημέρες μετά την εμφάνιση της εσχάρας παρουσίασε υψηλό πυρετό έως 39,5°C με ρίγος και κεφαλαλγία και 5 ημέρες μετά τον πυρετό εμφάνισε αραιό κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα στον κορμό και στα άκρα με συμμετοχή των παλαμών. Τα στοιχεία του εξανθήματος τις επόμενες 2 ημέρες έγιναν περισσότερα και την 3^η ημέρα σε αρκετά από αυτά παρουσιάστηκε στο κέντρο μικρή φυσαλίδα. Ο ασθενής παρουσίαζε επίσης υπεραιμία των επιπεφυκότων και της μαλθακής υπερώας.

Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αυξημένες τιμές ΤΚΕ, CRP, τρανσαμινασών, LDH, προνεφρική αζωθαιμία και παροδική μικροσκοπική αιματουρία. Έλαβε δοξυκυκλίνη και απυρέτησε σε 2,5 ημέρες.

2^ο περιστατικό

Ο ασθενής ήταν 82 ετών, κάτοικος Ζήρου. Νόσησε τον Οκτώβριο 2002. Δεν ανέφερε επαφή με ζώα. Κατά την εισαγωγή του διαπιστώθηκε χαμηλός μόνο πυρετός ενώ ο ίδιος ανέφερε από 10ημέρου επεισόδια ρίγους. 5 ημέρες μετά την έναρξη του πυρετού διαπίστωσε εξάνθημα στο πρόσωπό του. Πριν την έναρξη του πυρετού παρουσίασε μια εξέρυθρη δερματική βλάβη στο αρ. έξω σφυρό, αλλά δεν θυμόταν το χρόνο εμφάνισής της.

Παρουσίαζε κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα στο πρόσωπο, στα αυτιά, στα αντιβράχια και στην εκτατική επιφάνεια των άκρων χειρών. Η φλεγμονώδης διήθηση διαμέτρου 2 cm που εμφάνιζε στο αρ. έξω σφυρό είχε στο κέντρο της μικρή φυσαλίδα που στην πορεία μεγάλωσε. Την διανοίξαμε και εξήλθε ορώδες περιεχόμενο, η καλλιέργεια του οποίου για κοινά μικρόβια ήταν αρνητική. Παρουσίαζε επίσης ηπατομεγαλία.

Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε φυσιολογικό αριθμό λευκών με τοξική κοκκίωση των ουδετερόφιλων, αυξημένες τιμές ΤΚΕ, CRP, LDH, τρανσαμινασών και προνεφρική αζωθαιμία.

Του χορηγήθηκε δοξυκυκλίνη αλλά μετά την εισαγωγή του δεν παρουσίασε πυρετό.

3^ο περιστατικό

Ο ασθενής ήταν 36 ετών, κάτοικος μικρού ημιορεινού χωριού (Χρυσοπηγής), κτηνοτρόφος αιγοπροβάτων. Νόσησε τον Ιούνιο 2003.

Παρουσίαζε από 3ημέρου πυρετό έως 39,9°C με ρίγος, κακουχία, μυαλγίες και από διημέρου ήπια φαρυγγαλγία και παραγωγικό βήχα. Από διημέρου επίσης παρατήρησε την παρουσία βλατίδας με κεντρική φυσαλίδα στο κοιλιακό τοίχωμα. Η βλατίδα είχε διάμετρο 1cm και η φυσαλίδα διανοίχτηκε και είχε ορώδες περιεχόμενο.

Ο ασθενής παρουσίαζε επίσης σπληνομεγαλία, μασχαλαία λεμφαδενίτιδα και κλινικές και ακτινολογικές ενδείξεις πνευμονίας.

Ο εργαστηριακός έλεγχος κατά την προσέλευση του έδειξε αυξημένη τιμή CRP και προνεφρική αζωθαιμία. Δεν δέχτηκε να εισαχθεί στο νοσοκομείο και δεν ήρθε για επανέλεγχο, έτσι δεν γνωρίζουμε την πορεία του. Αντιμετωπίστηκε ως εξωνοσοκομειακή πνευμονία και του χορηγήθηκε κλαριθρομυκίνη και κεφαλοσπορίνη β' γενεάς.

Η *R. felis* έχει παγκόσμια κατανομή, η δε παθογονικότητά της στον άνθρωπο διαπιστώθηκε το 1994. Έκτοτε έχουν δημοσιευτεί παγκοσμίως μόνο 48 περιστατικά. Παρουσιάζει διασταυρούμενες ορολογικές αντιδράσεις με τις υπόλοιπες ρικέτσιες της ΟΚΠ αλλά και με τις ρικέτσιες της ομάδας του τύφου και πρέπει κανείς να την υποπτεύεται όταν σε περιστατικά με κλινική εικόνα ρικετσίωσης ανευρίσκονται όμοιοι τίτλοι αντισωμάτων για αμφότερες τις ομάδες των ρικετσιών.

Όλα τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών μας έχουν περιγραφεί και σε άλλα περιστατικά, εκτός από την εμφάνιση βλατιδοφυσαλιδώδους εξανθήματος.

Βλατιδοφυσαλιδώδες εξάνθημα αναφέρεται συχνά στις ρικετσίωσεις από *R. akari* και *R. australis*, οι οποίες φυλογενετικά συγγενεύουν με την *R. felis* και ανήκουν στην ίδια ομάδα. Επιπλέον στην ρικετσίωση από *R. akari* είναι συχνή η εμφάνιση φυσαλίδας στο κέντρο βλατίδας στην θέση ενοφθαλμισμού, που στην πορεία ρηγνύεται και εξελκώνεται.

Δύο ασθενείς που δεν περιλαμβάνονται στην μελέτη – ένας από την περιοχή της Σητείας και ένας από την περιοχή του Αγ. Νικολάου - οι οποίοι έδωσαν μόνο ένα δείγμα ορού, παρουσίαζαν διαγνωστικούς τίτλους IgG και IgM αντισωμάτων για αμφότερες την *R. conorii* και την *R. typhi*, χωρίς να εμφανίζουν τουλάχιστον 4πλάσια διαφορά στους τίτλους των αντισωμάτων μεταξύ των δύο ρικετσιών. Με βάση αυτά που αναφέραμε παραπάνω, η πιθανότερη υπεύθυνη ρικέτσια για αυτά τα περιστατικά είναι επίσης η *R. felis*.

1.10 Γενικά συμπεράσματα

Συχνότητα ρικετσιώσεων της ΟΚΠ

Σε διάστημα 8 ετών (2000-2007) τέθηκε κλινική υποψία ρικετσιώσης και έγινε ορολογικός έλεγχος σε 206 ασθενείς (Σητεία 109, Αγ. Νικόλαος 97).

Η διάγνωση ρικετσιώσης της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών τέθηκε στο 29% των ασθενών από την περιοχή της Σητείας και στο 16% των ασθενών από την περιοχή του Αγ. Νικολάου, δηλαδή οι ρικετσιώσεις ήταν συχνότερες στην περιοχή της Σητείας.

Συνολικά σε 48 ασθενείς τέθηκε η διάγνωση ρικετσιώσης της ΟΚΠ (23%).

Σε 121/206 ασθενείς από τις δύο περιοχές εξετάστηκε μόνο ένα δείγμα ορού και η διάγνωση ρικετσιώσης τέθηκε σε αυτή την περίπτωση σε μικρό ποσοστό των ασθενών (14%). Αντίθετα σε 85/206 ασθενείς στους οποίους εξετάστηκαν 2 ή περισσότερα δείγματα ορού διαγνώστηκε ρικετσιώση στο 36%. Επιπλέον όπως αναφέραμε μόνο στο 20% των επιβεβαιωμένων και πιθανών κρουσμάτων ο ορολογικός έλεγχος του πρώτου δείγματος ορού ήταν ενδεικτικός ρικετσιώσης.

Είναι δηλαδή απαραίτητος ο ορολογικός έλεγχος τουλάχιστον 2 διαδοχικών δειγμάτων ορού - στην οξεία φάση της νόσου και κατά την ανάρρωση - για αντισώματα έναντι ρικετσιών της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών για να τεθεί με μεγαλύτερη ασφάλεια η διάγνωση ρικετσιώσης.

Επειδή το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (59%) παρά την σύσταση δεν επανήλθε για επανέλεγχο μετά την αποδρομή της λοίμωξης με την κατάλληλη αγωγή, η επίπτωση της νόσου πιθανά υποεκτιμήθηκε.

Μια δεύτερη αιτία πιθανής υποεκτίμησης της πραγματικής συχνότητας ρικετσιώσεων της ΟΚΠ στον νομό Λασιθίου είναι το ότι ορολογικός έλεγχος γινόταν μόνο με αντιγόνο της *R. conorii*. Διαπιστώσαμε όμως τουλάχιστον 6 διαφορετικές ρικετσιώσεις της ΟΚΠ υπάρχουν στην περιοχή και παρά τις διασταυρούμενες ορολογικές αντιδράσεις που δίνουν συχνά μεταξύ τους, τις περισσότερες φορές οι τίτλοι των ομόλογων αντισωμάτων είναι πολλαπλάσιοι των τίτλων των ετερόλογων αντισωμάτων. Έτσι είναι πιθανόν ορισμένες τουλάχιστον περιπτώσεις ασθενών με χαμηλούς, μη διαγνωστικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι της *R. conorii* να αντιπροσωπεύουν άλλη ρικετσιώση. Το παραπάνω το διαπιστώσαμε σε δύο ασθενείς με λοίμωξη από την *R. aeschlimannii* και την *R. felis* αντίστοιχα στους οποίους ενώ εξετάστηκαν δύο δείγματα ορών για αντισώματα έναντι της *R. conorii*, δεν τέθηκε με αυτόν τον τρόπο η διάγνωση της ρικετσιώσης. Στον ένα ασθενή τέθηκε με PCR σε βιοψία εσχάρας και στον δεύτερο με περαιτέρω ορολογικό έλεγχο με αντιγόνο της *R. felis*.

Μια τρίτη αιτία υποεκτίμησης σχετίζεται με το γεγονός ότι δεν αναπτύσσουν όλοι οι ασθενείς με ρικετσιώση υψηλούς τίτλους αντισωμάτων έναντι της υπεύθυνης ρικετσιώσης. Διαπιστώσαμε ότι ακόμα και τεκμηριωμένο με κυτταροκαλλιέργεια περιστατικό ρικετσιώσης οφειλόμενης στην *R. conorii* δεν εμφάνιζε τίτλους αντισωμάτων έναντι της *R. conorii* διαγνωστικούς σύμφωνα με τα όρια που θέσαμε ($IgG \geq 1/240$).

4 περιστατικά παρουσίαζαν τουλάχιστον δύο εκ των τριών κύριων συμπτωμάτων (πυρετό, εσχάρα, εξάνθημα) αλλά δεν επιβεβαιώθηκαν ορολογικά και πιθανώς αυτό συνέβη για κάποιον από τους παραπάνω λόγους.

Μια τέταρτη αιτία υποεκτίμησης είναι το ότι ορισμένοι ασθενείς προσέρχονταν πρώιμα στο νοσοκομείο αμέσως μόλις παρουσίαζαν δερματική βλάβη στο σημείο δείγματος κρότωνα. Σε αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκε πρώιμα δοξυκυκλίνη και ίσως γι' αυτό το λόγο δεν ανέπτυξαν υψηλούς διαγνωστικούς τίτλους αντισωμάτων, αλλά μόνο χαμηλούς τίτλους κυρίως IgM αντισωμάτων. Ένας από αυτούς τους

ασθενείς εκτός από χαρακτηριστική βλάβη ενοφθαλμισμού, εμφάνισε σύστοιχη λεμφαδενίτιδα καθώς και λεμφαγγειίτιδα και σε ένα άλλο ασθενή η κυτταροκαλλιέργεια ήταν θετική με την χρώση Gimenez αλλά ακολούθως δεν ανιχνεύθηκε ρικέτσια με την PCR.

Στους ασθενείς που δεν τεκμηριώθηκε ρικετσίαση, η συχνότερη διάγνωση ήταν του πυρετού Q από την *Coxiella burnetii*. Η παραπάνω διάγνωση τέθηκε στο 27% των ασθενών που ελέγχθηκαν για ρικετσίαση, ποσοστό ελαφρά μεγαλύτερο από αυτό της διάγνωσης ρικετσίασης. Οι παραπάνω ασθενείς παρουσίαζαν μόνο τον πυρετό από την κύρια τριάδα των συμπτωμάτων, ενώ σχεδόν όλοι εμφάνιζαν πνευμονία.

Πνευμονία και ρικετσίαση

Πνευμονία ως κύριο σύμπτωμα, χωρίς εξάνθημα και/ή εσχάρα παρουσίαζε το 19% των διαγνωσμένων κρουσμάτων ρικετσίασης. Η διάγνωση σε όλες αυτές τις περιπτώσεις ήταν μόνο ορολογική, δεδομένου του ότι σπάνια ελήφθησαν buffy coat για κυτταροκαλλιέργεια και μοριακό έλεγχο.

Επειδή αν εξαιρεθούν το εξάνθημα και η εσχάρα, τα υπόλοιπα συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα είναι τα ίδια μεταξύ των ρικετσιασίων και του πυρετού Q και επίσης αμφοτέρωθεν σχετίζονται με έκθεση σε ζώα, πρέπει στις περιπτώσεις πνευμονίας που τίθεται η υποψία πυρετού Q παράλληλα να γίνεται έλεγχος για ρικετσίαση. Ευτυχώς ακόμα και όταν οι περιπτώσεις εξωνοσοκομειακής πνευμονίας δεν διερευνούνται για τον αιτιολογικό τους παράγοντα, η χορηγούμενη εμπειρική αγωγή που συμπεριλαμβάνει και δοξυκυκλίνη ή κλαριθρομυκίνη είναι αποτελεσματική και για τυχόν ρικετσίαση.

Rickettsia και *Coxiella burnetii*

12 ασθενείς στους οποίους τέθηκε η διάγνωση πυρετού Q παρουσίαζαν συγχρόνως ορολογική ένδειξη επιβεβαιωμένου ή πιθανού κρούσματος ρικετσίασης. Από αυτούς οι 10/12 παρουσίαζαν πνευμονία και οι 2 μόνο πυρετό. 1/2 ασθενή αναπτύχθηκε στην κυτταροκαλλιέργεια από buffy coat η *Coxiella burnetii* ενώ ο ορολογικός έλεγχος για *Coxiella burnetii* (ένα δείγμα ορού) ήταν αρνητικός. Στους υπόλοιπους 11 ασθενείς υπήρξε τετραπλασιασμός του τίτλου των IgG αντισωμάτων έναντι της *Coxiella burnetii* και σε 10 από αυτούς κλινική και ακτινολογική ένδειξη πνευμονίας. Ο ένας ασθενής που δεν εμφάνιζε πνευμονία παρουσίασε επίσης τετραπλασιασμό του τίτλου των IgG αντισωμάτων έναντι της *R. conorii*.

Από τους 12 ασθενείς οι 5 παρουσίαζαν σταθερά αυξημένους τίτλους IgG αντισωμάτων έναντι της *R. conorii* και έτσι η λοίμωξη από την *R. conorii* πρέπει να θεωρηθεί ότι προηγήθηκε του οξέος πυρετού Q και ήταν ασυμπτωματική.

Στους 4/12 ασθενείς συνυπήρξε τετραπλασιασμός του τίτλου των IgG αντισωμάτων ή ορομετατροπή των IgG με 2^ο τίτλο $\geq 1/120$ και πρέπει να θεωρηθούν ως συν-λοιμώξεις. Ο ένας από αυτούς όπως είπαμε δεν παρουσίαζε πνευμονία.

Στους υπόλοιπους 3/12 ασθενείς δεν μπορούσε να βγει συμπέρασμα λόγω του ότι ελέγχθηκαν τα αντισώματα για την *R. conorii* μόνο στο ένα δείγμα ορού.

Κανένας από τους 12 ασθενείς δεν εμφάνιζε εσχάρα ή εξάνθημα.

Λόγω του ότι δεν εφαρμόστηκαν μέθοδοι διασταυρούμενης απορρόφησης και Western blot στα δείγματα ορού, δεν μπορεί να αποκλειστεί η περίπτωση της παρουσίας διασταυρούμενων ορολογικών αντιδράσεων για τα IgG αντισώματα μεταξύ ρικετσιαίων και *Coxiella burnetii*. Διασταυρούμενες ορολογικές αντιδράσεις έχουν περιγραφεί για τα IgM αντισώματα και μάλιστα σε υψηλό ποσοστό (13%), αλλά και για τα IgG αντισώματα.

Αποδεδειγμένες (με διασταυρούμενη απορρόφηση) ταυτόχρονες ή διαδοχικές λοιμώξεις από ρικέτσιες (*R. conorii*, *R. africae*, *R. slovaca*) και *Coxiella burnetii* έχουν δημοσιευτεί από κάποιους ερευνητές. Σε αυτές της περιπτώσεις η κλινική εικόνα ήταν αυτή της ρικετσιώσης και ακολουθούσε ασυμπτωματική αύξηση των αντισωμάτων έναντι της *Coxiella burnetii*, σε ορισμένες δε περιπτώσεις ενοχοποιήθηκε για την ταυτόχρονη λοίμωξη το δήγμα κρότωνα. Στις περιπτώσεις της παρούσας μελέτης η συμπτωματολογία ήταν του οξέος πυρετού Q ενώ τα ειδικά κλινικά ευρήματα των ρικετσιώσεων δεν υπήρχαν, ούτε προϋπήρξαν.

Έχει διαπιστωθεί σε κρότωνες η ταυτόχρονη παρουσία δύο ή περισσότερων διαφορετικών λοιμογόνων παραγόντων και μεταξύ αυτών και η σύγχρονη παρουσία ρικέτσιας και *Coxiella burnetii*. Στην Ελλάδα έχει διαπιστωθεί σε κρότωνα η ταυτόχρονη παρουσία της *R. massiliae* με την *Coxiella burnetii*.

Δεν έχει τεκμηριωθεί αν οι κρότωνες μπορούν να μεταδώσουν με το δήγμα τους την *Coxiella burnetii*, είναι όμως βέβαιο ότι η *Coxiella burnetii* μπορεί να μεταδοθεί διαδερμικά.

Ένας από τους παραπάνω ασθενείς στον οποίο πιθανολογούμε διαδοχική λοίμωξη ανέφερε πως ένα μήνα πριν είχε εμφανίσει βλατίδα στο όσχεο η οποία υποχώρησε μόνη της, χωρίς να παρουσιαστούν άλλα συμπτώματα. Πιθανολογούμε ότι αυτή η βλατίδα αντιπροσώπευε την μόνη κλινική εκδήλωση ρικετσιώσης μετά από δήγμα κρότωνα στο όσχεο.

Αν τελικά είναι εφικτό να μεταδοθεί η *Coxiella burnetii* από δήγμα κρότωνα, τότε θεωρητικά είναι εφικτό να μεταδοθεί συγχρόνως και η ρικέτσια με το ίδιο δήγμα και να επικρατήσει άλλοτε η κλινική εικόνα ρικετσιώσης της ΟΚΠ και άλλοτε η κλινική εικόνα του οξέος πυρετού Q.

Rickettsia και *Bartonella*

Ένας ασθενής που παρασιτούνταν από ψείρες κεφαλής αλλά είχε εκτεθεί και σε αρουραίο και πιθανώς σε ψύλλους του, εμφάνισε υψηλό πυρετό και έντονο άλγος στις κνήμες, αλλά και ένα γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα. Ορολογικά παρουσίασε τετραπλασιασμό του τίτλου των IgG αντισωμάτων έναντι στην *Bartonella quintana* και χαμηλό τίτλο IgM και IgG αντισωμάτων έναντι της *R. conorii* και της *R. typhi* με ορομετατροπή για τα IgG (*conorii* 1/120, *typhi* 1/60).

Δεν έγινε ορολογικός έλεγχος με διασταυρούμενη απορρόφηση για να διευκρινισθεί αν επρόκειτο για μικτή λοίμωξη ή για διασταυρούμενη ορολογική αντίδραση. Ο ασθενής αυτός δεν έχει συμπεριληφθεί στην μελέτη γιατί λόγω του άλγους των κνημών – χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα στον πυρετό των χαρακωμάτων (trench fever)- αλλά και του υψηλού τίτλου αντισωμάτων έναντι της *Bartonella quintana* (οξεία φάση IgM 1/160, IgG 1/128, ανάρρωση IgM (-), IgG 1/512) χαρακτηρίστηκε οξεία λοίμωξη από *Bartonella quintana* (trench fever).

Ένας δεύτερος ασθενής ο οποίος παρουσίαζε πυρετό, εξάνθημα, βλάβη ενοφθαλμισμού και σύστοιχη λεμφαδενίτιδα με μέγεθος λεμφαδένα 5 cm και στον οποίο απομονώθηκε σε κυτταροκαλλιέργεια από buffy coat η *R. conorii*, παρουσίασε 4πλασιασμό του τίτλου των IgG αντισωμάτων έναντι της *Bartonella henselae* (οξεία φάση IgM(-), IgG 1/256, ανάρρωση IgM(-), IgG 1/2048). Έγινε υπερηχογράφημα στον λεμφαδένα που έδειξε ότι υπήρχαν σημεία τήξεως στο εσωτερικό του. Σε αυτόν τον ασθενή με την μεικτή κλινική εικόνα, την επιβεβαιωμένη με κυτταροκαλλιέργεια λοίμωξη από *R. conorii* και την ορολογικά επιβεβαιωμένη λοίμωξη από *B. henselae*, πιθανολογούμε ταυτόχρονη μεικτή λοίμωξη.

Δεν έγινε στον ασθενή ορολογικός έλεγχος με διασταυρούμενη απορρόφηση για να διερευνηθεί η περίπτωση διασταυρούμενης αντίδρασης και έτσι δεν μπορεί να αποκλειστεί και αυτό το ενδεχόμενο.

Διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ *Bartonella* και *Rickettsia* έχει αναφερθεί και μάλιστα έχει τεκμηριωθεί με διασταυρούμενη απορρόφηση.

Πέντε είδη *Bartonella* έχει τεκμηριωθεί ότι μπορούν να μεταδοθούν από αρθρόποδα (ψείρες, ψύλλους και σκνίπες). Η *Bartonella quintana* μεταδίδεται με τις ψείρες του σώματος, αλλά τελευταία έχει αποδειχθεί ότι αυτές δεν διαφέρουν γενετικά από τις ψείρες της κεφαλής που είναι επίσης φορείς της *Bartonella quintana*. Οι ψείρες του σώματος αλλά και οι ψείρες της κεφαλής είναι επίσης μεταβιβαστές της *R. prowazekii*.

Η *Bartonella henselae*, εκτός από τους ψύλλους της γάτας *Ctenocephalides felis* που αποτελούν επιβεβαιωμένους μεταβιβαστές της, έχει ανιχνευτεί και σε κρότωνα, συμπεριλαμβανομένου του *Rh. sanguineus* ο οποίος θεωρείται ο κύριος διαβιβαστής της *R. conorii*. Δεν έχει αποδειχθεί όμως αν οι κρότωνα μπορούν να μεταδώσουν την *B. henselae*, αν και από επιδημιολογική έρευνα έχει προκύψει μια τέτοια ένδειξη γιατί ασθενείς με νόσο εξ ονύχων γαλής ανέφεραν έκθεση σε κρότωνα σε μεγαλύτερο και στατιστικά σημαντικό ποσοστό συγκριτικά με το δείγμα ελέγχου. Οι ψύλλοι επίσης είναι διαβιβαστές ειδών *Bartonella* αλλά και ειδών *Rickettsia*.

Rickettsia και *Mycoplasma pneumoniae*

Ένας ασθενής με υψηλό πυρετό επί 11 ημέρες, κεφαλαλγία, κακουχία, φαρυγγαλγία και ξηρό βήχα, χωρίς εξάνθημα ή εσχάρα και με κλινική και ακτινολογική ένδειξη πνευμονίας, παρουσίασε στον ορολογικό έλεγχο ενός μονήρους δείγματος ορού αντισώματα έναντι της *R. conorii* IgM 1/1600 και IgG 1/240, αντισώματα έναντι της *Coxiella burnetii* IgM 1/100 και IgG 1/60 και θετικά IgM και IgG αντισώματα έναντι του *Mycoplasma pneumoniae*.

Δεν έχουμε υπόψιν μας αναφορά για διασταυρούμενη ορολογική αντίδραση μεταξύ ρικετσιών και μυκοπλασμάτων, υπάρχει όμως αναφορά ψευδώς θετικών IgM αντισωμάτων έναντι του *Mycoplasma pneumoniae* σε οξύ πυρετό Q. Στον ασθενή μας δεν έγινε ορολογικός έλεγχος με διασταυρούμενη απορρόφηση για να διευκρινιστεί ο υπεύθυνος για την νόσο αιτιολογικός παράγοντας και το ενδεχόμενο διασταυρούμενης αντίδρασης ή μεικτής λοίμωξης.

Επειδή ο ασθενής δεν έδωσε 2^ο δείγμα ορού ώστε να δούμε την κινητική των αντισωμάτων για την *Coxiella burnetii* και την *R. conorii*, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την περίπτωση οξέος πυρετού Q – που μπορεί να δώσει όπως είπαμε ψευδώς θετικά IgM αντισώματα για το *Mycoplasma pneumoniae* – με σύγχρονη ή διαδοχική λοίμωξη με ρικέτσια της ΟΚΠ.

1.11 Επιδημιολογικά δεδομένα

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς –πλην 2- είτε ήταν μόνιμοι κάτοικοι αγροτοκτηνοτροφικών περιοχών είτε είχαν επισκεφτεί πρόσφατα τέτοιες περιοχές. Μεγαλύτερη επίπτωση κρουσμάτων ρικετσιώσεως της ΟΚΠ είχαν οι Δήμοι Ιτάνου και Λεύκης όπου η ενασχόληση των κατοίκων είναι με την γεωργία και την κτηνοτροφία και μικρότερη ο Δήμος Σητείας που περιλαμβάνει την πόλη της Σητείας αλλά και αγροτοκτηνοτροφικές περιοχές.

Η επίπτωση της νόσου στους παραπάνω τρεις Δήμους είναι η μεγαλύτερη που αναφέρεται παγκοσμίως. Η αμέσως μικρότερη επίπτωση που έχει αναφερθεί είναι 20/100000 κατοίκους σε περιοχές στο Ισραήλ.

Ο μεγαλύτερος αριθμός κρουσμάτων στην περιοχή της Σητείας παρουσιάστηκε το έτος 2003. Ήταν το 4^ο έτος της μελέτης και το προηγούμενο χρονικό διάστημα υπήρξε ενημέρωση των ιατρών της περιοχής που ασχολούνταν με την πρωτοβάθμια περίθαλψη για τις ρικετσιώσεις της ΟΚΠ. Έτσι αφενός οι ρικετσιώσεις έμπαιναν στην διαφορική διάγνωση εμπύρετων νοσημάτων και αφετέρου σε ύποπτα περιστατικά απευθύνονταν σε εμάς για περαιτέρω διερεύνηση. Η αρχική άγνοια αυτών των νοσημάτων από πολλούς ιατρούς, εξαιρουμένων των ιδιωτών Παθολόγων της Σητείας, είχε οδηγήσει στο να τίθεται λανθασμένη διάγνωση και οι εσχάρες να θεωρούνται δοθήνες. Έτσι σε αρκετούς ασθενείς είχαν προηγηθεί χειρουργικοί χειρισμοί στις εσχάρες από χειρουργούς με σκοπό την διάνοιξή τους.

Δεν μπορούμε να αποκλείσουμε το ενδεχόμενο τυχόν διαφορετικές κλιματολογικές συνθήκες κατά το συγκεκριμένο ή το προηγούμενο έτος να επηρέασαν τον αριθμό και την επιθετικότητα των αρθροπόδων μεταβιβαστών των ρικετσιών, όμως δεν διαθέτουμε στοιχεία για αυτό.

Περιστατικά εμφανίζονταν σε όλη την διάρκεια του έτους. Ο μεγαλύτερος αριθμός των κρουσμάτων και στις δύο περιοχές της μελέτης παρουσιάστηκε νωρίς την άνοιξη με κορύφωση τον Μάρτιο, ακολουθούσαν σε συχνότητα οι καλοκαιρινοί μήνες, όμως αρκετά περιστατικά διαγνώστηκαν και τους χειμερινούς μήνες.

Διαπιστώσαμε ότι η εποχιακή κατανομή των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων διέφερε από εκείνη των πιθανών κρουσμάτων. Έτσι ενώ τα πρώτα εμφανιζόταν αργά την άνοιξη και το καλοκαίρι, τα δεύτερα παρουσιάζονταν νωρίς την άνοιξη, κατά τους μήνες Μάρτιο και Απρίλιο. Πολλά από τα επιβεβαιωμένα περιστατικά τεκμηριώθηκε ότι οφείλονταν στην *R. conorii* και τα περισσότερα από αυτά εμφανίστηκαν αργά την άνοιξη και το καλοκαίρι. Οι αρχικές κλινικές διαγνώσεις διέφεραν σημαντικά μεταξύ των επιβεβαιωμένων και των πιθανών κρουσμάτων, λόγω διαφορετικής συχνότητας εμφάνισης εσχάρας και εξανθήματος στις δύο κατηγορίες των κρουσμάτων. Έτσι ενώ στα επιβεβαιωμένα κρούσματα η αρχική κλινική διάγνωση του κηλιδώδους πυρετού τέθηκε στο 76% των ασθενών, το αντίστοιχο ποσοστό στα πιθανά κρούσματα ήταν μόλις 17%. Μια πιθανή εξήγηση είναι ένα μεγάλο ποσοστό των πιθανών κρουσμάτων να αντιπροσωπεύουν στην πραγματικότητα άλλη λοίμωξη και η ρικετσιώση να προηγήθηκε ως ασυμπτωματική λοίμωξη. Μια άλλη πιθανή εξήγηση είναι τα πιθανά κρούσματα που εμφανίζονται νωρίς την άνοιξη να οφείλονται σε άλλου είδους ρικετσιές και όχι στην *R. conorii*, που τα αρθρόποδα διαβιβαστές τους παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα νωρίς την άνοιξη.

Την παραπάνω εκτίμηση ενισχύει το γεγονός ότι σε 3 πιθανά κρούσματα η χρώση Gimenez στην κυτταροκαλλιέργεια σε shell-vials των buffy coat ήταν θετική, όμως ο επακόλουθος μοριακός έλεγχος με PCR αρνητικός. Σε ένα πιθανό περιστατικό που παρουσιάστηκε μήνα Μάρτιο, η υπεύθυνη ρικέτσια ήταν η *R. massiliae* και ο ασθενής δεν παρουσίαζε εσχάρα ή εξάνθημα. Το εύρος των κλινικών εκδηλώσεων της ρικετσιώσης από την *R. massiliae* δεν είναι ακόμα γνωστό λόγω του πολύ μικρού αριθμού περιστατικών που έχουν περιγραφεί. Ένας από τους ξενιστές της *R. massiliae* είναι ο κρότωνας *Rh. turanicus* που αποτελεί μεταβιβαστή αλλά και δεξαμενή αυτής της ρικέτσιας. Τα ενήλικα άτομα αυτού του είδους προσβάλουν μεγάλα θηλαστικά και η περίοδος που εμφανίζουν αυξημένη δραστηριότητα ταυτίζεται με αυτήν που παρατηρήσαμε κυρίως στα πιθανά κρούσματα ρικετσιώσης στην περιοχή του Νομού Λασιθίου.

Η μεγαλύτερη συχνότητα των κρουσμάτων παρουσιάστηκε σε ανθρώπους της τρίτης ηλικίας. Διαπιστώθηκαν δύο ηλικιακές αιχμές, μια στις ηλικίες 30-50 και μια μεγαλύτερη στις ηλικίες 60-80 έτη. Η μεγάλη ηλικία των ασθενών μπορεί να σχετίζεται με τα παρακάτω:

1) Οι κάτοικοι των αγροτικών περιοχών είναι πλέον ηλικιωμένοι γιατί οι νεότεροι μετακινούνται στα αστικά κέντρα.

2) Κάτοικοι αστικών περιοχών όπου δεν είχαν επαφή με κρότωνα και ψύλλους, όταν συνταξιοδοτηθούν επιστρέφουν ή επισκέπτονται συχνά το χωριό της καταγωγής τους και αρχίζουν να ασχολούνται με αγροτικές και κτηνοτροφικές εργασίες με αποτέλεσμα την έκθεσή τους σε λοιμογόνους παράγοντες για τους οποίους δεν είχαν ανοσία. Το παραπάνω το διαπιστώσαμε και στην μελέτη μας όπου ένα ποσοστό 14% ήταν συνταξιούχοι άλλων ταμείων πλην ΟΓΑ.

3) Με την πάροδο της ηλικίας η προηγούμενη αποκτηθείσα ανοσία σε πολλούς λοιμώδεις παράγοντες μειώνεται και εμφανίζονται νοσήματα που προκαλούν ανοσοκαταστολή, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης.

Το 80% των ασθενών ήταν άνδρες, γεγονός που σχετίζεται με το ότι οι άνδρες ασχολούνται συχνότερα με γεωργικές και κτηνοτροφικές εργασίες.

Με κτηνοτροφικές εργασίες ασχολούνταν το 50% των ασθενών (εκτροφή προβάτων, αιγών ή κουνελιών) ενώ με γεωργικές εργασίες το 67% των ασθενών. Οι κύριες αγροτικές δραστηριότητες ήταν οι σχετιζόμενες με την καλλιέργεια ελαιοφύτων και αμπελιών στα οποία διαπιστώσαμε ότι συχνά βοσκούσαν αιγοπρόβατα. Έτσι οι κτηνοτρόφοι αλλά και οι γεωργοί ήταν εκτεθειμένοι σε κρότωνα αιγοπροβάτων και πράγματι οι συχνότερα αφαιρούμενοι κρότωνα από κατοίκους της περιοχής ήταν *Rhipicephalus turanicus* και *Hyalomma anatolicum excavatum*, οι οποίοι παρασιτούν σε αιγοπρόβατα.

Όλοι οι ασθενείς είχαν άμεση ή έμμεση επαφή με ζώα κυρίως πρόβατα, αίγες, σκύλους αλλά και κουνέλια, ενώ λιγότεροι ασθενείς ανέφεραν επαφή με γάτες. Η γειτνίαση συχνά όλων των παραπάνω ειδών βοηθά τον οικολογικό κύκλο των κροτώνων οι οποίοι παρασιτούν σε αυτά.

Δήγμα κρότωνα ή διαπίστωση κρότωνα στο περιβάλλον τους αναφέρθηκε από το 35% και το 12% των ασθενών αντίστοιχα, ενώ σε ένα ασθενή πιθανολογούμε δήγμα ψύλλου.

Πυρετό εμφάνισε το 85% των ασθενών. Η πρόωμη χορήγηση αντιβιοτικών μετά από δήγμα κρότωνα και εμφάνιση μόνο βλάβης ενοφθαλμισμού απέτρεψε την εμφάνιση πυρετού και άλλων συμπτωμάτων στους ασθενείς. Προτείνουμε την συχνή παρακολούθηση των ατόμων με δήγμα κρότωνα και αν διαπιστωθεί η εμφάνιση βλάβης ενοφθαλμισμού πρέπει να αρχίζει άμεσα θεραπεία με δοξυκυκλίνη.

Ο πυρετός στους μισούς σχεδόν ασθενείς δεν υπερέβαινε τους 39°C και αυτό πιθανά σχετίζεται με την παρουσία και άλλων ρικετσιώσεων εκτός της *R. conorii* στην περιοχή με ηπιότερη κλινική εικόνα. Συχνότερα η έναρξη του πυρετού ήταν αιφνίδια και συνυπήρχαν ρίγη.

Πρόδρομα συμπτώματα πριν την εμφάνιση του πυρετού παρουσίασε το 20% των ασθενών και σε πολλές περιπτώσεις η εμφάνισή τους σχετιζόταν χρονικά με την εμφάνιση της βλάβης ενοφθαλμισμού.

Η βλάβη ενοφθαλμισμού εντοπιζόταν συχνότερα στα κάτω άκρα και τις μηροβουβωνικές περιοχές. Σε ορισμένες περιπτώσεις εντοπιζόταν σε σημεία που καλύπτονται από το εσώρουχο και έτσι εύκολα μπορεί να μην γίνουν αντιληπτές αν δεν επισκοπηθεί ολόκληρη η επιφάνεια του δέρματος. Δεν είχε πάντα την τυπική μορφή της νεκρωτικής εσχάρας η οποία δημιουργούνταν σε σημεία με ικανοποιητικό πάχος υποδόριου ιστού. Σε ορισμένες περιπτώσεις υπήρχε μόνο βλατίδα, ενώ σε δύο περιπτώσεις ρικετσιώσης από την *R. felis* οι ασθενείς παρουσίαζαν βλατίδα με κεντρική φυσαλίδα πριν την εξέλκωσή της. Στις τεκμηριωμένες ρικετσιώσεις από *R. conorii* η εσχάρα αναπτύχθηκε πολύ σύντομα μετά την εμφάνιση της φλεγμονώδους

διήθησης στην θέση του ενοφθαλμισμού, ενώ σε άλλες περιπτώσεις διαπιστώθηκε μια πιο βραδεία εξέλιξη σε εσχάρα.

Όταν η βλάβη ενοφθαλμισμού διαπιστώνονταν πρώιμα, στο κέντρο της φλεγμονώδους διήθησης υπήρχε μια κεντρική εμβάθυνση με ερυθροϊώδες χρώμα διαμέτρου αντίστοιχης με αυτής της εσχάρας σε άλλους ασθενείς. Η πρώιμη χορήγηση δοξυκυκλίνης απέτρεπε την δημιουργία νεκρωτικής εσχάρας.

Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις η φλεγμονώδης διήθηση παρά το μέγεθός της, δεν παρουσίαζε ευαισθησία στην ψηλάφηση, εύρημα ιδιαίτερα χρήσιμο διαγνωστικά.

Η εμφάνιση της βλάβης ενοφθαλμισμού σε όλες τις περιπτώσεις που έγινε αντιληπτή προηγήθηκε της εμφάνισης του πυρετού, αποτελεί δηλαδή ένα χρήσιμο κλινικό εύρημα για την πρώιμη διάγνωση, πριν την εμφάνιση του εξανθήματος.

Το εξάνθημα που εμφάνισε το 62% των ασθενών ήταν σε όλους αρχικά κηλιδοβλατιδώδες αλλά στην πορεία συχνά εμφανίστηκαν κεντρικές πετέχειες σε ορισμένα στοιχεία του εξανθήματος. Επίσης συχνά διαπιστώσαμε την εμφάνιση μικρών φυσαλίδων στο κέντρο ορισμένων στοιχείων του εξανθήματος, όπως σε ρικετσιώση από *R. conorii*, *R. sibirica mongolotimonae* και *R. felis*. Η διαπίστωσή τους σε πολλές περιπτώσεις σχετιζόταν με σχολαστική καθημερινή παρατήρηση του δέρματος. Σε κανένα ασθενή δεν εμφανίστηκε κνησμός.

Στην πορεία του πρώτα υποχωρούσε το βλατιδώδες στοιχείο του εξανθήματος και ακολούθως το κηλιδώδες. Το εξάνθημα συχνά ήταν ιδιαίτερα αραιό και εύκολα μπορούσε να μην γίνει αντιληπτό.

Η διάμεση τιμή εμφάνισης του εξανθήματος μετά την έναρξη του πυρετού ήταν 4 ημέρες (1-6 ημ). Πιθανολογούμε ότι ορισμένες από τις περιπτώσεις των ασθενών μας που δεν εμφάνισαν εξάνθημα αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι τους χορηγήθηκε δοξυκυκλίνη ή κλαριθρομυκίνη νωρίς τις πρώτες ημέρες μετά την έναρξη του πυρετού, ως εμπειρική αγωγή ιδίως στις περιπτώσεις που συνυπήρχε πνευμονία.

Πράγματι στις περιπτώσεις των ασθενών με εξάνθημα, η διάμεση τιμή του μεσολαβούντος χρόνου από την έναρξη του πυρετού έως την έναρξη δραστικής αντιβιοτικής αγωγής ήταν 5 ημέρες (2-13 ημ), ενώ ο αντίστοιχος χρόνος στις περιπτώσεις χωρίς εξάνθημα ήταν 3 ημέρες (0-5 ημ). Σε δύο περιπτώσεις ασθενών με εξάνθημα στους οποίους χορηγήθηκε αγωγή μετά από 1 ημέρα από την έναρξη του πυρετού, το εξάνθημα ήταν ιδιαίτερα αραιό και δυσδιάκριτο.

Η σύστοιχη λεμφαδενίτιδα ήταν ιδιαίτερα συχνή ανεξάρτητα του είδους της υπεύθυνης ρικετσιώσης, όμως το μέγεθος των λεμφαδένων ήταν συγκριτικά μικρότερο σε λοίμωξη από *R. conorii*. Χαρακτηριστικό ήταν η έλλειψη ευαισθησίας ή παροδική ήπια ευαισθησία που εύκολα μπορεί να οδηγήσει στην μη αξιολόγησή τους.

Οι ασθενείς με μυαλγία εμφάνιζαν συχνότερα βιοχημικές ενδείξεις μυοσίτιδας.

Από το αναπνευστικό συχνά ήταν τα ευρήματα πνευμονίας ή βρογχίτιδας.

Από το καρδιαγγειακό το πιο χαρακτηριστικό εύρημα ήταν η σχετική βραδυκαρδία συγκριτικά με το ύψος του πυρετού.

Από τους 34 ασθενείς που περιλάβαμε στην μελέτη κανένας δεν εμφάνισε μυοκαρδίτιδα ή περικαρδίτιδα. Όμως από τους 12 ασθενείς που δεν περιελήφθησαν στην μελέτη λόγω μη επαρκών κλινικοεργαστηριακών και επιδημιολογικών πληροφοριών, οι 3 παρουσίαζαν περικαρδίτιδα. Το θέμα της σχέσης ρικετσιών με την εμφάνιση περικαρδίτιδας χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Ο μη ειδικός εργαστηριακός έλεγχος έδειξε τα γνωστά ευρήματα που αναφέρονται γενικά στις ρικετσιώσεις. Πρέπει όμως να τονίσουμε την συχνή εμφάνιση μικροσκοπικής αιματοουρίας κατά την έναρξη της νόσου που υποχωρούσε πολύ σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας και που η παρουσία της ενίσχυε την διαγνωστική υποψία ρικετσιώσης. Η θρομβοπενία και η τρανσαμινασαιμία μπορεί να

μην υπήρχαν κατά την αρχική εξέταση του ασθενούς και να αναπτύσσονταν τις αμέσως επόμενες ημέρες.

Με την παρούσα εργασία τεκμηριώσαμε την παρουσία πολλαπλών ρικετσιώσεων της ΟΚΠ στην Ανατολική Κρήτη που το εύρος των κλινικών τους εκδηλώσεων είναι ευρύτερο από αυτό του ΜΚΠ. Στον οικολογικό κύκλο των κροτωνογενών ρικετσιώσεων που εμφανίζονται στην περιοχή φαίνεται να εμπλέκονται σε σημαντικό βαθμό τα αιγοπρόβατα και είδη κροτώνων που στα ώριμά τους στάδια παρασιτούν σε αυτά. Ακόμα και στον ΜΚΠ από την *R. conorii*, φαίνεται ότι στην περιοχή της μελέτης μας υπάρχει και δεύτερος οικολογικός κύκλος εκτός του γνωστού που περιλαμβάνει τον σκύλο και τον καφέ κρότωνα του σκύλου *Rh. sanguineus*. Ο προτεινόμενος νέος οικολογικός κύκλος περιλαμβάνει τα αιγοπρόβατα και τουλάχιστον ένα είδος κρότωνα που παρασιτεί σε αυτά, τον *Rh. turanicus*. Το παραπάνω είδος κρότωνα καθώς και οι κρότωνα του είδους *Hyalomma anatolicum excavatum* φαίνεται να αποτελούν τους κύριους διαβιβαστές των ρικετσιώσεων στην περιοχή.

Είναι σίγουρο ότι οι ρικετσιώσεις της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών υποδιαγιγνώσκονται στην Ελλάδα και αυτό αφενός οφείλεται στην έλλειψη εξοικείωσης των κλινικών γιατρών με αυτά τα νοσήματα και αφετέρου σε άτυπες κλινικές μορφές με τις οποίες μπορεί να παρουσιαστούν. Η θεραπεία τους με δοξυκυκλίνη είναι πολύ αποτελεσματική και ιδιαίτερα φθηνή, προϋπόθεσή της όμως είναι η σωστή και έγκαιρη διάγνωση. Αν οι ρικετσιώσεις δεν μπουν έγκαιρα στην διαφοροδιαγνωστική σκέψη του ιατρού, το αποτέλεσμα είναι υποβολή του ασθενούς σε πολλές δαπανηρές και μη αναγκαίες εξετάσεις, η απώλεια χρόνου και η αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών.

ΔΕΛΤΙΟ ΚΡΟΥΣΜΑΤΟΣ ΡΙΚΕΤΣΙΩΣΗΣ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
Αριθμός αρχείου Νοσοκομείου
Κωδικός μελέτης
Ημερομηνία εισαγωγής

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ
Αριθμός δείγματος Εργαστηρίου
Καταγραφέας
Ημερομηνία καταγραφής

ΤΑΥΤΟΤΗΤΑ

Όνοματεπώνυμο
Ηλικία (ημερομηνία γέννησης)
Φύλο άρρεν

Διεύθυνση
Τηλέφωνο
 θήλυ

ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

Ανοσοανεπάρκεια

- G-6PD
 ναι **όχι**
 σπληνεκτομή κορτικοειδή
 αιμολυτικές αναιμίες ανοσοκατασταλτικά φάρμακα
 υπογαμμασφαιριναιμία άλλα φάρμακα
 ανεπάρκεια συμπληρώματος χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
 αυτοάνοσα νοσήματα χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
 νεοπλασίες - συμπαγείς όγκοι κεντρικοί καθετήρες
 σακχαρώδης διαβήτης άλλο
 υποθρεψία

Προηγθέντα νοσήματα

1.
2.
3.

Ηλικία

.....
.....
.....

Νοσηλεία

ναι
 ναι
 ναι

Φάρμακα

όχι
 όχι
 όχι

Επιδημιολογικά δεδομένα

Επαφή με ζώα /τρωκτικά ναι με
Ενασχόληση, διαβίωση σε αγροτοκτηνοτροφικές μονάδες ναι
Κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων ναι
Κάπνισμα ναι
Κατανάλωση αλκοόλ ναι

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Πυρετός ναι όχι
maximum < 38° C 38-39° C > 39° C
Διάρκεια πυρετού μέχρι την εισαγωγή ημέρες
Διάρκεια πυρετού συνολικά ημέρες

Ρίγη ναι όχι
Εφίδρωση ναι όχι
Κεφαλαλγία ναι όχι
Μυαλγίες ναι όχι
Αρθραλγίες ναι όχι
Καταβολή ναι όχι
Φωτοφοβία ναι όχι
Απώλεια βάρους ναι όχι
Διαταραχές libido ναι όχι

Δέρμα ναι όχι
Tache noire ναι όχι

Εξάνθημα ναι όχι
 στικτό αιμορραγικό
 πετέχειες
 κηλιδώδες
 κηλιδοβλατιδώδες
 βλατιδώδες
 κνιδωτικό

Εντόπιση γενικευμένο προσώπου κορμού άκρων παλαμών-πελμάτων
Έναρξη σε σχέση με τον πυρετό ημέρες πριν τον πυρετό ημέρες μετά τον πυρετό
Εξέλιξη εξανθήματος

Λεμφοποιητικό ναι
Ηπατομεγαλία ναι
Σπληνομεγαλία ναι
Λεμφαδένες ναι

όχι
 όχι μέγεθος cm
 όχι μέγεθος cm
 όχι εντόπιση

Πνευμονική συμμετοχή
Δύσπνοια
Βήχας/Απόχρεψη
Πλευροδυνία
Αιμόπτυση
Στηθακουστικά ευρήματα
Άλλο σύμπτωμα/σημείο
Ακτινολογικός έλεγχος

ναι όχι
 ναι όχι
 ναι όχι
 ναι όχι
 ναι όχι τι;
 ναι όχι τι;
 ναι όχι
ευρήματα

Καρδιακή συμμετοχή
Σφύξεις/min
Αρτηριακή πίεση
Ακουστό φύσημα
Αναμνηστικό καρδιοπάθειας
Καρδιοαγγειακές επιπλοκές

ναι όχι
συστολικήmm Hg διαστολικήmm Hg
 ναι όχι εξέλιξη
 ναι όχι
 ναι όχι

θρομβοεμβολικά επεισόδια

ενδοκαρδίτιδα

μυοκαρδίτιδα

περικαρδίτιδα

επιμόλυνση αγγειακών μοσχευμάτων

Διαταραχές, ρυθμού,αγωγής

ναι όχι

αλλοιώσεις

ναι όχι

αλλοιώσεις

ναι όχι

.....

Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Υπερηχογράφημα

Καρδιολογική θεραπεία

Γαστρεντερικό

ναι όχι

έμετοι

διάρροια

επιγαστραλγία

άλλη εκδήλωση

Νεφρική συμμετοχή

ναι όχι

μακροσκοπική αιματουρία

μικροσκοπική αιματουρία

ενεργό ίζημα C3/C4

λόγος Pr/Cr

ναι όχι

ευρήματα

Υπερηχογράφημα

Οφθαλμική συμμετοχή

ναι όχι

υπεραιμία επιπεφυκώτων, επιπεφυκίτιδα

άλλη οφθαλμική συμμετοχή

βυθοσκόπηση, ευρήματα.....

Νευρολογική συμμετοχή

ναι όχι

αυχενική δυσκαμψία

σπασμοί

διαταραχές συνείδησης

περιφερικές νευρίτιδες, τι;

αισθητικές διαταραχές

πυραμιδική συνδρομή

ναι όχι

ευρήματα

HEG

Παρακλινικός έλεγχος

| Εξέταση | Ημέρα 1 | Ημέρα 2-3 | Ημέρα 4-7 | Ημέρα 8-15 | Ημέρα > 15 |
|-----------------------|---------|-----------|-----------|------------|------------|
| Λευκά | | | | | |
| ουδετερόφιλα | | | | | |
| λεμφοκύτταρα | | | | | |
| μονοπύρρηνα | | | | | |
| ηωσινόφιλα | | | | | |
| Αιμοσφαιρίνη | | | | | |
| Αιμοπετάλια | | | | | |
| ΤΚΕ | | | | | |
| CRP | | | | | |
| Ινωδογόνο | | | | | |
| aPTT | | | | | |
| INR | | | | | |
| FDP | | | | | |
| Γλυκόζη ορού | | | | | |
| Πρωτεΐνες | | | | | |
| Λευκωματίνη | | | | | |
| σφαιρίνες | | | | | |
| ANA | | | | | |
| Ra test | | | | | |
| Anti-DNA | | | | | |
| AST | | | | | |
| ALT | | | | | |
| ALP | | | | | |
| γGT | | | | | |
| Χολερυθρ ολική | | | | | |
| CPK | | | | | |
| LDH | | | | | |
| Coombs | | | | | |
| Συμπλήρωμα | | | | | |
| Ουρία | | | | | |
| Κρεατινίνη | | | | | |
| ΟΝΠ κύτταρα | | | | | |
| ουδετερόφιλα | | | | | |
| λεμφοκύτταρα | | | | | |
| γλυκόζη | | | | | |
| πρωτεΐνη | | | | | |
| LDH | | | | | |
| αέρια αίματ pH | | | | | |
| O2 | | | | | |
| CO2 | | | | | |
| HCO3 | | | | | |
| BE | | | | | |
| SAT | | | | | |
| ΠΛΕΥΡ. ΥΓΡΟ | | | | | |
| Κύτταρα | | | | | |
| τύπος | | | | | |
| Λεύκωμ υγρ/ορ. | | | | | |
| Γλυκ. υγρ/ορού | | | | | |
| LDH υγρ./ορ. | | | | | |
| Καλλιέργεια | | | | | |

Θετικός ορολογικός έλεγχος
 Mantoux ναι όχι διήθησηmm

Σύντομο ιστορικό και σχόλια για τον ασθενή και την πορεία του

.....

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Papagrigrakis M., Yapijakis Ch., Synodinos Ph., Baziotopoulou-Valavani E. DNA examination of ancient dental pulp incriminates typhoid fever as a probable cause of the Plague of Athens Int. J. Inf. D. 2006; 208: 1-9
2. Raoult D., Olivier Dutour O., Linda Houhamdi L. Evidence for Louse-Transmitted Diseases in Soldiers of Napoleon's Grand Army in Vilnius. J. Infect. Dis. 2006; 193: 112-120
3. 2004 J Infect. Dis. 189(5):938-955.
4. Dyer RE, Rumreich A, Badger LF Typhus fever: A virus of the typhus type derived from fleas collected from wild rats. Pub Health Rep. 1931; 46:334-338
5. Blanc, G. & J. Caminopetros. Epidemiological and experimental studies on Boutonneuse fever done at the Pasteur Institute in Athens. Arch. Inst. Pasteur. Tunis. 1932. XX: 394
6. Cox, H. R. Use of yolk sac of developing chick embryo as medium for growing rickettsiae of Rocky Mountain spotted fever and typhus groups. Public Health Rep, 1938; 53: 2241-2247
7. Pinkerton H. Criteria for the accurate classification of the rickettsial diseases (rickettsioses). Parasitology. 1936; 28: 172-189
8. Tyeryar, F. J., Jr., E. Weiss, D. B. Millar, F. M. Bozeman, and R. A. Ormsbee. DNA base composition of rickettsiae. Science 1973; 180:415-417
9. Eisemann C, Osterman J Proteins of Typhus and Spotted Fever Group Rickettsiae Infect. Immun., 1976; 14: 155-162
10. Davis, G. E., and R. R. Parker. Additional studies on the relationship of the viruses of Rocky Mountain spotted fever and Sao Paulo exanthematic typhus. Pub. Health Rep. 1933; 48:1006
11. Davis, G. E. Comparative experiments on spotted fever and boutonnense fever. Pub. Health Rep. 1934; 49:423
12. Plotz, H., R. L. Reagan, and K. Wertman. Differentiation between fièvre boutonneuse and Rocky Mountain spotted fever by means of complement fixation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1944; 55:173.
13. Bell, E. J., and H. G. Stoenner. Immunologic relationships among the spotted fever group of rickettsias determined by toxin neutralization tests in mice with convalescent animal serums. J. Immunol. 1960; 84:171
14. Philip R., Casper E., Burgdorfer W., et al Serologic Typing of Rickettsiae of the Spotted Fever Group by Microimmunofluorescence J. Immun. 1978; 121: 1961-1968
15. Wenjun L., Mouffok N., Rovey C, Parola P. and Raoult D. Genotyping Rickettsia conorii detected in patients with Mediterranean spotted fever in Algeria using multispacer typing (MST) Clin Microbiol Infect. 2009 Dec;15 Suppl 2:281-3
16. Walker D., Sousa R. Reply to Fournier and Raoult, J Inf. Dis. 2009; 199(7): 1098-1099
17. Norio Ohashi, Masahiro Fukuhara, Masahiko Shimada, Akira Tamura Phylogenetic position of Rickettsia tsutsugamushi and the relationship among its antigenic variants by analyses of 16s rRNA gene sequences FEMS Microbiology Letters 1995; 125 : 299-304
18. Ngwamidiba M., Blanc G., Raoult D. and Fournier P. Sca1, a previously undescribed paralog from autotransporter protein-encoding genes in Rickettsia species BMC Microbiology 2006; 6:12
19. Fournier P., Dumler J., Greub G, Zhang J, Wu Y., Raoult D. Gene Sequence-Based Criteria for Identification of New Rickettsia Isolates and Description of Rickettsia heilongjiangensis sp. nov. J. Clin. Microb. Dec. 2003; 41(12): 5456-5465
20. V. Merhej., Karkouri K., and D. Raoult, Whole genome-based phylogenetic analysis of Rickettsiae CMI, 2009; 15 (Suppl. 2), 336-337
21. Dasch G. Isolation of Species-Specific Protein Antigens of Rickettsia typhi and Rickettsia prowazekii for Immunodiagnosis and Immunophylaxis J. Clin. Microb. Sept. 1981; 14 (3): 333-341
22. Li H., Walker D. rOmpA is a critical protein for the adhesion of Rickettsia rickettsii to host cells Microbial Pathogenesis 1998; 24: 289-298
23. Uchiyama T. Adherence to and Invasion of Vero Cells by recombinant Escherichia coli Expressing the Outer Membrane Protein rOmpB of Rickettsia japonica Ann. N.Y. Acad. Sci. 2003; 990: 585-590
24. Ogata H., Renesto P., Audic S., et al The Genome Sequence of Rickettsia felis Identifies the First Putative Conjugative Plasmid in an Obligate Intracellular Parasite PLoS Biology 2005; 3(8): e248.
25. Teysseire N., Boudier J-A., Raoult D. Rickettsia conorii Entry into Vero Cells Inf. Immun., Jan. 1995; 63(1): 366-374
26. Burgdorfer W., Anacker R., Bird R., Bertram D. Intranuclear Growth of Rickettsia rickettsii J. Bacter., Oct. 1968; 96(4): 1415-1418
27. Amano K., Williams J, Dasch G. Structural Properties of Lipopolysaccharides from Rickettsia typhi and Rickettsia prowazekii and Their Chemical Similarity to the Lipopolysaccharide from Proteus vulgaris OX19 Used in the Weil-Felix Test. Inf. Immun., Mar. 1998; 66(3): 923-926
28. Fodorova M., Vadovic P., Skultety L., Slaba K., Toman R. Structural Features of Lipopolysaccharide from Rickettsia Typhi The Causative Agent of Endemic Typhus Ann. N.Y. Acad. Sci. 2005; 1063: 259-260
29. Amano K., Fujita M., Suto T. Chemical Properties of Lipopolysaccharides from Spotted Fever Group Rickettsiae and Their Common Antigenicity with Lipopolysaccharides from Proteus Species. Infect. Immun., Oct. 1993; 61 (10): 4350-4355
30. Jiggins F. Adaptive Evolution and Recombination of Rickettsia Antigens J Mol Evol. 2006; 62(1): 99-110.
31. Blanc G, Ngwamidiba M., Ogata H., Fournier P., Claverie J, Raoult D. Molecular Evolution of Rickettsia Surface Antigens: Evidence of Positive Selection Mol. Biol. Evol. 2005; 22(10): 2073-2083
32. Ngwamidiba M, Blanc G, Raoult D, Fournier P. Sca1, a previously undescribed paralog from autotransporter protein-encoding genes in Rickettsia species BMC Microbiology 2006, 6:12
33. Riley S, Goh K, Hermanas T, Cardwell M, Chan Y, Martinez J. The Rickettsia conorii Autotransporter Protein Sca1 Promotes Adherence to Nonphagocytic Mammalian Cells. Infect. Immun., May 2010; 78 (5): 1895-1904
34. Cardwell M, Martinez J. The Sca2 Autotransporter Protein from Rickettsia conorii Is Sufficient To Mediate Adherence to and Invasion of Cultured Mammalian Cells. Infect. Immun., Dec. 2009; 77(12) 5272-5280
35. Martinez J, Seveau S, Veiga E, Matsuyama S, Cossart P. Ku70, a Component of DNA-Dependent Protein Kinase, Is a Mammalian Receptor for Rickettsia conorii Cell 2005; 123: 1013-102
36. Renesto P, Ogata H, Audic S, Claverie J, Raoult D. Some lessons from Rickettsia genomics FEMS Microb. Rev. 2005; 29: 99-117
37. Frank A, Alsmark C, Tholleson M, Andersson S. Functional Divergence and Horizontal Transfer of Type IV Secretion Systems Mol. Biol. Evol. 2005; 22(5):1325-1336
38. McLeod M, Qin X, Karpathy S, et al Complete Genome Sequence of Rickettsia typhi and Comparison with Sequences of Other Rickettsiae J. Bact., Sept. 2004; 186 (17): 5842-5855

39. Hayes SF, Burgdorfer W. Reactivation of *Rickettsia rickettsii* in *Dermacentor andersoni* ticks: an ultrastructural analysis. *Infect Immun.* 1982 Aug;37(2):779-85.
40. Munderloh U, Hayes S, Cummings J, Kurtti T. Microscopy of Spotted Fever *Rickettsia* Movement through Tick Cells. *Microsc. Microanal.* 1998; 4(2):115-121
41. Jeng R, Goley E, D'Alessio J, et al. A *Rickettsia* WASP-like protein activates the Arp2/3 complex and mediates actin-based motility. *Cell. Microb.* 2004; 6(8):761-769
42. Balraj P, Karkouri K, Vestris G et. al. RickA Expression Is Not Sufficient to Promote Actin- Based Motility of *Rickettsia raoultii* PLoS ONE 2008; 3(7): e2582.
43. Heinzen R. *Rickettsial* Actin-Based Motility Behavior and Involvement of Cytoskeletal Regulators *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003 990: 535-547
44. Silverman D, Wisseman C, Waddell A. In Vitro Studies of *Rickettsia*-Host Cell Interactions: Ultrastructural Study of *Rickettsia prowazekii*-Infected Chicken Embryo Fibroblasts. *Infect. Immun.*, Aug. 1980; 29(2) 778-790
45. Silverman D. *Rickettsia rickettsii*-Induced Cellular Injury of Human Vascular Endothelium In Vitro. *Infect. Immun.* June 1984; 44(3): 545-553
46. Winkler H. *Rickettsial* Permeability An ADP-ATP Transport System. *J. Biol. Chem.* 1976; 251 (2): 389-396
47. Renesto P, Ogata H, Audic S, Claverie J, Raoult D. Some lessons from *Rickettsia* genomics *FEMS Microb. Rev.* 2005; 29: 99-117
48. Rovey C, Renesto P, Crapoulet N, et al transcriptional response of *Rickettsia conorii* exposed to temperature variation and stress starvation. *Research in Microb.* 2005; 156: 211-218
49. Ogata H, Renesto P, Audic S, et al The Genome Sequence of *Rickettsia felis* Identifies the First Putative Conjugative Plasmid in an Obligate Intracellular Parasite, PLoS Biology, August 2005; 3(8): e248
50. Ereemeeva M.E, Roux V, Raoult D. Determination of genome size and restriction pattern polymorphism of *Rickettsia prowazekii* and *Rickettsia typhi* by pulsed field gel electrophoresis, *FEMS Microb. Letters*1993; 112: 105-112
51. Andersson S, Zomorodipour A, Andersson A, et al, The genome sequence of *Rickettsia prowazekii* and the origin of mitochondria, *Nature* 1998; 396: 133-143
52. Sicheritz-Ponten T, Kurland C, Andersson S. A phylogenetic analysis of the cytochrome b and cytochrome c oxidase I genes supports an origin of mitochondria from within the Rickettsiaceae. *Bioch. Bioph. Acta* 1998;1365: 545-551
53. Emelyanov V. Evolutionary relationship of Rickettsiae and mitochondria. *FEBS Letters*, 2001; 501: 11-18
54. Ogata H, et al. Mechanisms of Evolution in *Rickettsia conorii* and *R. prowazekii* *Science* 2001; 293: 2093-2098
55. Fournier P, Karkouri K, Leroy Q et al Analysis of the *Rickettsia africae* genome reveals that virulence acquisition in *Rickettsia* species may be explained by genome reduction *BMC Genomics* 2009, 10:166
56. Blanc G, Ogata H, Robert C, Audic S, Claverie J-M, Raoult D. Lateral gene transfer between obligate intracellular bacteria: Evidence from the *Rickettsia massiliae* genome. *Genome Research* 2007; 17:1657-1664
57. Ellison D, Clark T, Sturdevant D, Virtaneva K, Porcella S, Hackstadt T. Genomic Comparison of Virulent *Rickettsia rickettsii* Sheila Smith and Avirulent *Rickettsia rickettsii* Iowa. *Infect. Immun.*, Feb. 2008;76 (2):542-550
58. Ogata H, La Scola B, Audic S, Renesto P, Blanc G, Robert C, Fournier P, Claverie J, Raoult D. Genome Sequence of *Rickettsia bellii* Illuminates the Role of Amoebae in Gene Exchanges between Intracellular Pathogens PLoS Genetics May 2006; 2(5):| 733-744
59. Joel A. Malek, Jamey M. Wierzbowski, Wei Tao, Stephanie A. Bosak, David J. Saranga, Lynn Doucette-Stamm, Douglas R. Smith, Paul J. McEwan and Kevin J. McKernan. Protein interaction mapping on a functional shotgun sequence of *Rickettsia sibirica*. *Nucleic Acids Research*, 2004; 32(3): 1059-1064
60. Andersson J, Andersson S. Genome Degradation is an Ongoing Process in *Rickettsia*. *Mol. Biol. Evol* 1999; 16(9):1178-1191
61. Blanc G, Ogata H, Robert C, Audic S, Suhre K, Vestris G, Claverie J, Raoult D. Reductive Genome Evolution from the Mother of *Rickettsia*. PLoS Genetics January 2007; 3 (1): 0103-0114
62. Ogata H, et al. Mechanisms of Evolution in *Rickettsia conorii* and *R. prowazekii* *Science* 2001; 293: 2093-2098
63. Amiri H, Davids W, and Andersson S. Birth and Death of Orphan Genes in *Rickettsia* *Mol. Biol. Evol.* 2003; 20(10):1575-1587
64. Boussau B, Karlberg E, Frank A, Legault B, Andersson S. Computational inference of scenarios for proteobacterial genome evolution PNAS 2004; 101(26): 9722-9729
65. Renesto P, Raoult D. From Genes to Proteins In Vitro Expression of *Rickettsial* Proteins. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 990: 642-652
66. Davids W, Amiri H, Andersson S. Small RNAs in *Rickettsia*: are they functional? *Trends in Genetics* 2002 18 (7): 331-334
67. Walker D, and Xue-Jie Yu. Progress in *Rickettsial* Genome Analysis from Pioneering of *Rickettsia prowazekii* to the Recent *Rickettsia typhi*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005; 1063: 13-25
68. Claverie J, Ogata H. The insertion of palindromic repeats in the evolution of proteins. *TRENDS in Biochemical Sciences* 2003; 28(2): 75-80
69. Ogata H, Audic S, Barbe V, Artiguenave F, Fournier P, Raoult D, Claverie J. Selfish DNA in Protein-Coding Genes of *Rickettsia*. *SCIENCE* 2000; 290: 347-350
70. Ogata H, Audic S, Aberge C, Fournier P, Claverie J. Protein Coding Palindromes Are a Unique but Recurrent Feature in *Rickettsia*. *Genome Research* 2002; 12:808-816
71. Anderson B, McDonald G, Jones D, Regnery R. A Protective Protein Antigen of *Rickettsia rickettsii* Has Tandemly Repeated, Near-Identical Sequences *Infect. Immun.* Sept. 1990, 58(9) p. 2760-2769
72. Koonin E, Makarova K, Aravind L. Horizontal Gene Transfer in Prokaryotes: Quantification and Classification. *Annu. Rev. Microbiol.* 2001; 55:709-42
73. Frank A, Alsmark C, Tholleson M, and Andersson S. Functional Divergence and Horizontal Transfer of Type IV Secretion Systems. *Mol. Biol. Evol.* 2005; 22(5):1325-1336
74. Gillespie J, Brayton K, Williams K, Quevedo Diaz M, Brown W, Azad A, Sobral B. Phylogenomics Reveals a Diverse *Rickettsiales* Type IV Secretion System *Infect. Immun.* May 2010; 78(5): 1809-1823
75. Carmichael J, Fuerst P. A *Rickettsial* Mixed Infection in a *Dermacentor Variabilis* Tick from Ohio. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1078: 334-337
76. Ereemeeva M, Warashina W, Sturgeon M. *Rickettsia typhi* and *R. felis* in Rat Fleas (*Xenopsylla cheopis*), Oahu, Hawaii. *Emerg. Inf. Dis.* 2008; 14(10): 1613-1615
77. Hacker J, Kaper J. Pathogenicity islands and the evolution of microbes. *Annu. Rev. Microbiol.* 2000; 54:641-79

78. Baldrige G, Burkhardt N, Felsheim R, Kurtti T, Munderloh U. Transposon Insertion Reveals pRM, a Plasmid of *Rickettsia monacensis* Appl. Env. Microb. Aug. 2007; 73(15): 4984–4995
79. Baldrige G, Burkhardt N, Felsheim R, Kurtti T, Munderloh U. Plasmids of the pRM/pRF Family Occur in Diverse *Rickettsia* Species, Appl. Env. Microb. Feb. 2008; 74(3): 645–652
80. Baldrige G, Burkhardt N, Labruna M, et al, Wide Dispersal and Possible Multiple Origins of Low-Copy-Number Plasmids in *Rickettsia* Species Associated with Blood-Feeding Arthropods, Appl. Env. Microb. Mar. 2010; 76(6): 1718–1731
81. Kleba B, Clark T, Lutter E, Ellison D, Hackstadt T. Disruption of the *Rickettsia rickettsii* Sca2 Autotransporter Inhibits Actin-Based Motility Infect. Immun. May 2010; 78(5): 2240–2247
82. Merhej V, Raoult D. Rickettsial evolution in the light of comparative genomics Biol. Rev. 2010; 000–000
83. Rehacek J. *Rickettsia slovaca*, the organism and its ecology. Acta Sci. Brno, 1984; 18:1-50
84. Oster C, Burke D, Kenyon R. Laboratory-Acquired Rocky Mountain Spotted Fever — The Hazard of Aerosol Transmission. N Engl J Med 1977; 297:859-863
85. Saslaw S., Carlisle H. Aerosol Infection of Monkeys with *Rickettsia rickettsii*. Bact. Rev. Sept., 1966; 30(3): 636-644
86. Wells G, Woodward T, Fiset P, Hornick R. Rocky Mountain Spotted Fever Caused by Blood Transfusion, JAMA 1978; 239:2763-2765
87. Arguin P.M., Singleton J, Rotz L.D, Marston E. An investigation into the possibility of transmission of tick-borne pathogens via blood transfusion. Transf. 1999; 39: 828-833
88. George F, Brouqui P, Boffa MC, Mutin M, Drancourt M, Brisson C, Raoult D, Sampol J. Demonstration of *Rickettsia conorii*-induced endothelial injury in vivo by measuring circulating endothelial cells, thrombomodulin, and von Willebrand factor in patients with Mediterranean spotted fever Blood, 1993; 82(7): 2109-2116
89. Wolbach S, Boston MD. The etiology of Rocky Mountain Spotted Fever. J. Med. Res. 1916; 19(6): 121-126
90. Walker DH, Hudnall SD, Szaniawski WK, Feng HM Monoclonal antibody-based immunohistochemical diagnosis of rickettsialpox: the macrophage is the principal target Mod Pathol. 1999 May;12(5):529-33
91. Valbuena G, Feng H, Walker D. Mechanisms of immunity against rickettsiae. New perspectives and opportunities offered by unusual intracellular parasites, Micr. Infect. 2002; 4: 625–633
92. Silverman D, Bond S. Infection of Human Vascular Endothelial Cells by *Rickettsia rickettsii*, J. Infect. Dis 1984; 149 (2): 201-206
93. Santucci L, Gutierrez P, Silverman D. *Rickettsia rickettsii* Induces Superoxide Radical and Superoxide Dismutase in Human Endothelial Cells. Infect. Immun., Dec. 1992; 60(12): 5113-5118
94. Silverman D. *Rickettsia rickettsii*-Induced Cellular Injury of Human Vascular Endothelium In Vitro, Infect. Immun. June 1984; 44(3) 545-553
95. Iwamasa K, Okada T, Tange Y, Kobayaschi Y. Ultrastructural study of the reservoir of cells infected in vitro with causative agent of spotted fever group rickettsiosis in Japan. APMIS 1992; 100: 535-542
96. Rydkina E, Sahni A, Silverman D, Sahni S. *Rickettsia rickettsii* Infection of Cultured Human Endothelial Cells Induces Heme Oxygenase 1 Expression Infect. Immun., Aug. 2002, 70(8): 4045–4052
97. Valbuena G, Feng H, Walker D. Mechanisms of immunity against rickettsiae. New perspectives and opportunities offered by unusual intracellular parasites, Microbes and Infection 2002; 4: 625–633
98. Valbuena G, Walker D. Changes in the adherens junctions of human endothelial cells infected with spotted fever group rickettsiae. Virchows Arch 2005; 446: 379–382
99. Davidson MG, Breitschwerdt EB, Walker DH, Levy MG, Carlson CS, Hardie EM, Grindem CA, Nasisse MP Vascular permeability and coagulation during *Rickettsia rickettsii* infection in dogs. Am J Vet Res. 1990 Jan;51(1):165-70
100. Woods M, Gary Wen G, and Juan P. Olano. J. Nitric Oxide as a Mediator of Increased Microvascular Permeability during Acute Rickettsiosis Ann. N.Y. Acad. Sci. 2005; 1063: 239–245
101. Rydkina E, Sahni A, Baggs R, Silverman D, Sahni S. Infection of Human Endothelial Cells with Spotted Fever Group Rickettsiae Stimulates Cyclooxygenase 2 Expression and Release of Vasoactive Prostaglandins Infect. Immun. Sept. 2006; 74(9): 5067–5074
102. Woods M, Olano J. Host Defenses to *Rickettsia rickettsii* Infection Contribute to Increased Microvascular Permeability in Human Cerebral Endothelial Cells. J. Clin. Immunol. 2008; 28:174–185
103. Rachek L, Tucker A, Winkler H, Wood D. Transformation of *Rickettsia prowazekii* to Rifampin Resistance J. Bacter., Apr. 1998; 180(8): 2118–2124
104. Troyer J, Radulovic S, Azad A. Green Fluorescent Protein as a Marker in *Rickettsia typhi* Transformation Infect. Immun. July 1999; 67(7):3308–3311
105. Renesto P, Gouin E, Raoult D. Expression of green fluorescent protein in *Rickettsia conorii*, Microbial Pathogenesis 2002; 33: 17-21
106. Walker T, Winkler H. Penetration of Cultured Mouse Fibroblasts (L Cells) by *Rickettsia prowazekii*. Infect. Immun. Oct. 1978; 22(1): 200-208
107. Walker T. Rickettsial Interactions with Human Endothelial Cells In Vitro: Adherence and Entry. Infect. Immun. May 1984; 44(2): 205-210
108. Martinez J, Cossart P. Early signaling events involved in the entry of *Rickettsia conorii* into mammalian cells. J. Cell Sci. 2004; 117: 5097-5106
109. Chan Y, Cardwell M, Hermanas T, Uchiyama T, Martinez J. Rickettsial outer-membrane protein B (rOmpB) mediates bacterial invasion through Ku70 in an actin, c-Cbl, clathrin and caveolin 2-dependent manner. Cell. Microb. 2009; 11(4): 629–644
110. Renesto P, Dehoux P, Gouin E, Touqui L, Cossart P, Raoult D. Identification and Characterization of a Phospholipase D – Superfamily Gene in *Rickettsiae*. J. Infect. Dis. 2003;188:1276-83
111. Whitworth T, Popov V, Xue-Jie Yu, Walker D, Bouyer D. Expression of the *Rickettsia prowazekii* pld or tlyC Gene in *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Mediates Phagosomal Escape Infect. Immun. Oct. 2005; 73(10): 6668–6673
112. Teyssiere N. et al, 1992 Intracellular movements of *Rickettsia conorii* and *R. Typhi* based on actin polymerization, Res. Microb., 1992; 143:821-829
113. Heinzen R, Grieshaber S, Kirk L, Devin C, Dynamics of Actin-Based Movement by *Rickettsia rickettsii* in Vero Cells, Infect. Immun. 1999; 67(8):4201–4207
114. Munderloh U, Hayes S, Cummings J, Kurtti T. Microscopy of Spotted Fever Rickettsia Movement through Tick Cells Microsc. Microanal. 1998 4(1): 115-121
115. Walker T, Mellot G. Rickettsial Stimulation of Endothelial Platelet-Activating Factor Synthesis. Infect. Immun. May 1993; 61(5): 2024-2029

116. Teysseire N, Arnoux D, George F, Sampol J, Raoult D. von Willebrand Factor Release and Thrombomodulin and Tissue Factor Expression in Rickettsia conorii- Infected Endothelial Cells. *Infect. Immun.* Oct. 1992; 60(10):4388-4393
117. Drancourt M, Alessi M, Levy P, Vague I, Raoult D. Secretion of Tissue-Type Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitor by Rickettsia conorii- and Rickettsia rickettsii- Infected Cultured Endothelial Cells. *Infect. Immun.* Aug. 1990; 58(8):2459-2463
118. Dignat-George F, Teysseire N, Mutin M, Bardin N, Lesaulle G, Didier Raoult D, aSampol J. Rickettsia conorii Infection Enhances Vascular Cell Adhesion Molecule-1- and Intercellular Adhesion Molecule-1-Dependent Mononuclear Cell Adherence to Endothelial Cells, *J. Infect. Dis.* 1997;1 75:1142-5
119. Walker D, Xue-Jie Yu. Progress in Rickettsial Genome Analysis from Pioneering of Rickettsia prowazekii to the Recent Rickettsia typhi. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005; 1063: 13–25
120. Clifton D, Goss R, Sahni S. NF- κ B-dependent inhibition of apoptosis is essential for host cell survival during Rickettsia rickettsii infection. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998; 95: 4646–4651
121. Rydkina E, Silverman D, Sahni S. Activation of p38 stress-activated protein kinase during Rickettsia rickettsii infection of human endothelial cells: role in the induction of chemokine response. *Cell. Microb.* 2005; 7(10): 1519–1530
122. Valbuena G, Bradford W, Walker D. Expression Analysis of the T-Cell-Targeting Chemokines CXCL9 and CXCL10 in Mice and Humans with Endothelial Infections Caused by Rickettsiae of the Spotted Fever Group. *Am. J. Pathol.* 2003; 163(4), October 2003 1357-1369
123. Rydkina E, Turpin L, Sahni S. Rickettsia rickettsii Infection of Human Macrovascular and Microvascular Endothelial Cells Reveals Activation of Both Common and Cell Type-Specific Host Response Mechanisms, *Infect. Immun.*, June 2010; 78(6): 2599–2606
124. Clifton D, Rydkina E, Freeman R, Sahni S. NF- κ B Activation during Rickettsia rickettsii Infection of Endothelial Cells Involves the Activation of Catalytic I κ B Kinases IKK α and IKK β and Phosphorylation-Proteolysis of the Inhibitor Protein I κ B α , *Infect. Immun.* Jan. 2005; 73(1): 155–165
125. Kaplanski G, Teysseire N, Famarier C. IL-6 and IL-8 Production from Cultured Human Endothelial Cells Stimulated by Infection with Rickettsia conorR via a Cell-associated IL-1 α -dependent Pathway. *J. Clin. Invest.* December 1995; 96:2839-2844
126. Rydkina E, Sahni A, Silverman D, Sahni S. Comparative analysis of host-cell signalling mechanisms activated in response to infection with Rickettsia conorii and Rickettsia typhi, *J. Medical Microb.* 2007; 56: 896–906
127. Rajshkhar S. Alli, Ashok Khar, Interleukin-12 secreted by mature dendritic cells mediates activation of NK cell function, *FEBS Letters* 2004; 559: 71-76
128. Billings A, Hui-Min Feng, Olano J, Walker D. Rickettsial infection in murine models activates an early anti-rickettsial effect mediated by NK cells and associated with production of gamma interferon. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2001; 65(1): 52–56
129. Quevedo-Diaz MA, Song C, Xiong Y, Chen H, Wahl LM, Radulovic S, Medvedev AE, Involvement of TLR2 and TLR4 in cell responses to Rickettsia akari *J Leukoc Biol.* 2010 Oct;88(4):675-85
130. Jordan J, Woods M, Soong L, Walker D., Rickettsiae stimulate dendritic cells through TLR4, leading to enhanced NK cell activation in vivo *J Infect Dis.* 2009 January 15; 199(2): 236–242
131. Jerrells TR, Geng P., The role of tumor necrosis factor in host defense against scrub typhus rickettsiae. II. Differential induction of tumor necrosis factor- α production by Rickettsia tsutsugamushi and Rickettsia conorii, *Microbiol Immunol.* 1994;38(9):713-9
132. Feng HM, Walker DH, Interferon-gamma and tumor necrosis factor- α exert their antirickettsial effect via induction of synthesis of nitric oxide, *Am J Pathol.* 1993 Oct;143(4):1016-23
133. Feng H, Popov V, Walker D. Depletion of Gamma Interferon and Tumor Necrosis Factor Alpha in Mice with Rickettsia conorii-Infected Endothelium: Impairment of Rickettsicidal Nitric Oxide Production Resulting in Fatal, Overwhelming Rickettsial Disease, *Infect. Immun.* May 1994; 62(5):1952-1960
134. Feng H, Walker D. Mechanisms of Intracellular Killing of Rickettsia conorii in Infected Human Endothelial Cells, Hepatocytes, and Macrophages, *Infect. Immun.* Dec. 2000;68(12): 6729–6736
135. Radulovic S, Price P, Beier M, Gaywee J, Macaluso J, Azad A. Rickettsia-Macrophage Interactions: Host Cell Responses to Rickettsia akari and Rickettsia typhi. *Infect. Immun.* May 2002, 70(5): 2576–2582
136. Sousa R, Ismail N, Nobrega S. Intralosomal Expression of mRNA of Interferon- γ , Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin-10, Nitric Oxide Synthase, Indoleamine-2,3-Dioxygenase, and RANTES Is a Major Immune Effector in Mediterranean Spotted Fever Rickettsiosis, *J. Infect. Dis.* 2007; 196:770–81
137. Walker D, Olano J, Feng H, Critical Role of Cytotoxic T Lymphocytes in Immune Clearance of Rickettsial Infection, *Infect. Immun.* 2001; 69(3): 1841–1846
138. Feng H, Whitworth T, Olano J, Popov V, Walker D. Fc-Dependent Polyclonal Antibodies and Antibodies to Outer Membrane Proteins A and B, but Not to Lipopolysaccharide, Protect SCID Mice against Fatal Rickettsia conorii Infection, *Infect. Immun.* Apr. 2004;72(4): 2222–2228
139. Feng H, Whitworth T, Popov V, Walker D, Effect of Antibody on the Rickettsia-Host Cell Interaction, *Infect. Immun.* June 2004; 72(6): 3524–3530
140. Valbuena G, Jordan J, Walker D. T Cells Mediate Cross-Protective Immunity between Spotted Fever Group Rickettsiae and Typhus Group Rickettsiae, *J. Infect. Dis.* 2004; 190:1221–7
141. Fang R, Ismail N, Shelite T, Walker D. CD4+ CD25+ Foxp3- T-Regulatory Cells Produce both Gamma Interferon and Interleukin-10 during Acute Severe Murine Spotted Fever Rickettsiosis, *Infect. Immun.* Sept. 2009; 77(9):. 3838–3849
142. Vitale G, Mansueto S, Gambino G, The Acute Phase Response in Sicilian Patients with Boutonneuse Fever Admitted to Hospitals in Palermo, 1992–1997, *J. Infect.* 2001; 42: 33–39
143. Papa A, Dalla V, Petala A, Maltezou H, Maltezos E. Fatal Mediterranean spotted fever in Greece. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 589–592
144. Harrell G, Aikawa J. Pathogenesis of circulatory failure in Rocky Mountain Spotted Fever. *Arch Intern Med.* 1949;83(3):331-347
145. Paulo Sérgio Gonçalves da Costa, Marcos Emilio Brigatte, Atypical Fulminant Rickettsia rickettsii Infection (Brazilian Spotted Fever) Presenting as Septic Shock and Adult Respiratory Distress Syndrome. *Braz. J. Infect. Dis.* 2002;6(2):91-96
146. Walker DH, Parks FM, Betz TG, Taylor JP, Muehlberger JW. Histopathology and immunohistologic demonstration of the distribution of Rickettsia typhi in fatal murine typhus. *Am J Clin Pathol.* 1989 Jun;91(6):720-4.
147. Walker D, Gear J. Corelation of the distribution of Rickettsia conorii, microscopic lesions, and clinical features in South African tick bite fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 34(2), 1985, pp. 361-371

148. Walker D, Watkins N, Dumler J, Vishwanath S. Experimental skin lesion (tache noire) in guinea-pigs after intradermal inoculation of *Rickettsia conorii*. *Immunol. Infect. Dis.* 1992 2:51-59
149. Roggli VL, Keener S, Bradford WD, Pratt PC, Walker DH. Pulmonary pathology of Rocky Mountain spotted fever (RMSF) in children. *Pediatr Pathol.* 1985;4(1-2):47-57
150. Walker DH, Crawford CG, Cain BG. Rickettsial infection of the pulmonary microcirculation: the basis for interstitial pneumonitis in Rocky Mountain spotted fever. *Hum Pathol.* 1980 May;11(3):263-72
151. Botelho-Nevers E, Foucault C, Lepidi H, Brouqui P. Cerebral infarction: An unusual complication of Mediterranean spotted fever. *Eur. J. Intern. Med.* 16 (2005) 525 – 527
152. Walker DH, Parks FM, Betz TG, Taylor JP, Muehlberger JW. Histopathology and immunohistologic demonstration of the distribution of *Rickettsia typhi* in fatal murine typhus. *Am J Clin Pathol.* 1989 Jun;91(6):720-4.
153. Walker DH, Paletta CE, Cain BG. Pathogenesis of myocarditis in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Pathol Lab Med.* 1980 Apr;104(4):171-4.
154. Doyle A, Bhalla K, Jones J, Ennis D. Myocardial Involvement in Rocky Mountain Spotted Fever: A Case Report and Review. *Am J Med Sci* 2006;332(4):208–210
155. Adams JS, Walker DH. The liver in Rocky Mountain spotted fever. *Am J Clin Pathol.* 1981 Feb;75(2):156-61
156. Silpapojakul K, Mitarnun W, Ovarlamporn B, Chamroonkul N and Khow-Ean U. Liver involvement in murine typhus. *QJ Med* 1996; 89:623-629
157. Guardia J, Martinez-Vazquez M, Moragas A. The liver in boutonuse fever. *Guf* 1974; 15:549-51
158. Walker DH, Staiti A, Mansueto S, Tringali G. Frequent occurrence of hepatic lesions in boutonuse fever. *Acta Tropica* 1986; 43:175-81
159. Montenegro MR, Mansueto S, Hegarty BC, Walker DH. The histology of "taches noires" of boutonuse fever and demonstration of *Rickettsia conorii* in them by immunofluorescence. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1983; 400(3):309-17.
160. Walker D. et al Pathogenesis of rickettsial eschars - the tache noire of boutonuse fever. *Hum. Pathol.* 1988; 19(12): 1449-1454
161. Lepidi H, Fournier P, Raoult D. Histologic Features and Immunodetection of African Tick-bite Fever Eschar. *Emerg. Inf. Dis.* 2006; 12(9):1332-1337
162. Kao GF, Evancho CD, Ioffe O, Lowitt MH, Dumler JS. Cutaneous histopathology of Rocky Mountain spotted fever. *J Cutan Pathol.* 1997 Nov; 24(10):604-10
163. Barker S, Murrell A. Systematics and evolution of ticks with a list of valid genus and species names. *Parasitol.* 2004; 129, S15–S36
164. Peterkva K, Vancova I, Hajnicka V, et al. Immunomodulatory arsenal of nymphal ticks. *Med. Veter. Entom.* 2008; 22: 167–171
165. Bowman A, Sauer J. Tick salivary glands: function, physiology and future. *Parasitol.* 2004; 129, S67–S81.
166. Socolovschi C, Raoult D, Parola P. Influence of temperature on the attachment of *Rhipicephalus sanguineus* ticks on rabbits, *CMI*, 2009;15 (Suppl. 2), 326–327
167. Parola P, Socolovschi C, Jeanjean L, et al. Warmer Weather Linked to Tick Attack and Emergence of Severe Rickettsioses. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2(11): e338
168. Maria Margarida Santos-Silva Z Rita Sousa Z Ana Sofia Santos Z Pedro Melo Z Victor Encarnacao Z Fatima Bacellar. Ticks parasitizing wild birds in Portugal: detection of *Rickettsia aeschlimannii*, *R. helvetica* and *R. massiliae*. *Exp Appl Acarol* (2006) 39:331–338
169. Elfving K, Olsen B, Sven Bergstro S. Dissemination of Spotted Fever *Rickettsia* Agents in Europe by Migrating Birds *PLoS ONE* 2010q 5(1): e8572
170. Graham R, Mainwaring M, Dufeu R. Detection of spotted fever group *Rickettsia* spp. from bird ticks in the U.K. *Med. Veter. Entom.* 2010; 24: 340–343
171. Papadopoulos B et al. Ticks of domestic animals in the Macedonia region of Greece. *Vetr. Paras.* 1996; 63:25-40
172. Pavlidou V, Gerou S, Kahrimanidou M, Papa A. Ticks infesting domestic animals in northern Greece. *Exp Appl Acarol.* 2008; 45:195–198
173. Dantas-Torres F. Biology and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. *Parasit. Vect.* 2010; 3:26
174. Lorusso V, Dantas – Torres F et al. Seasonal dynamics of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*, on a confined dog population in Italy. *Med. Veter. Entom.* 2010; 24: 309–315
175. Gilot B, Laforge ML, Pichot J, Raoult D. Relationships between the *Rhipicephalus sanguineus* complex ecology and Mediterranean spotted fever epidemiology in France. *Eur J Epidemiol.* 1990 Dec;6(4):357-62
176. Rovey C, Brouqui P, Raoult D. Questions on Mediterranean Spotted Fever a Century after Its Discovery. *Emerg. Inf. Dis.* 2008; 14(9): 1360-1367
177. Al-Asgah. Seasonal dynamics of *Rhipicephalus turanicus* (Acari: Ixodidae) on sheep and goats in the Al-Sarawat Mountains of Makkah Province, Saudi Arabia. *Bull. Inst. Zool, Acad. Sin* 1990; 29 (2): 113-120
178. Mohamed S. Al-Khalifa, Galila M. Khalil and Fathi M. Diab. Two Years Study of Ticks infesting Goats and Sheep in Abha, Saudi Arabia. *Saudi J. Biol. Sci.* 2007; 14(1): 83-91
179. Ouhelli H, Pandey VS, Benzaouia T, Belkasmii A.. Seasonal prevalence of *Rhipicephalus turanicus* on sheep in Morocco. *Trop Anim Health Prod.* 1982 Nov;14(4):247-8.
180. Niebylski M, Peacock M, Schwan T. Lethal Effect of *Rickettsia rickettsii* on Its Tick Vector (*Dermacentor andersoni*). *Appl. Envir. Microb.* Feb. 1999; 65(2): 773–778
181. Socolovschi C, Bitam I, Raoult D, Parola P. Transmission of *Rickettsia conorii conorii* in naturally infected *Rhipicephalus sanguineus* *CMI*, 2009; 15 (Suppl. 2), 319–321
182. Santos AS, Bacellar F, Santos-Silva M, Formosinho P, Gracio AJ, Franca S. Ultrastructural study of the infection process of *Rickettsia conorii* in the salivary glands of the vector tick *Rhipicephalus sanguineus*. *Vector Borne Zoon. Dis.* 2002 Fall;2(3):165-77
183. Levin M, Killmaster L, Eremeeva M, Dasch G. Effects of *Rickettsia conorii* infection on the survival of *Rhipicephalus sanguineus* ticks. *CMI*, 2009; 15 (Suppl. 2), 277–278
184. Socolovschi C, Matsumoto K, Brouqui P, Raoult D, Parola P. Experimental infection of *Rhipicephalus sanguineus* with *Rickettsia conorii conorii*. *CMI*, 2009; 15 (Suppl. 2), 324–325
185. Matsumoto K, Brouqui P, Raoult D, Parola P. Experimental Infection Models of Ticks of the *Rhipicephalus sanguineus* Group with *Rickettsia conorii*. *Vector-borne Zoon. Dis.* 2005; 5(4): 363-372

186. Levin M, Killmaster L, Zemtsova G, Grant D, Mumcuoglu K, Eremeeva E, Dasch G. Incongruent effects of two isolates of *Rickettsia conorii* on the survival of *Rhipicephalus sanguineus* ticks. *Exp Appl Acarol.* 2009; 49:347–359
187. Blanc G, Caminopetros J. Epidemiological and experimental studies on Boutonneuse fever done at the Pasteur Institute in Athens. *Arch Inst Pasteur Tunis* 1932; XX(343):394
188. Zemtsova G, Killmaster L, Mumcuoglu K, Levin M. Co-feeding as a route for transmission of *Rickettsia conorii israelensis* between *Rhipicephalus sanguineus* ticks. *Exp Appl Acarol.* 2010
189. PHILIP C. Some Epidemiological Considerations in Rocky Mountain Spotted Fever. *Public Health Reports*, 1959; 74(7): 595-600
190. Munderloh UG, Kurtti TJ. Cellular and molecular interrelationships between ticks and prokaryotic tick-borne pathogens. *Annu Rev Entomol.* 1995;40:221-43
191. Kurtti T, Simser J, Baldrige G, Palmer A, Munderloh U. Factors influencing in vitro infectivity and growth of *Rickettsia peacockii* (Rickettsiales: Rickettsiaceae), an endosymbiont of the Rocky Mountain wood tick, *Dermacentor andersoni* (Acari, Ixodidae). *J. Invert. Pathol.* 2005; 90: 177–186
192. Parola P, Socolovschi C, Raoult D. Deciphering the Relationships between *Rickettsia conorii conorii* and *Rhipicephalus sanguineus* in the Ecology and Epidemiology of Mediterranean Spotted Fever. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009; 1166: 49–54
193. Rovey C, La M, Robineau S, Matsumoto K, Renesto P, Raoult D. Preliminary Transcriptional Analysis of *spoT* Gene Family and of Membrane Proteins in *Rickettsia conorii* and *Rickettsia felis*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005; 1063: 79–82
194. Moore JJ. Time relationship of the wood-tick in the transmission of Rocky Mountain spotted fever. *J Infect Dis* 1911; 8:339–347. 90. Spencer RR, Parker RR. Rocky Mountain spotted fever: infectivity of fasting and recently fed ticks. *Public Health Rep* 1923; 38:333–339
195. Spencer R. R., Parker R. R. (1930). *Studies in Rocky Mountain Spotted Fever*. Washington, DC: National Health Service, Hygienic Library Bull. No. 154, US Government Printing Office
196. Hayes S, Burgdorfer W. Reactivation of *Rickettsia rickettsii* in *Dermacentor andersoni* Ticks: an Ultrastructural Analysis. *Infect. Immun.* Aug. 1982; p. 779-785
197. Rovey C, Renesto P, Crapoulet N, Matsumoto K, Parola P, Ogata H, Raoult D. Transcriptional response of *Rickettsia conorii* exposed to temperature variation and stress starvation. *Res. Microb.* 2005; 156: 211–218
198. Carmichael J, Fuerst P. A Rickettsial Mixed Infection in a *Dermacentor Variabilis* Tick from Ohio. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1078: 334–337
199. Macaluso KR, Sonenshine DE, Ceraul SM, Azad AF. Rickettsial infection in *Dermacentor variabilis* (Acari: Ixodidae) inhibits transovarial transmission of a second Rickettsia. *J Med Entomol.* 2002 Nov;39(6):809-13
200. Socolovschi C, Mediannikov O, Raoult D, Parola P. The relationship between spotted fever group Rickettsiae and Ixodid ticks. *Vet. Res.* 2009; 40:34
201. Macaluso KR, Mulenga A, Simser JA, et al. Differential expression of genes in uninfected and Rickettsia-infected *Dermacentor variabilis* ticks as assessed by differential-display PCR. *Infect Immun* 2003; 71:6165–6170
202. Philip C, Hughes L. The Tropical Rat Mite, *Liponyssus Bacoti*, as an Experimental Vector of Rickettsialpox. *Am. J. Trop. Med., s1-28(5)*, 1948, pp. 697-705
203. Choi YJ, Lee EM, Park JM, Lee KM, Han SH, Kim JK, Lee SH, Song HJ, Choi MS, Kim IS, Park KH, Jang WJ. Molecular detection of various rickettsiae in mites (acari: trombiculidae) in southern Jeolla Province, Korea. *Microbiol Immunol.* 2007; 51(3):307-12
204. Pei-Yi Tsui, Kun-Hsien Tsai, Ming-Hui Weng, Yao-Wen Hung et al. Molecular Detection and Characterization of Spotted Fever Group Rickettsiae in Taiwan. *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* 2007; 77(5): 883–890
205. Reeves W, Loftis A, Szumlas D, Abbassy M, Helmy I, Hanafi H, Dasch G. Rickettsial pathogens in the tropical rat mite *Ornithonyssus bacoti* (Acari: Macronyssidae) from Egyptian rats (*Rattus* spp.). *Exp Appl Acarol* 2007; 41:101–107
206. Howlett F. Notes on head- and body-lice and upon temperature reactions of lice and mosquitoes 1917
207. Busvine J, The 'head' and 'body' races of *Pediculus humanus*. *Parasitology* 1948; 39:1-16
208. Li W, Ortiz G, Fournier P, Gimenez G, Reed D, Pittendrigh B, Raoult D. Genotyping of Human Lice Suggests Multiple Emergences of Body Lice from Local Head Louse Populations. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4(3): e641
209. Light J, Toups M, Reed D. What's in a name: The taxonomic status of human head and body lice. *Molec. Phyl. and Evol.* 2008; 47: 1203–1216
210. Leo N, Campbell N, Yang X, Mumcuoglu K, Barker S. Evidence from Mitochondrial DNA That Head Lice and Body Lice of Humans (Phthiraptera: Pediculidae) are Conspecific. *J. Med. Entomol.* 2002; 39(4): 662-666
211. D. Robinson D, Leo N, Prociv P. Barker S. Potential role of head lice, *Pediculus humanus capitis*, as vectors of *Rickettsia prowazekii*. *Parasitol Res* 2003; 90: 209–211
212. Sasaki T, Poudel SK, Isawa H, Hayashi T, Seki N, Tomita T, Sawabe K, Kobayashi M. First molecular evidence of *Bartonella quintana* in *Pediculus humanus capitis* (Phthiraptera: Pediculidae), collected from Nepalese children. *J Med Entomol.* 2006 Jan; 43(1):110-2
213. Bonilla D, Kabeya H, Henn J, Kramer V, Kosoy M. *Bartonella quintana* in Body Lice and Head Lice from Homeless Persons, San Francisco, California, USA. *Emerg. Inf. Dis.* 2009; 15(6):912-915
214. Goldberger J, Anderson JF: The transmission of typhus fever, with especial reference to transmission by the head louse. *Public Health Reports* 1912; 27:297-307
215. Murray E, Torre S. Virulence of *Rickettsia prowazeki* for head lice. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1975; 25-34
216. Nicolle CM: Etat de nos connaissances experimentales sur le Typhus Exanthematique; *Bulletin de Institut Pasteur*, 1920
217. Houhamdi L, Fournier P, Fang R, Raoult D. An Experimental Model of Human Body Louse Infection with *Rickettsia typhi*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 990: 617–627.
218. Houhamdi L, Raoult D. Experimentally infected human body lice (*Pediculus humanus humanus*) as vectors of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia conorii* in a rabbit model. *Am. J. Trop. Med. Hyg.,* 2006; 74(4): 521–525
219. Fuller HS, Murray ES, Snyder JC. Studies of human body lice, *Pediculus humanus corporis*. I. A method for feeding lice through a membrane and experimental infection with *Rickettsia prowazekii*, *R. mooseri*, and *Borrelia novyi*. *Publ Health Rep* 1949; 64:1287
220. Gaon J, Murray E. The Natural History of Recrudescing Typhus (Brill-Zinsser Disease) in Bosnia. *Bull. Org. mond. Sante.* 1966; 35: 133-141
221. Houhamdi L, Fournier P, Fang R, Lepidi H, Raoult D. An Experimental Model of Human Body Louse Infection with *Rickettsia prowazekii*, *The Journal of Infectious Diseases* 2002; 186:1639-46
222. Azad F. Epidemiology of murine typhus. *Annu. Rev. Entomol.* 1990; 35:553-9

223. Farhang-Azad A, et al. Rickettsia mooseri infection in the fleas *Leptopsylla segnis* and *Xenopsylla cheopis*. *Am J Trop Med Hyg.* 1983 Nov;32(6):1392-400
224. Farhang Azad A, Traub R. Transmission of murine typhus rickettsiae by *Xenopsylla cheopis*, with notes on experimental infection and effects of temperature. *Am J Trop Med Hyg.* 1985 May;34(3):555-63
225. Wedincamp J, Jr. and Lane D. Foil. Vertical transmission of *Rickettsia felis* in the cat flea (*Ctenocephalides felis* Bouché), *J. Vect. Ecology* 2002; 86-101
226. Paddock C, Koss T, Eremeeva M, Dasch G, Zaki S, Sumner J. Isolation of *Rickettsia akari* from eschars of patients with Rickettsialpox. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2006; 75(4): 732–738
227. Tappe D, Dobler G, Stich A, Tache Noire in African Tick Bite Fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2009; 81(5): 733–734
228. Whiteford S, Taylor J, Dumler S. Clinical, Laboratory, and Epidemiologic Features of Murine Typhus in 97 Texas Children, *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:396-400
229. Drancourt M, Raoult D, Harle J, Gallais H. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1990; Part III. Pathobiology
230. Perine P, Chandler B, Krause D. A Clinico-Epidemiological Study of Epidemic Typhus in Africa. *Clin. Inf. Dis.* 1992;14:1149-58
231. Cascio A, Dones P, Romano A, Titone L. Clinical and laboratory findings of boutonneuse fever in Sicilian children. *Eur J Pediatr.* 1998; 157: 482-486
232. Fang R, Houhamdi L, Raoult D. Detection of *Rickettsia prowazekii* in Body Lice and Their Feces by Using Monoclonal Antibodies. *J. Clin. Microb. Sept.* 2002, p. 3358–3363
233. Fang R, Fournier P.E, Houhamdi L, Azad A.F, Raoult D. Detection of *R. felis* and *R. Typhi* in Fleas Using Monoclonal Antibodies. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 990: 213–220
234. Gage K, Gilmore R, Karstens R, Schwan T. Detection of *Rickettsia rickettsii* in saliva, hemolymph and triturated tissues of infected *Dermacentor andersoni* ticks by polymerase chain reaction. *Molecular and Cellular Probes* 1992; 6: 333-341
235. Drancourt M, George F, Brouqui P, Sampil J, Raoult D. Diagnosis of Mediterranean Spotted Fever by Indirect Immunofluorescence of *Rickettsia conorii* in Circulating Endothelial Cells Isolated with Monoclonal Antibody-Coated Immunomagnetic Beads. *J. Infect. Dis.* 1992; 166:660-3
236. La Scola B, Raoult D. Diagnosis of Mediterranean Spotted Fever by Cultivation of *Rickettsia conorii* from Blood and Skin Samples Using the Centrifugation-Shell Vial Technique and by Detection of *R. conorii* in Circulating Endothelial Cells: a 6-Year Follow-Up. *J. Clin. Microb. Nov.* 1996, p. 2722–2727
237. Raoult D, de Micco C, Gallais H, Toga M. Laboratory Diagnosis of Mediterranean Spotted Fever by Immunofluorescent Demonstration of *Rickettsia conorii* in Cutaneous Lesions. *J. Infect. Dis.* 1984; 150(1)
238. Walker DH, Cain BG, Olmstead PM. Laboratory diagnosis of Rocky Mountain spotted fever by immunofluorescent demonstration of *Rickettsia* in Cutaneous lesions. *Am J Clin Pathol.* 1978 Jun;69(6):619-23
239. Dumler JS, Gage WR, Pettis GL, Azad AF, Kuhadja FP. Rapid immunoperoxidase demonstration of *Rickettsia rickettsii* in fixed cutaneous specimens from patients with Rocky Mountain spotted fever. *Am J Clin Pathol.* 1990 Mar; 93(3):410-4.
240. La Scola B, Raoult D. Laboratory Diagnosis of Rickettsioses: Current Approaches to Diagnosis of Old and New Rickettsial Diseases. *J. Clin. Microb. Nov.* 1997, p. 2715–2727
241. Shepard C, Redus M, Tzianabos T, Warfield D. Recent Experience with the Complement Fixation Test in the Laboratory Diagnosis of Rickettsial Diseases in the United States. *J. Clin. Microb. Sept.* 1976, p. 277-283
242. Kaplan J, Schonberger L. The sensitivity of various serologic tests in the diagnosis of Rocky Mountain Spotted Fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1986; 35(4): 840-844
243. Newhouse VF, Shepard CC, Redus MD, Tzianabos T, McDade JE. A comparison of the complement fixation, indirect fluorescent antibody, and microagglutination tests for the serological diagnosis of rickettsial diseases. *Am J Trop Med Hyg.* 1979 Mar;28(2):387-95
244. Osterman J, Eisemann C. Rickettsial Indirect Hemagglutination Test: Isolation of Erythrocyte-Sensitizing Substance. *J. Clin. Microb. Aug.* 1978, p. 189-196
245. Hechemy K, Raoult D, Eisemann C, Han Y, Fox J. *The Journal of Infectious Diseases*, 1986; 153(1): 132-135
246. Keysary A, Strenger C. Use of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Techniques with Cross-Reacting Human Sera in Diagnosis of Murine Typhus and Spotted Fever. *J. Clin. Microb. Apr.* 1997, p. 1034–1035
247. Raoult D, Dasch G. Line Blot and Western Blot Immunoassays for Diagnosis of Mediterranean Spotted Fever. *J. Clin. Microb. Sept.* 1989, p. 2073-2079
248. Jensenius M, Fournier P, Vene S, Ringertz S, Myrvang B, and Raoult D. Comparison of Immunofluorescence, Western Blotting, and Cross-Adsorption Assays for Diagnosis of African Tick Bite Fever, *Clin. Diagn. Lab. Immun.* July 2004, p. 786–788
249. Anacker R, Mann R, Gonzales C. Reactivity of Monoclonal Antibodies to *Rickettsia rickettsii* with Spotted Fever and Typhus Group Rickettsiae. *J. Clin. Microb. Jan.* 1987, p. 167-171
250. Hechemy K, Raoult D, Fox J, Han Y., Elliot B, Rawlings J. Cross-reaction of immune sera from patients with rickettsial diseases, *J. Med. Microbiol.* 1989; 29: 199-202
251. Ormsbee R, Peacock M, Philip R, Casper E, Plorde J, Gabre-Kidan T, Wright L. Antigenic relationships between the typhus and spotted fever groups of rickettsiae. *Am J Epidemiol.* 1978 Jul;108(1):53-9
252. Kantsø B, Svendsen C, Jørgensen C, Kroghfelt K. Evaluation of serological tests for the diagnosis of rickettsiosis in Denmark. *J. Microb. Meth.* 2009; 76: 285–288
253. Graham J, Baden L, Tsiodras S, Karchmer A. Q Fever Endocarditis Associated with Extensive Serological Cross-Reactivity. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30:609–10
254. Bernabeu-Wittel M, Pacho'n J, Alarco'n A, Murine Typhus as a Common Cause of Fever of Intermediate Duration. *Arch Intern Med.* 1999;159:872-876
255. Fournier P, Jensenius M, Laferl H, Vene S, Raoult D. Kinetics of Antibody Responses in *Rickettsia africae* and *Rickettsia conorii* Infections. *Clin. Diagn. Lab. Immun.* Mar. 2002, p. 324–328
256. Teyssere N, Raoult D. Comparison of Western Immunoblotting and Microimmunofluorescence for Diagnosis of Mediterranean Spotted Fever. *J. Clin. Microb. Feb.* 1992, p. 455-460
257. Babalis B, Dupont HT, Tselentis Y, Chadzichristodoulou C, Raoult D. *Rickettsia cinorii* in Greece: Comparison of a microimmunofluorescence assay and Western blotting for seroepidemiology *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1993; 48(6): 784-792
258. La scola B, Rydkina L, Ndiokubwayo JB, Vene S, Raoult D. Serological Differentiation of Murine Typhus and Epidemic Typhus Using Cross-Adsorption and Western Blotting. *Clin. Diagn. Labor. Immun.* July 2000, p. 612–616
259. Marrero M, Raoult D. Centrifugation shell vial technique for rapid detection of Mediterranean Spotted Fever rickettsia in blood culture. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1989; 40(2): 197-199

260. La Scola B, Raoult D. Diagnosis of Mediterranean Spotted Fever by Cultivation of *Rickettsia conorii* from Blood and Skin Samples Using the Centrifugation-Shell Vial Technique and by Detection of *R. conorii* in Circulating Endothelial Cells: a 6-Year Follow-Up. *J. Clin. Microb.* Nov. 1996, p. 2722–2727
261. Leitner M, Yitzhaki S, Rzotkiewicz S, Keysary A. Polymerase chain reaction-based diagnosis of Mediterranean Spotted Fever in serum and tissue samples. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2002; 67(2): 166–169
262. Ergas D, Sthoeger M, Keysary A, Strenger C, Leitner M, Zimhony O. Early diagnosis of severe Mediterranean spotted fever cases by nested-PCR detecting spotted fever *Rickettsia* 17-kD common antigen gene. *Scand. J. Inf. Dis.* 2008; 40: 965–967
263. Fournier P, Raoult D. Suicide PCR on Skin Biopsy Specimens for Diagnosis of *Rickettsioses*. *J. Clin. Microb.* Aug. 2004, p. 3428–3434
264. Stenos J, Graves S, Unsworth N. A highly sensitive and specific real-time PCR assay for the detection of spotted fever group *rickettsiae*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2005; 73(6): 1083–1085
265. Henry K, Jianga J, Rozmajzla P, Azadb A, Macalusob K, Richards A. Development of quantitative real-time PCR assays to detect *Rickettsia typhi* and *Rickettsia felis*, the causative agents of murine typhus and flea-borne spotted fever. *Mol. Cell. Probes* 2007; 21: 17–23
266. Svraka S, Rolain J, Bechah Y, Gatabazi J, Raoult D. *Rickettsia prowazekii* and Real-time Polymerase Chain Reaction. *Emerg. Inf. Dis.* 2006; 12(3): 428–432
267. Rose H. The experimental and clinical evaluation of terramycin against *rickettsia akari* (*rickettsialpox*). *Annals New York Academy of Sciences* 1950; 385–394
268. Breitschwerdt E, Papich M, Hegarty B, Gilger B, Hancock S, Davidson M. Efficacy of Doxycycline, Azithromycin, or Trovafloxacin for Treatment of Experimental Rocky Mountain Spotted Fever in Dogs. *Antimicrob. Agents Chem.*, Apr. 1999; 43(4): 813–821
269. Weinberg E, Stakebake J, Gerone P. Plaque Assay for *Rickettsia rickettsii*. *J. Bacter.* May 1969; 98(2): 398–402
270. Raoult D, Roussellier P, Vestris G, Tamalet J. Susceptibility of *Rickettsia conorii* and *R. rickettsii* to pefloxacin, in vitro and in ovo. *J. Antimicrob. Chemother.* 1987 Mar; 19(3): 303–5
271. Ives T, Manzwitsch P, Regnery R, Butts J, Kebede M. In Vitro Susceptibilities of *Bartonella henselae*, *B. quintana*, *B. elizabethae*, *Rickettsia rickettsii*, *R. conorii*, *R. akari*, and *R. prowazekii* to Macrolide Antibiotics as Determined by Immunofluorescent-Antibody Analysis of Infected Vero Cell Monolayers. *Antimicrob. Agents Chem.* Mar. 1997; 41(3): 578–582
272. Rolain J, Stuhl L, Maurin M, Raoult D. Evaluation of Antibiotic Susceptibilities of Three *Rickettsial* Species Including *Rickettsia felis* by a Quantitative PCR DNA Assay. *Antimicrob. Agents Chem.* Sept. 2002; 46(3): 2747–2751
273. Wiseman C, Waddell A. In Vitro Sensitivity of *Rickettsia rickettsii* to Doxycycline. *J. Infect. Dis.* 1982; 145(4): 584
274. Wiseman C, Ordonez S. Actions of Antibiotics on *Rickettsia rickettsii*. *J. Infect. Dis.* 1986; 153(3): 626–628
275. Rolain J, Maurin M, Bryskier A, Raoult D. In Vitro Activities of Telithromycin (HMR 3647) against *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia africae*, *Rickettsia typhi*, *Rickettsia prowazekii*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*, *Bartonella bacilliformis*, and *Ehrlichia chaffeensis*. *Antimicrob. Agents Chem.* May 2000; 44(5): 1391–1393
276. Maurin M, Raoult D. In Vitro Susceptibilities of Spotted Fever Group *Rickettsiae* and *Coxiella burnetii* to Clarithromycin. *Antimicrob. Agents Chem.* Dec. 1993; 37(12): 2633–2637
277. Drancourt M, Raoult D. In Vitro Susceptibilities of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia conorii* to Roxithromycin and Pristinamycin. *Antimicrob. Agents Chem.* Dec. 1989; 33(12): 2146–2148
278. Rolain J, Maurin M, Vestris G, Raoult D. In Vitro Susceptibilities of 27 *Rickettsiae* to 13 Antimicrobials. *Antimicrob. Agents Chem.* July 1998; 42(7): 1537–1541
279. Ives T, Marston E, Regnery R, Butts J. In vitro susceptibilities of *Bartonella* and *Rickettsia* spp. to fluoroquinolone antibiotics as determined by immunofluorescent antibody analysis of infected Vero cell monolayers. *Int. J. Antimicrob. Ag.* 2001; 18: 217–222
280. Raoult D, Bres P, Drancourt M, Vestris G. In Vitro Susceptibilities of *Coxiella burnetii*, *Rickettsia rickettsii*, and *Rickettsia conorii* to the Fluoroquinolone Sparfloxacin. *Antimicrob. Agents Chem.* Jan. 1991; 35(1): 88–91
281. Botelho-Nevers E, Rolain JM, Espinosa L, Raoult D. Statins limit *Rickettsia conorii* infection in cells. *Int. J. Antimicrob. Ag.* 2008; 32: 344–348
282. Drancourt M, Raoult D. Characterization of Mutations in the *rpoB* Gene in Naturally Rifampin-Resistant *Rickettsia* Species. *Antimicrob. Agents Chem.* Oct. 1999; 43(10): 2400–2403
283. Rolain J, Raoult D. Prediction of resistance to erythromycin in the genus *Rickettsia* by mutations in L22 ribosomal protein. *J. Antimicrob. Chem.* 2005; 56: 396–398
284. Ross S, McLendon P, Davis H. Para-aminobenzoic acid in the treatment of Rocky Mountain Spotted Fever. *Pediatr.* 1948; 2(2): 163–174
285. Pincoffs M, Guy E, Lister L, Woodward T. The treatment of Rocky Mountain Spotted Fever with chloromycetin. October 1, 1948; 29(4): 656–66
286. Rose H. The experimental and clinical evaluation of terramycin against *rickettsia akari* (*rickettsialpox*). *Annals New York Academy of Sciences* 1950
287. Huis J. Treatment of epidemic typhus. A comparative study. *Trans. R. S. Trop. Med. Hyg.* 1973; 67(5): 718–721
288. Shaked Y, Samra Y, Maier MK, Rubinstein E. Murine typhus and spotted fever in Israel in the eighties: retrospective analysis. *Infection.* 1988 Sep-Oct; 16(5): 283–7
289. Purvis, Juliet T J. Et al. Doxycycline use for *rickettsial* disease in pediatric patients. *Ped. Inf. Dis. J.* September 2000; 19(9): 871–874
290. Gikas A, Doukakis A, Pediaditis J, Kastanakis S, Manios A, Tselentis Y. Comparison of the effectiveness of five different antibiotic regimens on infection with *Rickettsia typhi* Q. Therapeutic data from 87 cases. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2004; 70(5): 576–579
291. Holman R, Paddock C, Curns A, Krebs J, McQuiston J, Childs J. Analysis of Risk Factors for Fatal Rocky Mountain Spotted Fever: Evidence for Superiority of Tetracyclines for Therapy. *J. Inf. Dis.* 2001; 184: 1437–44
292. Segura-Porta F, Font-Creus B, Espejo-Arenas E, Bella-Cueto F. New Trends in Mediterranean Spotted Fever. *Eur. J. Epid.* 1989; 5(4): 438–443
293. Twartz J, Shirai A, Selvaraju G, Saunders J, Huxsoll D, Groves M. Doxycycline Prophylaxis for Human Scrub Typhus. *J. Inf. Dis.* 1982; 146(6): 811–818
294. Kondo M, Nishii M, Gabazza E, Kurokawa I, Akachi S. Nine cases of Japan spotted fever diagnosed at our hospital in 2008. *Intern. J. Derm.* 2010; 49: 430–434

295. Shaked Y, Samra Y, Maier MK, Rubinstein E. Relapse of rickettsial Mediterranean spotted fever and murine typhus after treatment with chloramphenicol. *J Infect.* 1989 Jan;18(1):35-7
296. Raoult D, Gallais H, De Micco P, Casanova P. Ciprofloxacin Therapy for Mediterranean Spotted Fever. *Antimicrob. Agents Chem. Oct. 1986; 30(4): 606-607*
297. Ruiz Beltrán R, Herrero Herrero JI. Evaluation of ciprofloxacin and doxycycline in the treatment of Mediterranean spotted fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1992 May;11(5):427-31
298. Gudiol F, Pallares R, Carratala J, Bolao F, Ariza J, Rufi G, Viladrich P. Randomized Double-Blind Evaluation of Ciprofloxacin and Doxycycline for Mediterranean Spotted Fever. *Antimicrob. Agents Chem.* June 1989; 33(6): 987-988
299. Laferl H, Fournier P, Seiberl G, Pichler H, Raoult D. Murine Typhus Poorly Responsive to Ciprofloxacin: A Case Report. *J Travel Med* 2002; 9:103–104.
300. Zanetti G, Francioli P, Tagan D, Paddock C, Zaki S. Imported epidemic typhus, *Lancet* 1998; 352:1709
301. McQuiston J, Knights E, DeMartino P, Paparello S, et al. Brill-Zinsser Disease in a Patient Following Infection with Sylvatic Epidemic Typhus Associated with Flying Squirrels. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51(6):712–715
302. Muñoz-Espin T, López-Parés P, Espejo-Arenas E, Font-Creus B, Martínez-Vila I, Travería-Casanova J, Segura-Porta F, Bella-Cueto F. Erythromycin versus tetracycline for treatment of Mediterranean spotted fever. *Arch Dis Child.* 1986 Oct;61(10):1027-9
303. Cascio A, Colomba C, Antinori S, Paterson D, Titone L. Clarithromycin Versus Azithromycin in the Treatment of Mediterranean Spotted Fever in Children: A Randomized Controlled Trial. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34:154–8
304. Cascio A, Colomba C, Di Rosa D, Salsa L, di Martino L, Titone L. Efficacy and Safety of Clarithromycin as Treatment for Mediterranean Spotted Fever in Children: A Randomized Controlled Trial. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33:409–11
305. Colomba C, et al. Mediterranean spotted fever: clinical and laboratory characteristics of 415 Sicilian children. *BMC Infect. Dis.* 2006; 6:60
306. Romdhane F, Loussaief C, Toumi A, Yahia S, Khayrallah M, Bouzouaia N, Chakroun M. Mediterranean spotted fever: a report of 200 cases in Tunisia. *CMI*, 15 (Suppl. 2), 209–210
307. Bella F, Font B, Uriz S, Munoz T, Espejo E, Traveria J, Serrano J, Segura F. Randomized Trial of Doxycycline versus Josamycin for Mediterranean Spotted Fever. *Antimicrob. Agents Chem.* May 1990; 34(5): 937-938
308. Mouffok N, Parola P, Lepidi H, Raoult D. Mediterranean spotted fever in Algeria - new trends. *Intern. J. Infect. Dis.* 2009; 13: 227–235
309. Benabdellaha, N. Mouffoka, M. Bensaada, A. Belkadi Kouieda, F. Razikb, D. Raoul. Mediterranean-spotted fever: clinical and laboratory characteristics of 34 children in Oran (Algeria). *Pathologie Biologie* 2007; 55:539–542
310. Michao F, Han Y, Gachot B, et al. Pristinamycin for *Rickettsia africae* Infection. *J. Travel Med.* 2009; 16(2): 136–137
311. Fergie J, Purcell K. Spontaneous splenic rupture in a child with murine typhus. *Ped. Infect. Dis. J.* 2004; 23(12): 1171-1172
312. Dzelalija B, Morovic M, Avsic-Zupanc T. Azithromycin in the prevention of Mediterranean spotted fever. *Lijec Vjesn.* 1997 Nov;119(10):270-2
313. Woodward T. Rickettsial vaccines with emphasis on epidemic typhus. *Suppl. to SAMJ* 11 OCTOBER 1986
314. DuPont H, Hornick R, Dawkins A, Heiner G, Fabrikant I, Wissemann C, Woodward TE. Rocky Mountain Spotted Fever: A Comparative Study of the Active Immunity Induced by Inactivated and Viable Pathogenic *Rickettsia rickettsii*. *J. Infect. Dis.* 1973; 128(3): 340-344
315. Fox J, A Review of Experience with an Avirulent Strain of *R. prowazeki* (Strain E) as a Living Agent for Immunizing Man Against Epidemic Typhus. *Am J Public Health Nations Health.* 1955 August; 45(8): 1036–1048.
316. Fox JP, Jordan ME, Gelfand HM. Immunization of man against epidemic typhus by infection with avirulent *Rickettsia prowazeki* strain E. IV. Persistence of immunity and a note as to differing complement-fixation requirements in post-infection and post-vaccination sera. *J Immunol.* 1957 Oct; 79(4):348-54
317. Bechah Y, Karkouri K, Mediannikov O, et al. Genomic, proteomic, and transcriptomic analysis of virulent and avirulent *Rickettsia prowazekii* reveals its adaptive mutation capabilities, *Genome Res.* 2010 May;20(5):655-63.
318. Driskell L, Xue-jie Yu, Lihong Zhang, Yan Liu, et al. Directed Mutagenesis of the *Rickettsia prowazekii* pld Gene Encoding Phospholipase D. *Infect. Immun.* Aug. 2009, p. 3244–3248
319. Coker C, Majid M, Radulovic S. Development of *Rickettsia prowazekii* DNA Vaccine Cloning Strategies. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 990: 757–764
320. Anacker R, Philip R, Caser E, et al. Biological Properties of Rabbit Antibodies to a Surface Antigen of *Rickettsia rickettsii*. *Infect. Immun.* Apr. 1983; 40(1): 292-298
321. Ormsbee R, Peacock M, Philip R, Casper E, Plorde J, Gabre-Kidan T. Antigenic relationships between the typhus and spotted fever groups of rickettsiae. *Am. J. Epidemiol.* 1978; 108(1): 53-59
322. Jiggins F. Adaptive Evolution and Recombination of *Rickettsia* Antigens. *J Mol Evol.* 2006 January ; 62(1): 99–110.
323. Sumner JW, Sims KG, Jones DC, Anderson BE. Protection of guinea-pigs from experimental Rocky Mountain spotted fever by immunization with baculovirus-expressed *Rickettsia rickettsii* rOmpA protein. *Vaccine.* 1995 Jan; 13(1):29-35
324. Yanmei Jiao, Bohai Wen, Meiling Chen, et al. Analysis of Immunoprotectivity of the Recombinant OmpA of *Rickettsia heilongjiangensis*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005; 1063: 261–265
325. Dasch GA, Bourgeois AL, Rollwagen FM, 1999. The surface protein antigen of *Rickettsia typhi*: in vitro and in vivo immunogenicity and protective efficacy in mice. Raoult D, Brouqui P, eds. *Rickettsiae and Rickettsial Diseases at the Turn of the Third Millennium.* Paris: Elsevier, 116–122.
326. Wenbin Xu and D. Raoult. Distribution of Immunogenic Epitopes on the Two Major Immunodominant Proteins (rOmpA and rOmpB) of *Rickettsia conorii* among the Other *Rickettsiae* of the Spotted Fever Group. *Clin. Diagn. Lab. Immun.* Nov. 1997; 4(6): 753–763
327. Li Z, C. Díaz-Montero M, Valbuena G, Yu X, Olano J, Feng H, Walker D. Identification of CD8 T- Lymphocyte Epitopes in OmpB of *Rickettsia conorii*. *Infect. Immun.* July 2003; 71(7): 3920–392
328. Vishwanath S. Antigenic relationships among the rickettsiae of the spotted fever and typhus groups. *FEMS Microbiol Lett.* 1991 Jul 1;65(3):341-4.
329. Feng H, Walker D. Cross-protection between distantly related spotted fever group rickettsiae. *Vaccine* 2003; 21:3901–3905
330. Valbuena G, Jordan J, Walker D. T Cells Mediate Cross-Protective Immunity between Spotted Fever Group *Rickettsiae* and Typhus Group *Rickettsiae*. *J. Infect. Dis.* 2004; 190:1221–7
331. Walker D. The realities of biodefense vaccines against *Rickettsia*. *Vaccine.* 2009 November 5; 27(Suppl 4)
332. Alibek K, Handelman K. *Biohazard: The Chilling True Story of the Largest Covert Biological Weapons Program in the World Trade From the Inside by the Man Who Ran It*, 1999 New York, NY: Random House.

333. Harris S. Japanese biological warfare research on humans: a case study of microbiology and ethics. *Ann N Y Acad Sci.* 1992 Dec 31;666:21-52
334. Bozeman M, Masiello S, Williams M, Elisberg B. Epidemic typhus rickettsiae isolated from flying squirrels. *Nature* 1975; 255:545 - 547
335. Duma R, et al. Epidemic Typhus in the United States Associated With Flying Squirrels. *JAMA* 1981; 245(22):2318-2323
336. Mary G. Reynolds et al. Flying Squirrel-associated Typhus, United States. *Emerging Infectious Diseases* • Vol. 9, No. 10, October 2003
337. Chapman A, et al. Cluster of Sylvatic Epidemic Typhus Cases Associated with Flying Squirrels, 2004–2006. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15(7):1005-1011
338. McQuiston J, et al. Brill-Zinsser Disease in a Patient Following Infection with Sylvatic Epidemic Typhus Associated with Flying Squirrels. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51(6):712–715
339. Medina-Sanchez A, Detection of a Typhus Group Rickettsia in *Amblyomma* Ticks in the State of Nuevo Leon, Mexico. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005; 1063: 327–332
340. Reiss-Gutfreund R. The Isolation of Rickettsia Prowazeki and Mooseri from Unusual Sources. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1966; 15(6): 943-949
341. Burgdorfer W, et al. A search for the epidemic typhus agent in Ethiopian ticks. *Bull. Org. Mond. Sante.* 1973; 48: 563-569
342. Peter L. Perine, A Clinico-Epidemiological Study of Epidemic Typhus in Africa. *Clinical Infectious Diseases* 1992;14:1149-58
343. Bise G, Coninx R. Epidemic typhus in a prison in Burundi. *TRANS. R. S. TROPIC. MED. HYG.* 1997; 91:133-134
344. Raoult D, et al. Jail Fever (Epidemic Typhus) Outbreak in Burundi. *Emerg. Infect. Dis.* 1997; 3(3): 357-360
345. Raoult D, Ndiokubwayo J B, Tissot-Dupont H, Roux V, Faugere B, Abegbinni R, Birtles R J. Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. *Lancet* 1998; 351: 353–58
346. Tarasevich I, Rydkina E, Raoult D. Outbreak of epidemic typhus in Russia. *Lancet* 1998; 352: 1151
347. Netesov S., Conrad J L. Emerging Infectious Diseases in Russia, 1990-1999. *Emerg. Infect. Dis.* 2001; 7(1): 1-5
348. Raoult D, Birtles R, Montoya M, Perez E et al. Survey of Three Bacterial Louse-Associated Diseases among Rural Andean Communities in Peru: Prevalence of Epidemic Typhus, Trench Fever, and Relapsing Fever. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29(2): 434-436
349. Mokrani K, Fournier P, Dalichaouche M, Tebbal S, Aouati A, Raoult D. Reemerging Threat of Epidemic Typhus in Algeria. *J. Clin. Microb.* Aug. 2004; 42(8): 3898–3900
350. Massung R, Davis L, Slater K, McKechnie D, Puerzer M. Epidemic Typhus Meningitis in the Southwestern United States. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32:979–82
351. Niang M, Brouqui P, Raoult D. Epidemic Typhus Imported from Algeria, *Emerg. Infect. Dis.* 1999; 5(5): 716-718
352. Zanetti G, Francioli P, Tagan D, Paddock C, Zaki S. Imported epidemic typhus. *Lancet* 1998; 352:1709
353. Badiaga S, Brouqui P, Raoult D. Autochthonous epidemic typhus associated with Bartonella quintana bacteremia in a homeless person. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 72(5), 2005, pp. 638–639
354. Price W. Studies on the interepidemic survival of louse borne epidemic typhus fever. *J Bacteriol.* 1955 January; 69(1): 106–107
355. Bechah Y, Paddock C, Capo C, Mege J, Raoult D. Adipose Tissue Serves as a Reservoir for Recrudescing Rickettsia prowazekii Infection in a Mouse Model. *PLoS ONE* January 2010; 5(1): e8547
356. Stein A, Purgus R, Olmer M, Raoult D. Brill-Zinsser disease in France. *Lancet* 1999; 353:1936
357. Mooser H. On the Nomenclature of the Agent of Murine Typhus. *Am. J. Trop. Med.*, 1948; 28(6): 841-843
358. Reitell R., Btsh S., Marberg K. Endemic typhus in Palestine. *Trans. R. S. Trop. Med. Hyg.* 1939; 18(2): 199-212
359. Miller E, Beeson S, Paul B. Murine Typhus Fever. *Medicine*: February 1946; 25(1): 1-16
360. Christou C, Psaroulaki A, Antoniou M, Toumazos P, Ioannou I, Mazeris A, Chochlakis D, Tselentis Y. Rickettsia typhi and Rickettsia felis in Xenopsylla cheopis and Leptopsylla segnis Parasitizing Rats in Cyprus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2010; 83(6): 1301–1304
361. Wei-Tung Liu, Samuel H. Zia. Studies on the Murine Origin of Typhus Epidemics in North China I. Murine Typhus Rickettsia Isolated from Body Lice in the Garments of a Sporadic Case¹ *Am. J. Trop. Med.*, 1941; 21(4): 507-523
362. Zinsser H: The rickettsial diseases. Varieties, epidemiology and geographical distribution. *Am J Hyg* 1937; 25:430-463
363. Zinsser H, Castaneda MR: On the isolation from a case of Brill's disease of a typhus strain resembling the European type. *New Eng J Med*, 1933; 209:815-819
364. Adams W., Emmons R., Brooks J. The changing ecology of murine (endemic) typhus in Southern California. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1970; 19(2): 311-318
365. Traub R., Wissemann CL, Farhang-Azad A. The ecology of murine typhus a critical review. *Trop. Dis. Bull.* 1978; 75: 237-317.
366. Azad A, Traub R. Experimental transmission of murine typhus by Xenopsylla cheopis flea bites. *Med. Veter. Entomol.* 1989; 3:429-433
367. Azad A. Epidemiology of murine typhus. *Annu. Rev. Entomol.* 1990; 35:553-9
368. Bernabeu-Wittel M, et al. Murine Typhus as a Common Cause of Fever of Intermediate Duration. *Arch Intern. Med.* 1999; 159:872
369. Tselentis Y, Babalis TL, Chrysanthis D, Gikas A, Chaliotis G, Raoult D. Clinicoepidemiological study of murine typhus on the Greek island of Evia. *Eur J Epidemiol.* 1992 Mar;8(2):268-72.
370. Sorvillo F et al. A Suburban Focus of Endemic Typhus in Los Angeles County: Association with Seropositive Domestic Cats and Opossums. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1993; 48(2): 269-273
371. Civen R, Ngo V. Murine Typhus: An Unrecognized Suburban Vectorborne Disease. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46:913–8
372. Adjemian J, et al. Murine Typhus in Austin, Texas, USA, 2008. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16(3): 412-417
373. Williams S, et al. Typhus and Typhuslike Rickettsiae Associated with Opossums and Their Fleas in Los Angeles County, California. *J. Clin. Microb.* 1992; 30(7): 1758-1762
374. Chaniotis B, Psaroulaki A, Chaliotis G, Gozalo Garcia G, Gozadinos T, Tselentis Y. Transmission cycle of murine typhus in Greece. *Ann Trop Med Parasitol.* 1994 Dec;88(6):645-7
375. Tselentis Y, Psaroulaki A, Maniatis J, Spyridaki I, Babalis T. Genotypic identification of murine typhus rickettsia in rats and their fleas in an endemic area of Greece by the polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996; 54(4): 413-417
376. Gikas A, Doukakis S, Padiaditis J, Kastanakis S, Psaroulaki A, Tselentis Y. Murine typhus in Greece: epidemiological, clinical, and therapeutic data from 83 cases. *Trans. R. S. Trop. Med. Hyg.* 2002; 96:250-253

377. 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. Microb. Infect.* 2009; 15(Suppl. 2): 211-212
378. Green J, et al. A cluster of pediatric endemic typhus cases in Orange County, California. *Ped. Infect. Dis. J.* 2011; 30(2): 163-165
379. Whiteford S, Taylor J, Dumler J S. Clinical, Laboratory, and Epidemiologic Features of Murine Typhus in 97 Texas Children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:396-400
380. Koliou M, Psaroulaki A, Georgiou C, Ioannou I, Tselentis Y, Gikas A. Murine typhus in Cyprus: 21 paediatric cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:491-493
381. Ilan Ben-Zvi et al. A Case of Murine Typhus Associated With Large Vessel Infarct of the Spleen. *Am. J. Med. Sci.* June 2008; 335(6): 502-503
382. Dumler JS, Taylor JP, Walker DH. Clinical and laboratory features of murine typhus in south Texas, 1980 through 1987. *JAMA.* 1991 Sep 11;266(10):1365-70
383. Suputtamongkol Y, et al. Epidemiology and Clinical Aspects of Rickettsioses in Thailand. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009; 1166: 172-179
384. Hernández-Cabrera M, et al. Murine Typhus with Renal Involvement in Canary Islands, Spain. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10(4):740-743
385. Angelakis E, et al. Murine Typhus as a Cause of Fever in Travelers From Tunisia and Mediterranean Areas. *Journal of Travel Medicine* 2010; 17(5):310-315
386. Ilias A, Galanakis E, Raissaki M, Kalmanti M. Childhood Encephalitis in Crete, Greece. *J Child Neurol* 2006 21: 910
387. Galanakis E, Gikas A, Bitsori M, Sbyrakis S. Rickettsia typhi infection presenting as subacute meningitis. *J Child Neurol.* 2002 Feb;17(2):156-7
388. Wilson L, Chowning W. Studies in Pyroplasmiasis Hominis. ("Spotted Fever" or "Tick Fever" of the Rocky Mountains.) *J. Infect. Dis.* 1904; 1(1): 31-57
389. Demma L, Ereemeeva M, Nicholson W. An Outbreak of Rocky Mountain Spotted Fever Associated with a Novel Tick Vector, *Rhipicephalus sanguineus*, in Arizona, 2004. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1078: 342-343
390. Nicholson W, Paddock C, et al. Rocky Mountain Spotted Fever in Arizona: Documentation of Heavy Environmental Infestations of *Rhipicephalus sanguineus* at an Endemic Site. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1078: 338-341
391. Niebylski M, Peacock M, Schwan T. Lethal Effect of *Rickettsia rickettsii* on Its Tick Vector (*Dermacentor andersoni*). *Appl. Env. Microb.* Feb. 1999; 65(2): 773-778
392. Pacheco R.C., et al. Rickettsial infections of dogs, horses and ticks in Juiz de Fora, southeastern Brazil, and isolation of *Rickettsia rickettsii* from *Rhipicephalus sanguineus* ticks. *Med Vet Entomol.* 2011 Jun;25(2):148-55.
393. Piranda EM, et al. Experimental infection of *Rhipicephalus sanguineus* ticks with the bacterium *Rickettsia rickettsii*, using experimentally infected dogs. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011 Jan;11(1):29-36
394. Raoult, D, Paddock C. *Rickettsia parkeri* Infection and Other Spotted Fevers in the United States. *N Engl J Med,* 2005; 11:353-6
395. Ereemeeva M, Dasch G. Closing the Gaps between Genotype and Phenotype in *Rickettsia rickettsii*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009; 1166: 12-26.
396. Buckingham S, et al. Clinical and Laboratory Features, Hospital Course, and Outcome of Rocky Mountain Spotted Fever in Children. *J Pediatr.* 2007 Feb;150(2):180-4
397. Angerami R, et al. Brazilian Spotted Fever: A Case Series from an Endemic Area in Southeastern Brazil Clinical Aspects. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1078: 252-254
398. Helmick C, Bernard K, D'Angelo L. Rocky Mountain Spotted Fever: Clinical, Laboratory, and Epidemiological Features of 262 Cases. *J. Infect. Dis.* 1984; 150(4): 480-488
399. Márcio Antonio Moreira Galvão, et al. Fatal Spotted Fever Rickettsiosis, Minas Gerais, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9(11):1402-1405
400. Holman R, et al. Analysis of Risk Factors for Fatal Rocky Mountain Spotted Fever: Evidence for Superiority of Tetracyclines for Therapy. *J. Infect. Dis.* 2001;184:1437-44
401. Paddock C, et al. Hidden Mortality Attributable to Rocky Mountain Spotted Fever: Immunohistochemical Detection of Fatal, Serologically Unconfirmed Disease. *J. Infect. Dis.* 1999;179:1469-78
402. Zhu Y, Fournier P, Ereemeeva M, Raoult D. Proposal to create subspecies of *Rickettsia conorii* based on multi-locus sequence typing and an emended description of *Rickettsia conorii*. *BMC Microb.* 2005, 5:11
403. Walker D, Rita de Sousa . Reply to Fournier and Raoult. *J. Infect. Dis.* 2009; 199:1098 -9
404. Papazahariadou MG, Saridomichelakis MN, Koutinas AF, Papadopoulos EG, Leontides L . Tick infestation of dogs in Thessaloniki, northern Greece. *Med. Veter. Entom.* 2003 Mar; 17(1)
405. Parola P, Socolovschi C, Raoult D. Deciphering the Relationships between *Rickettsia conorii conorii* and *Rhipicephalus sanguineus* in the Ecology and Epidemiology of Mediterranean Spotted Fever. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009; 1166: 49-54 .
406. Rovey C, Brouqui P, Raoult D. Questions on Mediterranean Spotted Fever a Century after Its Discovery. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(9): 1360-1367
407. Ruiz-Beltrán, J. I. Herrero-Herrero, A. M. Martín-Sánchez, L. A. Criado-Gutiérrez. Role of *Lagomorpha* in the Wild Cycle of *Rickettsia conorii* in Salamanca (Spain). *Eur. J. Epid.* 1992; 8(1): 136-139
408. Kelly PJ, Matthewman LA, Mason PR, Courtney S, Katsande C, Rukwava J. Experimental infection of dogs with a Zimbabwean strain of *Rickettsia conorii*. *J Trop Med Hyg.* 1992 Oct;95(5):322-6
409. Solano-Gallego L, et al. Febrile Illness Associated with *Rickettsia conorii* Infection in Dogs from Sicily. *Emerg. Infect. Dis.* 2006 12(12): 1985-1988
410. Hemmersbach-Miller M, Parola P, Raoult D, Brouqui P. A Homeless Man with Maculopapular Rash Who Died in Marseille, France. *CID* 2004; 38: 1493
411. Papa A, Chaligiannis I, Xanthopoulou K, Papaioakim M, Papanastasiou S, Sotiraki S. Ticks Parasitizing Humans in Greece. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2010; 00(00):1-4
412. Parola P, et al. Warmer Weather Linked to Tick Attack and Emergence of Severe Rickettsioses. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2(11):e338.
413. MERINO F et al. Tick species and tick-borne infections identified in population from a rural area of Spain. *Epidemiol. Infect.* (2005), 000, 1-7.
414. Psaroulaki A, Ragiadakou D, Kouris G, Papadopoulos B. Chaniotis B, Tselentis Y. Ticks, Tick-Borne Rickettsiae, and *Coxiella burnetii* in the Greek Island of Cephalonia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1078: 389-399

415. Parola P et al. Warmer Weather Linked to Tick Attack and Emergence of Severe Rickettsioses. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008; 2(11): e338
416. Beati L, Kelly PJ, Matthewman LA, Mason PR, Raoult D. Prevalence of rickettsia-like organisms and spotted fever group rickettsiae in ticks (Acari: Ixodidae) from Zimbabwe. *J Med Entomol.* 1995 Nov;32(6):787-92
417. Drancourt M, Kelly PJ, Regnery R, Raoult D. Identification of spotted fever group rickettsiae using polymerase chain reaction and restriction-endonuclease length polymorphism analysis. *Acta Virol.* 1992 Jan;36(1):1-6
418. Mediannikov O, et al. Tick-Borne Rickettsioses, Neglected Emerging Diseases in Rural Senegal. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010; 4(9): e821
419. Tiziana Beninati T, et al. Rickettsiae in Ixodid Ticks, Sicily. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11(3): 509-510
420. Amaro M, Bacellar F, Franca A. Report of Eight Cases of Fatal and Severe Mediterranean Spotted Fever in Portugal. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 990: 331-343
421. Psaroulaki A, Spyridaki I, Ioannidis A, Babalis T, Gikas A, Tselentis Y. First Isolation and Identification of Rickettsia conorii from Ticks Collected in the Region of Fokida in Central Greece. *J. Clin. Microb.* July 2003, 41(7): 3317-3319
422. Vescio M. Short Report: Socio-demographic and Climatic Factors as Correlates of Mediterranean Spotted Fever (MSF) in Northern Sardinia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2008; 78(2): 318-320
423. Shazberg G, et al. Family Outbreak of Rickettsia conorii Infection. *Emerg. Infect. Dis.* 1999; 5(5): 723-724
424. Keysary A, et al. Clusters of Mediterranean spotted fever in Israel. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2007 Summer;7(2):143-6.
425. Kuloglu F, Rolain J, Celik A, Akata F, Tugrul M, Raoult D. Prospective evaluation of rickettsioses in the Trakya (European) Region of Turkey in 2005. *CMI*, 2009; 15 (Suppl. 2): 220-221
426. Boudebouch N, et al. Spotted fever group rickettsioses documented in Morocco. *CMI*, 2009; 15 (Suppl. 2): 257-258
427. Anton E, Font B, Muvnz T, Sanfelio I, Segura F. Clinical and Laboratory Characteristics of 144 Patients with Mediterranean Spotted Fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:126-128
428. Brouqui P., et al. Spotless Boutonneuse Fever. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 14:114-6
429. Bacellar F, Sousa R, Santos A, Santos-Silva M, Parola P. Boutonneuse fever in Portugal: 1995-2000. Data of a state laboratory. *Eur. J. Epid.* 2003; 18: 275-277.
430. Castagnola E, et al. Ulceroglandular lymphadenopathy due to Rickettsia conorii in Italy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1996 Sep;15(9):766-7
431. MERT A, et al. Mediterranean spotted fever: A review of fifteen cases. *J. Derm.* 2006; 2: 103-107
432. Khairallah M, et al. Posterior Segment Manifestations of Rickettsia conorii Infection. *Ophthalmology* 2004; 111(3): 529-534
433. Bellissima P, et al. Complications of mediterranean spotted fever. *Infez Med.* 2001 Sep;9(3):158-62
434. Remy Demeester, et al. Diversity of Life-Threatening Complications due to Mediterranean Spotted Fever in Returning Travelers. *J. Travel Med.* 2010; 17 (2): 100-104
435. Alexiou-Daniel S, Tea A, Ilonidis G, Antoniadis A. A case of pleurisy associated with antibodies to Rickettsia conorii. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 437-440
436. Saporito L, et al. Severe Mediterranean spotted fever complicated by acute renal failure and herpetic oesophagitis. *J. Med. Microb.* 2010; 59: 990-992
437. Bougteba A, Basir A, Charradi N. Meningoencephalitis caused by Rickettsia conorii in a young infant. *Rev Neurol (Paris).* 2011 Feb;167(2):173-176.
438. Aliaga L, et al. Mediterranean spotted fever with encephalitis. *J. Med. Microb.* 2009; 58: 521-525
439. Tzavella K, Hatzizisis I, Vakali A, Mandraveli K, Zioutas D, Alexiou-Daniel S. Severe case of Mediterranean spotted fever in Greece with predominantly neurological features. *J. Med. Microb.* 2006; 55: 341-343
440. Galan B, et al. A Case of Guillain-Barré Syndrome due to Infection with Rickettsia conorii. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1999; 18:79-80
441. Tsiachris D, Deutsch M, Vassilopoulos D, Zafiropoulou R, Archimandritis A. Sensorineural hearing loss complicating severe rickettsial diseases: Report of two cases. *J. Infect.* 2008; 56: 74e76
442. Bitsori M, Galanakis E, Papadakis C, Sbyrakis S. Facial nerve palsy associated with Rickettsia conorii infection. *Arch Dis Child* 2001;85:54-55
443. Spengos K, Stouraitis G, Voumvourakis K, Zambelis T, Karandreas N. Motor and sensory polyneuritis with distal conduction failure as uncommon complication of an acute Rickettsia conorii infection. *J. Neurol. Sci.* 2005; 234: 113 - 116
444. Verbiest H, et al. Subacute progressive sensory ataxic neuropathy after Rickettsia conorii infection. *Clin Neurol Neurosurg* 1990; 92: 81-85
445. Leone S, et al. Retinopathy in Rickettsia conorii Infection: Case Report in an Immunocompetent Host. *Infect.* 2008; 36(4): 384-386
446. Mendivil A, Cuartero V. Endogenous endophthalmitis caused by Rickettsia conorii. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1998; 76: 121-122
447. ERGAS D et al. Early diagnosis of severe Mediterranean spotted fever cases by nested-PCR detecting spotted fever Rickettsiae 17-kD common antigen gene. *Scand. J. Infect. Dis.* 2008; 40: 965-967
448. Drancourt M, Brouqui Ph, Chiche G, Raoult D. Acute pericarditis in Mediterranean spotted fever. *Trans. R. S. Tropic. Med. Hyg.* 1991; 85: 799
449. San Jo A, Bosch J, Arderiu A, Montalban J, Vihudell M. Myositis due to Rickettsia conorii infection. *Soc. Trop. Med. Hyg.* 1988; 82: 346
450. Papa A, Dalla V, Petala A, Maltezou H, Maltezos E. Fatal Mediterranean spotted fever in Greece. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 589-592
451. Schmulewitz L, et al. Splenic Rupture and Malignant Mediterranean Spotted Fever. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(6): 995-996
452. Sousa R, et al. Host and microbial risk factors and pathophysiology of fatal Rickettsia conorii infection in Portuguese patients. *J Infect Dis.* 2008 August 15; 198(4): 576-585.
453. Sousa R, et al. Mediterranean Spotted Fever in Portugal Risk Factors for Fatal Outcome in 105 Hospitalized Patients. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 990: 285-294
454. Raoult D et al. Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseilles 1983-1984. *J Infect.* 1986 Mar;12(2):111-6
455. Raoult D et al. Haemolysis with Mediterranean spotted fever and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Trans. R. S. Tropic. Med. Hyg.* 1986; 80: 961-962
456. Manor E et al. Human and Tick Spotted Fever Group Rickettsia Isolates from Israel: a Genotypic Analysis. *J. Clin. Microb.* Oct. 1992, 30(10): 2653-2656

457. Bacellar F. et al. Israeli spotted fever rickettsia (*Rickettsia conorii* complex) associated with human disease in Portugal. *Emerg Infect Dis.* 1999 Nov- Dec;5(6):835-6
458. Giammanco G. et al. Israeli Spotted Fever Rickettsia in Sicilian *Rhipicephalus sanguineus* Ticks. *Emerg Infect Dis.* 2003 July; 9(7): 892–893
459. SOUSA R, et al. The Presence of Eschars, but Not Greater Severity, in Portuguese Patients Infected with Israeli Spotted Fever. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005; 1063: 197–202
460. Harrus S, et al. Molecular detection of *Rickettsia massiliae*, *Rickettsia sibirica mongolitimonae* and *Rickettsia conorii israelensis* in ticks from Israel. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Feb;17(2):176-80
461. de Sousa R, et al. *Rickettsia conorii* Israeli tick typhus strain isolated from *Rhipicephalus sanguineus* ticks in Portugal. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2007 Fall;7(3):444-7
462. Santos-Silva M et al. Ticks and Tick-Borne Rickettsiae Surveillance in Montesinho Natural Park, Portugal. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1078: 137–142
463. Yagupsky P. et al. A Cluster of Cases of Spotted Fever in a Kibbutz in Southern Israel. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 155-160
464. Mumcuoglu K. et al. Prevalence of Vectors of the Spotted Fever Group Rickettsiae and Murine Typhus in a Bedouin Town in Israel *Journal of Medical Entomology* 2001; 38(3):458-461
465. Gross EM, Yagupsky P. Israeli rickettsial spotted fever in children. A review of 54 cases. *Acta Trop.* 1987 Mar;44(1):91-6.
466. Yagupsky P, Wolach B. Fatal Israeli Spotted Fever in Children. *Clin. Infect. Dis.* 1993; 17(5): 850-853
467. Chai J, et al. Israeli rickettsial spotted fever in children. A review of 54 cases. *Acta Trop.* 1987 Mar;44(1):91-6
468. Chai J. Fatal Israeli Spotted Fever in a UK Traveler to South Portugal. *Journal of Travel Medicine*, 2008; 15(2): 122–123
469. Boillat N, et al. Fatal Case of Israeli Spotted Fever after Mediterranean Cruise. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(12): 1944-1945
470. Balaeva NM, Ignatovich VF. Serological demonstration of the detection of tick-borne rickettsial disease in Astrakhan Province. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1991 Apr;(4):69-71
471. Tarasevich, V. A. Makarova, N. F. Fetisova, A. V. Stepanov, E. D. Miskarova, D. Raoult. Studies of a "New" Rickettsiosis "Astrakhan" Spotted Fever. *European Journal of Epidemiology*, Vol. 7, No. 3, IVth International Symposium on Rickettsiae and Rickettsial Diseases (May, 1991), pp. 294-298
472. Drancourt M, Beati L, Tarasevich I, Raoult D. Astrakhan fever rickettsia is identical to Israel tick typhus rickettsia, a genotype of the *Rickettsia conorii* complex. *J Infect Dis.* 1992 Jun;165(6):1167-8
473. Ereemeeva M, et al. Proteinic and Genomic Identification of Spotted Fever Group Rickettsiae Isolated in the Former USSR. *J. Clin. Microb.*, Oct. 1993; 31(10): 2625-2633
474. Ereemeeva M, et al. Astrakhan fever rickettsiae: Antigenic and genotypic analysis of isolates obtained from human and *Rhipicephalus pumilio* ticks. *Am. J. Trop. Med. Hvg.* 1994; 5(5): 697-706
475. Tarasevich I, Mediannikov O. Rickettsial Diseases in Russia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006;1078: 48–59 .
476. Fournier P, et al. Detection of Astrakhan Fever Rickettsia from Ticks in Kosovo. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 990: 158–161
477. Fournier P, et al. Isolation of a Rickettsia Related to Astrakhan Fever Rickettsia from a Patient in Chad. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 990: 152–157 .
478. Philip C. Tick Transmission of Indian Tick Typhus and Some Related Rickettsioses. *Exper. Parasit.* 1952; 1(2): 129-142
479. Shah V, et al. Spotted fever in a child in Mumbai, India. *J Vector Borne Dis* 46, December 2009; pp. 310–31
480. Rathi N, et al. Rickettsial Diseases in Central India: Proposed Clinical Scoring System for Early Detection of Spotted Fever. *Indian Pediatr.* 2011 Mar 15. pii: S0974755910INPE00083-1
481. Jayaseelan E, et al. Cutaneous Eruptions in Indian Tick Typhus. *Int J Dermatol.* 1991 Nov;30(11):790-4
482. Parola P, et al. First Documentation of *Rickettsia conorii* Infection (Strain Indian Tick Typhus) in a Traveler. *Emerg. Infect. Dis.* 2001; 7(5): 909-910
483. Parola P, et al. Emerging Rickettsioses of the Thai-Myanmar Border. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9(5): 592-595
484. Yu X, Jin Y, Fan M, Xu G, Liu Q, Raoult D. Genotypic and antigenic identification of two new strains of spotted fever group rickettsiae isolated from China. *J Clin Microbiol* 1993 Jan;31(1):83-8
485. Roux V, Rydkina E, Ereemeeva M, Raoult D. Citrate Synthase Gene Comparison, a New Tool for Phylogenetic Analysis, and Its Application for the Rickettsiae. *Intern. J. Syst. Bacter.*, Apr. 1997; 47(2): 252–261
486. Yanase T, Hashimoto Y, Matsumoto T. Analysis of defective genomes of *bombyx mori* nucleopolyhedrovirus generated by serial undiluted passage in cell culture. *Acta virologica* 1998; 42: 71 – 74
487. Sekeyova Z, Roux V, Raoult D. Phylogeny of *Rickettsia* spp. inferred by comparing sequences of 'gene D', which encodes an intracytoplasmic protein. *Int. J. System. Evol. Microb.* 2001; 51: 1353–1360
488. Fournier P, Dumler S, Greub G, Zhang J, Wu Y, Raoult D. Gene Sequence-Based Criteria for Identification of New *Rickettsia* Isolates and Description of *Rickettsia heilongjiangensis* sp. nov. *J. Clin. Microb.* Dec. 2003; 41(12): 5456–5465
489. Fournier P, Zhu Y, Yu X, Raoult D. Proposal to Create Subspecies of *Rickettsia sibirica* and an Emended Description of *Rickettsia sibirica*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1078: 597-606
490. Shpynov S, et al. Short report: molecular identification of a collection of spotted fever group rickettsiae obtained from patients and ticks from Russia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2006; 74(3): 440–443
491. Chen Z, Chen M, Zhong J, Bi D. Using PCR/RFLP to detect spotted fever group rickettsia in ticks and rodents collected in Ninghua, Fujian province. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2002 Mar;36(2):106-8
492. Li Juan Zhang, et al. Genetic Differentiation of Chinese Isolates of *Rickettsia sibirica* by Partial ompA Gene Sequencing and Multispacer Typing. *J. Clin. Microb.* July 2006; 44(7): 2465–2467
493. Shpynov S, et al. Detection of a *Rickettsia* Closely Related to *Rickettsia aeschlimannii*, "*Rickettsia heilongjiangensis*," *Rickettsia* sp. Strain RpA4, and *Ehrlichia muris* in Ticks Collected in Russia and Kazakhstan. *J. Clin. Microb.* May 2004; 42(5); 2221–2223
494. Mediannikov O, et al. Acute Tick-borne Rickettsiosis Caused by *Rickettsia heilongjiangensis* in Russian Far East. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10(5):810-817
495. Tarasevich I, Mediannikov O. Rickettsial Diseases in Russia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1078: 48–59
496. Rudakov N, et al. Ecology and Molecular Epidemiology of Tick-Borne Rickettsioses and Anaplasmoses with Natural Foci in Russia and Kazakhstan. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1078: 299–304
497. Shpynov S et al. Tick-borne rickettsiosis in the Altay region of Russia. *CMI*, 2009; 15 (Suppl. 2): 313–314
498. Lewin M, Bouyer D, Walker D, Musher D. *Rickettsia sibirica* infection in members of scientific expeditions to northern Asia. *Lancet* 2003; 362 (11):1201-1202
499. Raoult D, Brouqui P, Roux V. A new spotted-fever-group rickettsiosis. *Lancet.* 1996 Aug 10;348(9024):412
500. Parola P, et al. Detection and Identification of Spotted Fever Group Rickettsiae and *Ehrlichiae* in African Ticks. *Emerg. Infect. Dis.* 2001;7(6): 1014-1017

501. Walker J. A review of the Ixodid ticks (Acari, Ixodidae) occurring in southern Africa. *Onderstepoort J Vet Res* 1991;58:81–105
502. Pretorius A, Birtles R. *Rickettsia mongolotimonae* Infection in South Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10(1):125-126
503. Fournier P, Gouriet F, Brouqui P, Lucht F, Raoult D. Lymphangitis-Associated Rickettsiosis, a New Rickettsiosis Caused by *Rickettsia sibirica mongolotimonae*: Seven New Cases and Review of the Literature. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40:1435–44
504. Sousa R, et al. *Rickettsia sibirica* Isolation from a Patient and Detection in Ticks, Portugal. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(7):1103-1108
505. Sousa R, et al. Lymphangitis in a Portuguese Patient Infected with *Rickettsia sibirica*. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(3): 529-531
506. Aguirrebengoa K et al. Human *Rickettsia sibirica mongolotimonae* Infection, Spain. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(3): 528-529
507. Socolovschi C, et al. *Rickettsia sibirica mongolotimonae* in Traveler from Egypt. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16(9): 1495-1496
508. Sexton D, et al. Spotted Fever Group Rickettsial Infections in Australia. *Clin Infect Dis.* 1991; 13(5): 876-886
509. Baird R et al. Genetic Variation in Australian Spotted Fever Group Rickettsiae. *J. Clin. Microb.* June 1996; 34(6): 1526–1530
510. PINN T. Queensland tick typhus. *Aust NZ J Med* 1998; 28: 824-826
511. Birch T, Muller M. Severe Queensland tick typhus complicated by diabetes in south-eastern Queensland. *MJA* 2009; 191(5): 290-291
512. McBride W, et al. Severe Spotted Fever Group Rickettsiosis, Australia. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(11): 1742-1744
513. Sexton D, King G, Dwyer B. Fatal Queensland Tick Typhus. *J. Infect. Dis.* 1990; 162(3): 779-780
514. Shankman B. Report on an outbreak of endemic febrile illness, not yet identified, occurring in New York City. *N Y State J Med.* 1946 Oct;46:2156-9
515. Shankman B. A new rickettsial illness occurring in New York City; supplementary report. *N Y State J Med.* 1947 Apr 1;47(7):711
516. Huebner RJ, Jellison WL, Pomerantz C. Rickettsialpox, a newly recognized rickettsial disease; isolation of a *Rickettsia* apparently identical with the causative agent of rickettsialpox from *Allodermanyssus sanguineus*, a rodent mite. *Public Health Rep.* 1946 Nov 22;61(47):1677-82.
517. Nichols E, et al. The relationship of the habits of the house mouse and the mouse mite (*Allodermanyssus Sanguineus*) to the spread of rickettsialpox. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1953; 64: 169–184.
518. Bennett S, et al. Serologic evidence of a *Rickettsia akari*-like infection among wild-caught rodents in Orange County and humans in Los Angeles County, California. *J Vector Ecol.* 2007 Dec;32(2):198-201
519. Comer JA, Vargas MC, Poshni I, Childs JE. Serologic evidence of *Rickettsia akari* infection among dogs in a metropolitan city. *J Am Vet Med Assoc.* 2001 Jun 1;218(11):1780-2
520. Zavala-Castro JE. A dog naturally infected with *Rickettsia akari* in Yucatan, México. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2009 Jun;9(3):345-7
521. Paddock C, et al. Isolation of rickettsia acari from eschars of patients with rickettsialpox. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2006; 75(4): 732–738
522. Paddock C, et al. Rickettsialpox in New York City A Persistent Urban Zoonosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 990: 36–44
523. Uchida T, et al. *Rickettsia japonica* sp. nov., the Etiological Agent of Spotted Fever Group Rickettsiosis in Japan. *Int. J. Syst. Bacter.* 1992; 42(2): 303-305
524. Mahara F. Rickettsioses in Japan and the Far East. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1078: 60–73
525. Mahara F. Japanese Spotted Fever: Report of 31 Cases and Review of the Literature. *Emerg. Infect. Dis.* 1997; 3(2): 105-111
526. Kodama K, et al. Clinical study of Japanese spotted fever and its aggravating factors. *J Infect Chemother* 2003; 9:83–87
527. Kelly P, et al. African tick-bite fever: a new spotted fever group rickettsiosis under an old name. *Lancet.* 1992 Oct 17; 340:982-3
528. Burgdorfer W, Ormsbee R, Schmidt M, Hoogstraal H. A search for the epidemic typhus agent in Ethiopian ticks. *Bull. Org. Mond sante* 1973; 48:563-569
529. Kelly P, et al. *Rickettsia africae* sp. nov., the Etiological Agent of African Tick Bite Fever. *Intern. J. Syst. Bacter.* 1996; 46(2): 611-614
530. Findlay G. South African tick-bite fever (1931 -1981). *SA Med. J.* 1981 998-1000
531. Socolovschi C et al. Transovarial and trans-stadial transmission of *Rickettsia africae* in *Amblyomma variegatum* ticks. *CMI*, 2009; 15 (Suppl. 2): 317–318
532. Jensenius M, Fournier P, Kelly P, Myrvang B, Raoult D. African tick bite fever. *Lancet. Infectious Diseases* 2003; 3:557-564
533. Althaus F et al. African tick-bite fever: a new entity in the differential diagnosis of multiple eschars in travelers. Description of five cases imported from South Africa to Switzerland. *Intern. J. Infect. Dis.* 2010; 14S e274–e276
534. Freedman D, et al. Spectrum of Disease and Relation to Place of Exposure among Ill Returned Travelers. *N Engl J Med* 2006;354:119-30.
535. Consigny P, et al. African Tick-bite Fever in French Travelers. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11(11):1804-06
536. Raoult D et al. *Rickettsia africae*, a tick-borne pathogen in travelers to sub-saharan Africa. *N Engl J Med*, 2001; 344(20):1504-1510
537. Fournier P. et al. Kinetics of Antibody Responses in *Rickettsia africae* and *Rickettsia conorii* Infections. *Clin. Diagn. Labor. Immun.* Mar. 2002; 9(2): 324–328
538. Stewart RS. Flinders Island spotted fever: a newly recognised endemic focus of tick typhus in Bass Strait. Part I. Clinical and epidemiological features. *Med J Aust.* 1991 Jan 21;154(2):94-9
539. Stenos J, et al. *Rickettsia honei* sp. nov., the aetiological agent of Flinders Island spotted fever in Australia. *Intern. J. Syst. Bacteriol.* 1998; 48: 1399-1 404
540. Graves S, Stenos J. *Rickettsia honei* A Spotted Fever Group Rickettsia on Three Continents. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 990: 62–66
541. Unsworth N, et al. Flinders Island Spotted Fever Rickettsioses Caused by “marmionii” Strain of *Rickettsia honei*, Eastern Australia. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(4):566-573
542. Schramek S. Deoxyribonucleic acid–base composition of rickettsiae belonging to the Rocky Mountain Spotted Fever group isolated in Czechoslovakia. *Acta Virol* 1974; 18:173–174

543. Raoult D, Berbis Ph, Roux V, Xu W, Maurin M. A new tick-transmitted disease due to *Rickettsia slovaca*. *Lancet* 1997; 350: 112-113
544. Sekeyova Z, Roux V, Xu W, Rehatek J, Raoult D. *Rickettsia slovaca* sp. nov., a member of the spotted fever group rickettsiae. *Intern. J. S. Bacteriol.* 1998; 48: 1455-1462
545. Angelakis E, et al. Scalp Eschar and Neck Lymphadenopathy Caused by *Bartonella henselae* after Tick Bite. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50:549-51
546. Porta F. et al. Tick-Borne Lymphadenopathy A New Infectious Disease in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27: 618-622
547. Oteo J et al. Dermacentor-borne necrosis erythema and lymphadenopathy: clinical and epidemiological features of a new tick-borne disease. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 327-331
548. Adams J, Schmidtman E, Azad A. Infection of colonized cat fleas, *Ctenocephalides Felis* (Bouché), with a *Rickettsia*-like Microorganism. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 43(4), 1990, pp. 400-409
549. Azad A et al. Genetic characterization and transovarial transmission of a typhus-like rickettsia found in cat fleas. *Proc. Nail. Acad. Sci. USA* Vol. 89, pp. 43-46, January 1992 *Microbiology*
550. Schriefer M, et al. Identification of a Novel Rickettsial Infection in a Patient Diagnosed with Murine Typhus. *J. Clin. Microb. Apr.* 1994; 32(4): 949-954
551. Horta M, et al. Isolation of *Rickettsia felis* in the Mosquito Cell Line C6/36. *Appl. Env. Microb.* Feb. 2006; 72(2): 1705-1707
552. Raoult D, et al. A Flea-Associated *Rickettsia* Pathogenic for Humans. *Emerg. Infect. Dis.* 2001; 7(1): 73-81
553. Znazen A, et al. *Rickettsia felis* Infection, Tunisia. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(1): 138-140
554. Bouyer D, et al. *Rickettsia felis*: molecular characterization of a new member of the spotted fever group. *Int. J. S. Evol. Microb.* 2001; 51: 339-347
555. Christou C, Psaroulaki A, Antoniou M, Toumazos P, Ioannou I, Mazeris A, Chochlakis D, Tselentis Y. *Rickettsia typhi* and *Rickettsia felis* in *Xenopsylla cheopis* and *Leptopsylla segnis* Parasitizing Rats in Cyprus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2010; 83(6): 1301-1304
556. Thepparit C, et al. Isolation of a Rickettsial Pathogen from a Non- Hematophagous Arthropod. *PlosOne* January 2011; 6 (1): e16396
557. Zhang J, et al. Genetic Classification of “*Rickettsia heilongjiangii*” and “*Rickettsia hulini*,” Two Chinese Spotted Fever Group Rickettsiae. *J. Clin. Microb. Sept.* 2000; 38(9): 3498-3501
558. Fournier P, et al. Gene Sequence-Based Criteria for Identification of New *Rickettsia* Isolates and Description of *Rickettsia heilongjiangensis* sp. nov. *J. CLIN. MICROB.* Dec. 2003; 41(12): 5456-5465
559. L. Zhang L, D. Raoult D, Fournier P, *Rickettsia hulini* belongs to the *Rickettsia heilongjiangensis* species. *CMI*, 2009; 15 (Suppl. 2): 340-342
560. Mediannikov O, et al. Acute Tick-borne Rickettsiosis Caused by *Rickettsia heilongjiangensis* in Russian Far East. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10(5):810-817
561. Mediannikov O, et al. Isolation of *Rickettsia heilongjiangensis* strains from humans and ticks and its multispacer typing. *CMI*, 2009; 15 (Suppl. 2): 288-289
562. Wu YM, Zhang ZQ, Wang HJ, Yang Q, Feng L, Wang JW, Investigation on the epidemiology of Far-East tick-borne spotted fever in the Northeastern area of China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2008 Dec;29(12):1173-5.
563. Beati L. et al. *Rickettsia aeschlimannii* sp. nov., a New Spotted Fever Group *Rickettsia* Associated with *Hyalomma marginatum* Ticks. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1997; 47(2): 548-554
564. Bacellar F. et al. Genotypic evaluation of rickettsial isolates recovered from various species of ticks in Portugal. *Epidemiol. Infect.* 1995; 114: 169-178
565. Beati L, et al. Prevalence of rickettsia-like organisms and spotted fever group rickettsiae in ticks (Acari: Ixodidae) from Zimbabwe. *J Med Entomol.* 1995 Nov;32(6):787-92
566. Raoult D, Fournier P, Abboud P, Caron F. First Documented Human *Rickettsia aeschlimannii* Infection. *Emerg. Infect. Dis.* 2002; 8(7): 748-749
567. Pretorius A, Birtles R. *Rickettsia aeschlimannii*: A New Pathogenic Spotted Fever Group *Rickettsia*, South Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 2002; 8(8): 874
568. Psaroulaki A, Ragiadakou A, Kouris G, Papadopoulos B, Chaniotis B, Tselentis Y. Ticks, Tick-Borne Rickettsiae, and *Coxiella burnetii* in the Greek Island of Cephalonia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1078: 389-399
569. Fournier P, Raoult D. Suicide PCR on Skin Biopsy Specimens for Diagnosis of Rickettsioses. *J. Clin. Microb.* Aug. 2004; 42(8): 3428-3434
570. Mokrani N, et al. *Rickettsia aeschlimannii* Infection, Algeria. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(11): 1814-15
571. Paddock C, et al. *Rickettsia parkeri*: A Newly Recognized Cause of Spotted Fever Rickettsiosis in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38:805-11
572. Whitman T et al. *Rickettsia parkeri* Infection after Tick Bite, Virginia. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(2): 334-336
573. Raoult D, Paddock C. *Rickettsia parkeri* Infection and Other Spotted Fevers in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (6): 627-628
574. Paddock C, et al. *Rickettsia parkeri* Rickettsiosis and Its Clinical Distinction from Rocky Mountain Spotted Fever. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47:1188-96
575. Contti-Diaz I et al. Serological evidence of *Rickettsia parkeri* as the etiological agent of rickettsiosis in Uruguay. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* 2009; 51(6):337-339
576. Beati L, et al. Comparison of Serologic Typing, Sodium Dodecyl Sulfate- Polyacrylamide Gel Electrophoresis Protein Analysis, and Genetic Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis for Identification of Rickettsiae: Characterization of Two New Rickettsial Strains. *J. Clin. Microb.* Aug. 1992, 30(8): 1922-1930
577. Beati L, Raoult D. *Rickettsia massiliae* sp. nov., a New Spotted Fever Group *Rickettsia*. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1993; 43(4): 839-840
578. Vitale G et al. *Rickettsia Massiliae* Human Isolation. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(1): 174-175
579. Parola P et al. Warmer Weather Linked to Tick Attack and Emergence of Severe Rickettsioses. *PLOS Negl. Trop. Dis.* 2008; 2(11): e338.
580. García-García J. C. et al. Case Report: A Patient from Argentina Infected with *Rickettsia massiliae*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2010; 82(4): 691-692
581. Cardenosa N, Segura F, Raoult D. Serosurvey among Mediterranean spotted fever patients of a new spotted fever group rickettsial strain (Bar29). *Eur. J. Epid.* 2003; 18: 351-356.

582. Babalis T, Tselentis Y, Roux V, Psaroulaki A, Raoult D. Isolation and identification of a rickettsial strain related to *Rickettsia massiliae* in Greek ticks. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994; 50(3): 365-372
583. Matsumoto K, Ogawa M, Brouqui P, Raoult D, Parola P. Transmission of *Rickettsia massiliae* in the tick, *Rhipicephalus turanicus*. *Med. Veterin. Entom.* 2005; 19: 263–270
584. Simser J, et al. *Rickettsia monacensis* sp. nov., a Spotted Fever Group Rickettsia, from Ticks (*Ixodes ricinus*) Collected in a European City Park. *Appl. Envir. Microb.* Sept. 2002; 68(9): 4559–4566
585. Jado I, et al. *Rickettsia monacensis* and Human Disease, Spain. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(9): 1405-1407
586. Rydkina E, et al. New Rickettsiae in Ticks Collected in Territories of the Former Soviet Union. *Emerg. Infect. Dis.* 1999; 5(6): 811-814
587. Mediannikov O, et al. *Rickettsia raoultii* sp. nov., a spotted fever group rickettsia associated with Dermacentor ticks in Europe and Russia. *Int. J. Syst. Evol. Microb.* 2008; 58:1635–1639
588. Ibarra V, et al. DEBONEL/TIBOLA Is Rickettsia slovaca the Only Etiological Agent? *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005; 1063: 346–348
589. Ibarra V, et al. *Rickettsia slovaca* Infection: DEBONEL/TIBOLA. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1078: 206–214
590. Parola P, et al. *Rickettsia slovaca* and *R. raoultii* in Tick-borne Rickettsioses. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15(7):1103-1108
591. Rolain J. M., et al. "Candidatus *Rickettsia kellyi*," India. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(3): 483-485
592. Burgdorfer W, Aeschlimann A, Peter O, Hayes SF, Philip RN. *Ixodes ricinus*: vector of a hitherto undescribed spotted fever group agent in Switzerland. *Acta Trop.* 1979 Dec;36(4):357-67
593. Beati L, et al. Confirmation that *Rickettsia helvetica* sp. nov. Is a Distinct Species of the Spotted Fever Group of Rickettsiae. *Intrn. J. Syst. Bact.* 1993; 43(3): 521-526
594. Nilsson K, Lindquist O, Pahlson C. Association of *Rickettsia helvetica* with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death. *Lancet* 1999; 354: 1169-1173
595. Fournier P. et al. Evidence of *Rickettsia helvetica* Infection in Humans, Eastern France. *Emerg. Infect. Dis.* 2000; 6(4): 389-392.
596. Nilsson K. Septicaemia with *Rickettsia helvetica* in a patient with acute febrile illness, rash and myasthenia. *J. Infect.* 2009; 58: 79e82
597. Nilsson K, Elfving K, Pahlson C. *Rickettsia helvetica* in Patient with Meningitis, Sweden, 2006. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16(3): 490-492
598. Shapiro M, et al. *Rickettsia* 364D: A Newly Recognized Cause of Eschar-Associated Illness in California. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50:541–8
599. Antoniou M., Tselentis Y., Babalis T., Gikas A., et al. The seroprevalence of ten zoonoses in two villages of Crete, Greece. *Eur. J. Epidem.* 1995; 11: 415-423
600. Psaroulaki A, Loukaidis F, Hadjichristodoulou C, Tselentis Y. Detection and identification of the aetiological agent of Mediterranean spotted fever (MSF) in two genera of ticks in Cyprus. *Trans. R. S. Tropic. Med. Hyg.* 1999; 93:597-598
601. ΤΣΟΥΜΑΚΑΣ Κ., ΞΑΝΘΟΥ Ε., ΓΙΑΝΝΟΥΛΙΑ-ΚΑΡΑΝΤΑ Α., ΣΥΡΙΟΠΟΥΛΟΥ Β., ΧΑΡΟΚΟΠΙΟΣ Ε . Η ΡΙΚΕΤΣΙΩΣΗ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ. 34ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
602. ΤΖΩΡΤΖΑΤΟΥ Γ., ΜΑΝΤΑ Χ., ΤΑΠΑΚΗ Γ., ΙΑΤΡΑΚΗ Χ., ΦΙΛΙΠΠΙΔΗΣ ΚΗΛΙΔΩΔΗΣ ΠΥΡΕΤΟΣ ΑΠΟ RICKETTSIA CONORII (BUTONNEUSE FEVER) (ΠΡΟΔΡΟΜΗ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ) 28ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ. σελ. 201Ε
603. ΣΤΑΥΡΑΚΗΣ Ι., ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ Χ., ΑΘΑΝΑΣΟΠΟΥΛΟΣ Δ., ΜΠΑΛΩΜΕΝΑΚΗ Ε. ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ RICKETTSIA ΤΥΦΗ - ΜΥΙΚΟΣ ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΙΚΟΣ ΤΥΦΟΣ - ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ, ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ. 1996, τόμ. 59, τεύχ. 3-4, σελ. 194-200
604. ΑΥΓΟΛΟΥΠΗ, Α. Κ.Α., Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΡΙΚΕΤΣΙΩΝ ΣΤΑ ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ. 37ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ. σελ. 138ΑΑ
605. Psaroulaki A, Antoniou M, Papaeustathiou A, Toumazos P, Loukaidis F, Tselentis Y. Short report: First detection of *rickettsia felis* in *ctenocephalides felis* fleas parasitizing rats in Cyprus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2006; 74(1): 120–122
606. Alexiou D.S., Manika K, Arvanitidou M, Antoniadis A. Prevalence of *Rickettsia conorii* and *rickettsia typhi* infections in the population of Northern Greece. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2002; 66(1): 76–79
607. Tsiachris D, Deutsch M, Vassilopoulos D, Zafiropoulou R, Archimandritis A. Sensorineural hearing loss complicating severe rickettsial diseases: Report of two cases. *J. Infect.* 2008; 56: 74e76
608. Kachrimanidou M, Souliou E, Pavlidou V, Antoniadis A, Papa A. First detection of *Rickettsia slovaca* in Greece. *Exp Appl Acarol* 2010; 50:93–96