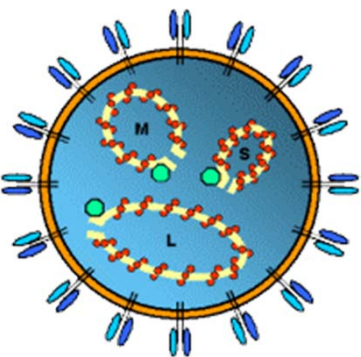




Σημαντικοί αρμποιϊοί στην ταξιδιωτική ιατρική

Ελένη Κάκαλου

ΜΕΛ ΓΝΑ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»



23^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»



Αθήνα, 26 Φεβρουαρίου – 2 Μαρτίου 2018

**Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:**

**NOVARTIS, JANSSEN ONCOLOGY, ABBVIE,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, MEDTRONIC,
TAKEDA, GENESIS, MSD, PFIZER, AMGEN,
ASTELLAS, GILEAD, AENORASIS, BAXTER,
BIANEΞ, WINMEDICA, ABBOTT, BIOΣΕΡ,
SANOFI, ANGELINI, DEMO, ELPEN,
EDWARDS, ROCHE, RONTIS, SPECIFAR, UCB,
ΥΓΕΙΟΔΥΝΑΜΙΚΗ, MAVROGENIS**

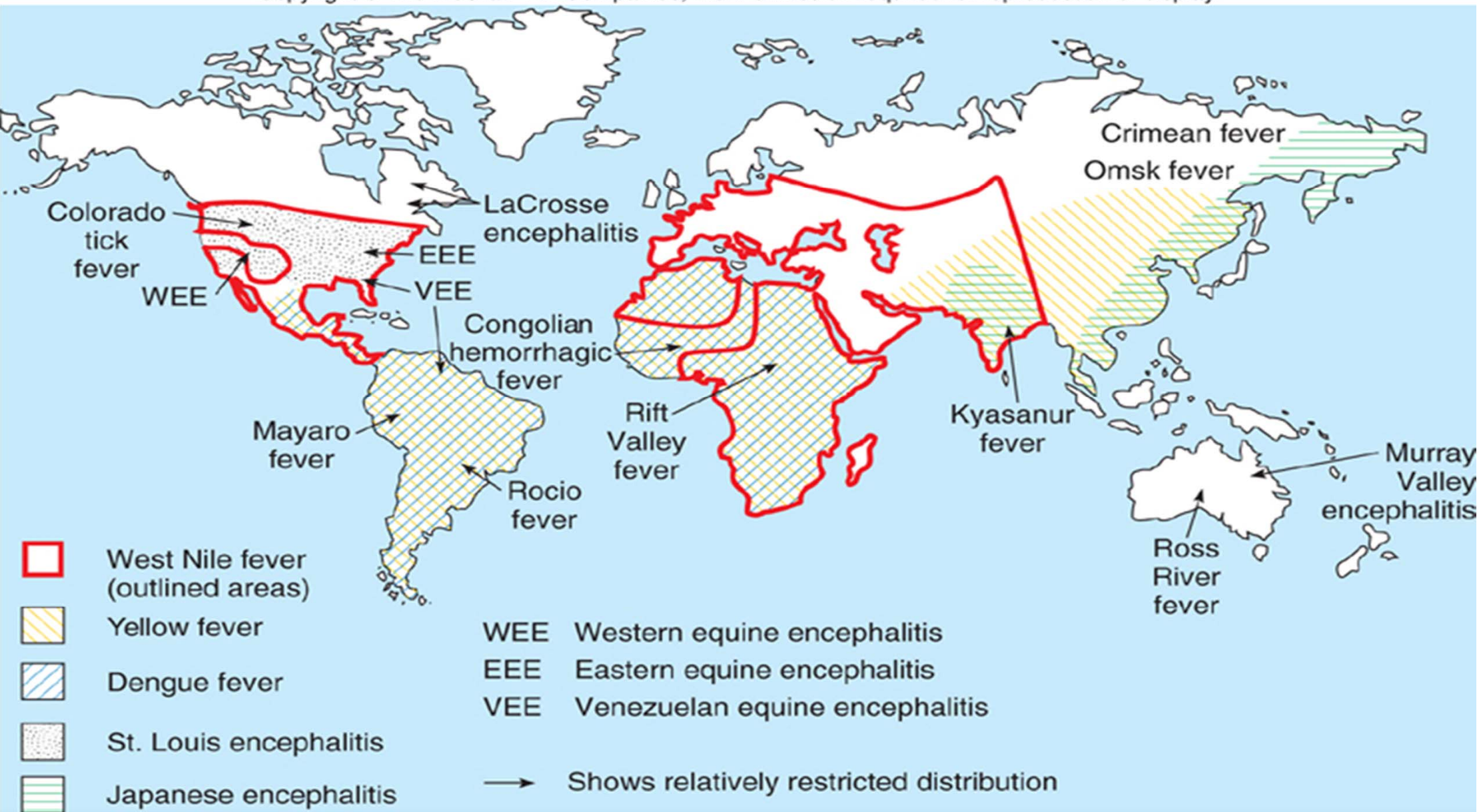
Arthropod-borne viruses or arboviruses

Οι αρμφοϊοί είναι λοιμώδεις παράγοντες που μεταδίδονται από αρθρόποδα που τρέφονται με αίμα σπονδυλωτών από τον ένα ξενιστή στον άλλο. Μπορούν να αναπαράγονται στους ιστούς στα αρθρόποδα χωρίς ένδειξη ασθένειας ή ιστικών βλαβών.

Ο ξενιστής-αρθρόποδο μολύνεται εφ' όρου ζωής από ένα σπονδυλωτό σε φάση ιαιμίας. Όλοι οι αρμφοϊοί έχουν RNA γενετικό υλικό και οι περισσότεροι έχουν ένα περίβλημα (envelope).

Υπάρχουν πάνω από 500 αρμφοϊοί που ταξινομούνται ανάλογα με την αντιγονικότητά τους.





Current taxonomic status of some arboviruses

Current Taxonomic Classification	Arbovirus Members
Togaviridae Genus <i>Alphavirus</i>	Aura, Chikungunya, eastern equine encephalitis, Getah, Maygro, Mucambo, Ndumu, O'Nyong-nyong, Ross River, Semliki Forest, Sindbis, Venezuelan and Western equine encephalitis
Flaviviridae Genus <i>Flavivirus</i>	Dengue, Israel turkey meningoencephalitis, Japanese B encephalitis, Kunjin, Kyasanur Forest disease, Murray Valley encephalitis, Ntaya. Omsk hemorrhagic fever, Powassan, St. Louis encephalitis, tick-borne encephalitis, Uganda S, Wesselsbron, West Nile fever, yellow fever, Zika virus
Bunyaviridae Genus <i>Bunyavirus</i>	Bunyamwera, Bwamba, California serogroup (La Crosse, California encephalitis, JM Canyon), Capim, Guama, Koongol, Patois, Simbu, and Tete; Rift Valley fever, Hantavirus (HF: Haantan, Puumala, Dobrava and Sin Nombre related)
Genus <i>Nairovirus/Uukuniemi</i>	Uukuniemi, Anopheles A, Anopheles B, Bakau, Crimean-Congo hemorrhagic fever, Kaisodi, Mapputta, Nairobi sheep disease, Phlebotomus fever, and Turlock; 8 unassigned viruses

Current taxonomic status of some arboviruses

Current Taxonomic Classification	Arbovirus Members
Reoviridae Genus Orbivirus	African horse sickness, bluetongue, and Colorado tick fever viruses
Rhabdoviridae Genus Vesiculovirus	Cocal, Hart Park, Kern Canyon, and vesicular stomatitis viruses
Arenaviridae Genus Arenavirus	Junin, Lassa, Machupo, and Pichinde viruses
Nodaviridae	Nodamura virus

Ασθένειες από arboviruses διακρίνονται σε 3 βασικά κλινικά σύνδρομα

- Εμπύρετο με ή χωρίς κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, συνήθως καλοήθους χαρακτήρα, κεφαλαλγία, μυαλγίες, αρθραλγίες
- Εγκεφαλίτιδα συχνά με υψηλή θνητότητα: παρέγχυμα, μήνιγγες και NM προσβάλλονται, σπασμοί, τρόμος, παράλυση, απώλεια συντονισμού, διαταραχές μνήμης, ομιλίας, αλλαγές προσωπικότητας, κώμα και πιθανά νευρολογικά ελλείμματα σε επιζώντες
- Αιμορραγικοί πυρετοί συχνά μεγάλης κλινικής βαρύτητας και θνητότητας
- **Θεραπεία υποστηρικτική**
- **Εμβόλια**: Κίτρινου πυρετού, Ιαπωνικής Εγκεφαλίτιδος, Εγκεφαλίτιδα από Κρότωνα (TBE) και νέο εμβόλιο του Δαγγείου σε διάφορες ενδημικές χώρες
- **Μηχανικά μέτρα προστασίας**: DEET, mosquito bednets, ρούχα
- **Μέτρα περιβάλλοντος**

Principal medically important alphaviruses

Virus	Antigenic Clinical Syndrome	Vector	Host	Distribution
Eastern equine encephalitis	Encephalitis (EEE)	Mosquito	Birds	Americas
Western equine encephalitis	Encephalitis (WEE)	Mosquito	Birds	North America
Venezuelan equine encephalitis	Febrile illness, encephalitis (VEE)	Mosquito	Rodents, horses	Americas

Principal medically important alphaviruses

Virus	Antigenic Clinical Syndrome	Vector	Host	Distribution
Chikungunya (CHIK) Africa	Febrile illness, rash, arthralgia	Mosquito	Primates, humans	India, Southeast Asia
O'nyong-nyong (ONN)	Febrile illness, rash, arthralgia	Mosquito	Primates	Africa
Sindbis (SIN)	Febrile illness, rash, arthralgia	Mosquito	Birds	Northern Europe, Africa, Asia, Australia
Semliki Forest	Febrile illness, rare encephalitis	Mosquito	Birds	Africa

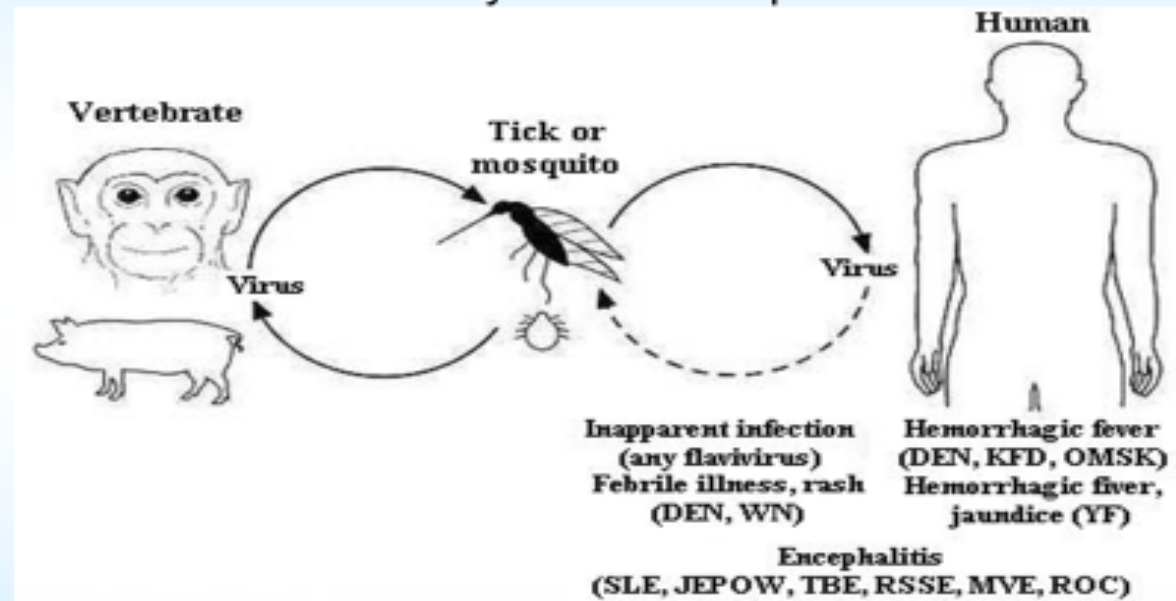
Principal medically important flaviviruses

Virus	Antigenic Clinical Syndrome	Vector	Host	Distribution
Dengue (DEN)	Febrile illness, rash, hemorrhagic fever, shock syndrome	Mosquito	Humans	Tropics, worldwide
Yellow fever (YF)	Hemorrhagic fever, hepatitis	Mosquito	Primates, humans	Africa, South America
St. Louis encephalitis (SLE)	Encephalitis	Mosquito	Birds	Americas
Japanese encephalitis (JE)	Encephalitis	Mosquito	Pigs, birds	India, China, Japan, South-East Asia
West Nile	Febrile illness	Mosquito	Birds	Africa, Middle East, Europe

Principal medically important flaviviruses

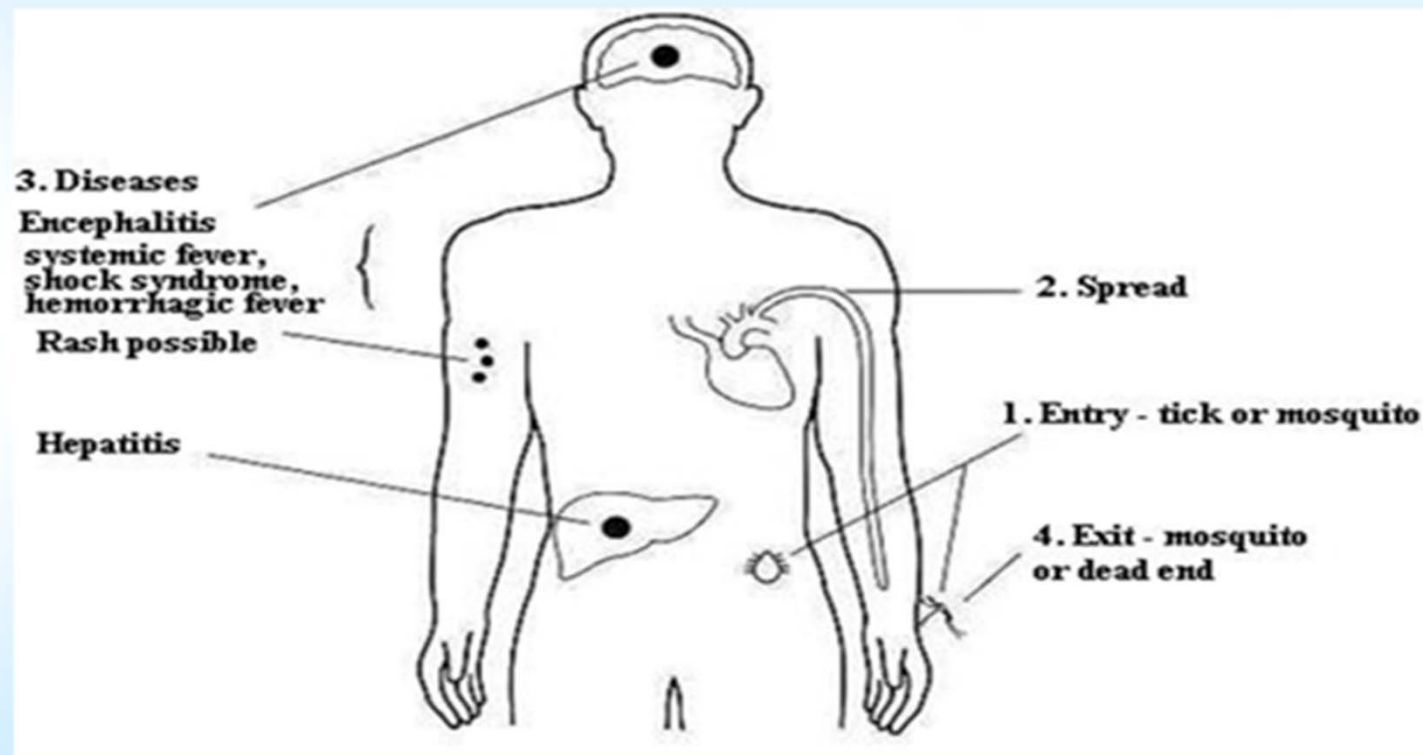
Virus	Antigenic Clinical Syndrome	Vector	Host	Distribution
Tick-borne encephalitis (TBE)	Encephalitis	Tick	Rodent	Europa, Asia
Omsk hemorrhagic fever	Hemorrhagic fever	Tick	Muskrats	Siberia
Kyasanur Forest disease (KFD)	Hemorrhagic fever	Tick	Rodents	India primates

Epidemiology. The flaviviruses constitute a highly diverse genus, and their ecology is similarly varied and complex. Only the basic concepts are considered here. The mosquito-borne encephalitis viruses (St. Louis encephalitis, Japanese encephalitis, Murray Valley encephalitis, and West Nile viruses) exist primarily as viruses of birds and are transmitted by *Culex* mosquitoes that feed readily on birds.



Flavivirus transmission. Virus abbreviations: DEN, dengue; KFD, Kyasanur Forest Disease; OMSK, Omsk hemorrhagic fever; WN, West Nile, YF, yellow fever; SLE, St. Louis encephalitis; JE, Japanese encephalitis; POW, Powssan, RSSE, Russian spring-summer encephalitis; MVE, Murray Valley encephalitis; ROC, Rocio.

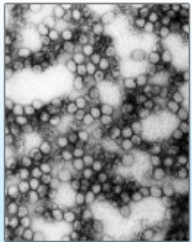
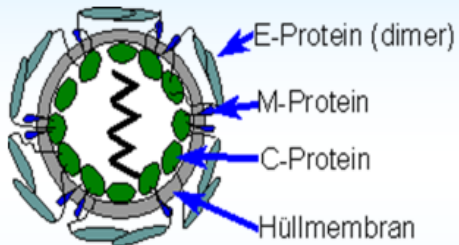
Human infection with both mosquito-borne and tick-borne flaviviruses is initiated by deposition of virus through the skin via the saliva of an infected arthropod.



Pathogenesis of flaviviruses.

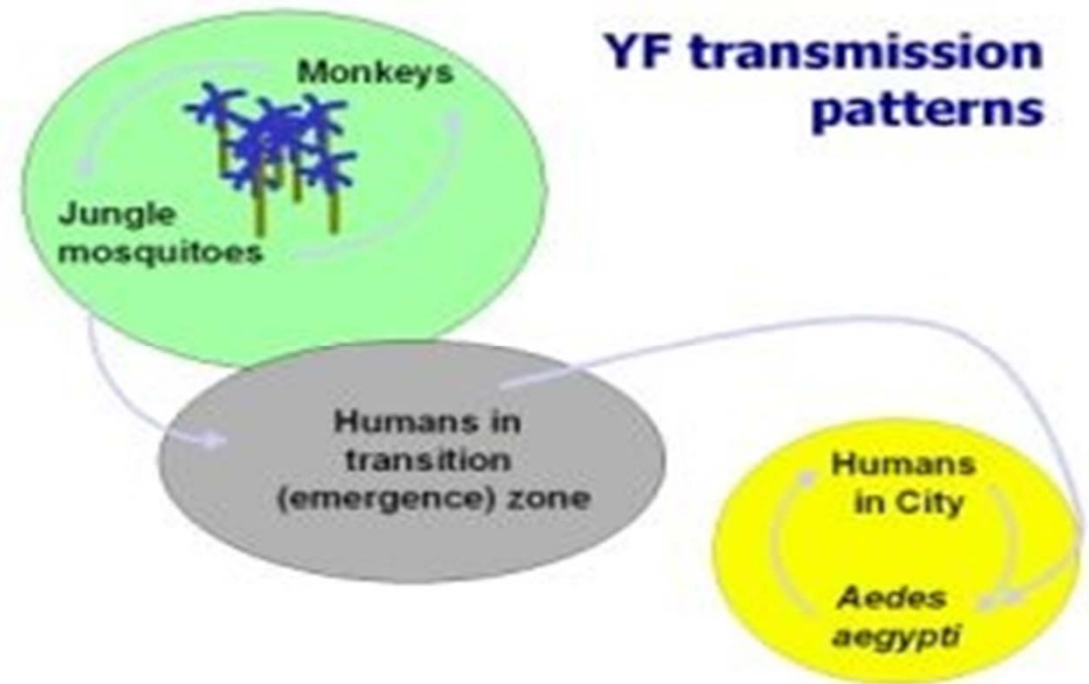
Yellow Fever

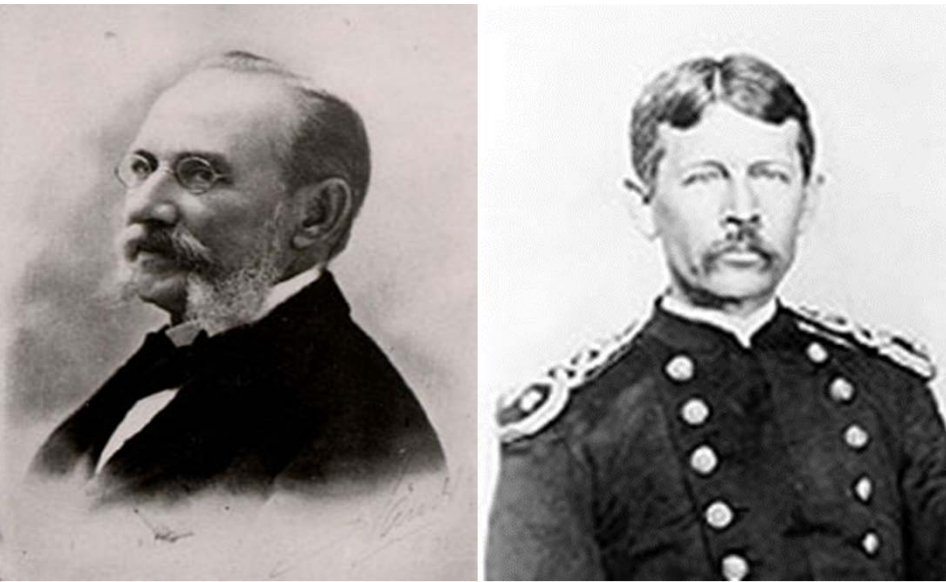
Structure of the Yellow Fever Virus



- Spherical viruses
 - Capsid, Membrane protein, and Envelope protein
- Capsid (C protein)
 - Structural Protein
 - Houses the RNA and the viral RNA polymerase
- Membrane protein (prM/M)
 - Helps the capsid pass through the cell membrane.
- Nonstructural proteins (NS)
 - Nonstructural protein 1 (NS1) is a glycosylated protein found on an infected cell's surface and is involved in viral assembly and release. This protein induces protective antibodies.
 - Nonstructural protein 5 is a viral RNA polymerase.

YF transmission patterns

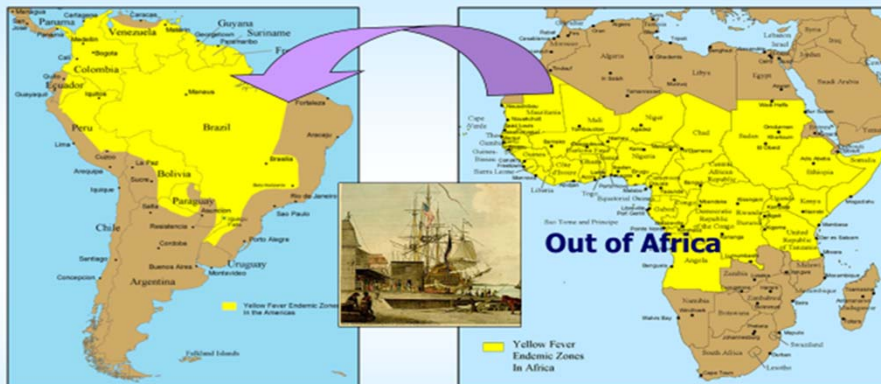




Carlos Finlay, Κούβα

Walter Reed, ΗΠΑ

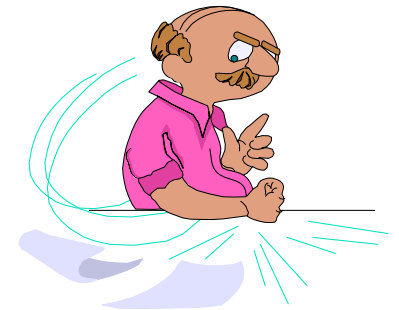
Geography



Mosquito larvae carried in ship's water barrels spread the virus to the Americas: A new cycle in South American monkeys

Οριζόντια μετάδοση: μολυσμένο κουνούπι δάγμα σε μη μολυσμένο άνθρωπο ή πίθηκο
Κάθετη μετάδοση: μολυσμένο κουνούπι-κουνούπι

jungle fever



urban



Επιδημιολογικό Βάρος και Διάγνωση

- Αφρική 2013: 84 000–170 000 σοβαρές περιπτώσεις, 29000–60000 θάνατοι
- Διάγνωση:
 - RT-PCR σε πρώιμα στάδια όπου υπάρχει ιαιμία
 - Αργότερα, ορολογικές δοκιμασίες IgM-capture ELISA, MIA (Microsphere-based Immunoassay) and IgG ELISA & Nab
 - Σε πτώματα, βιοψία με παθολογο-ανατομικά ευρήματα και ανοσο-ιστοχημεία και καλλιέργειες

Συμπτώματα ΥΦ

Οξεία φάση, επώαση 3-6 ημέρες

Πυρετός

Κεφαλαλγία και μυαλγίες (έντονη ραχιαλγία)

Φρίκια και ρίγη

Ναυτία και έμετος

Ανάρρωση σε 3-4 ημέρες, συνήθως ήπια, μερικές φορές απειλητικός για την ζωή

Επιδημίες κατά καιρούς σε Ν. Αμερική, Αφρική σε αγροτικές περιοχές και αστικά κέντρα, 80% κάλυψη εμβολιασμού για αποτροπή επιδημιών



Θανατηφόρος μορφή ΥΦ



Μετά από σύντομη βελτίωση, το 5-15% θυμάτων εισέρχεται σε μία τοξική φάση με πυρετό και ίκτερο

Κοιλιακό άλγος και έμετοι

Μπορεί να εμφανιστεί αιμορραγία από τα μάτια, μύτη, στόμα, στα εμέσματα και τα κόπρανα

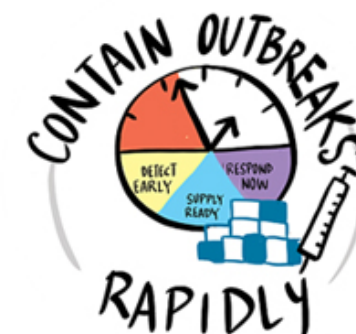
Επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας από πρωτεϊνουρία έως πλήρη ΟΝΑ με ανουρία

50% όσων εισέλθουν στην τοξική φάση, καταλήγουν σε 10-14 ημέρες, ενώ οι υπόλοιποι αναρρώνουν χωρίς μόνιμα προβλήματα

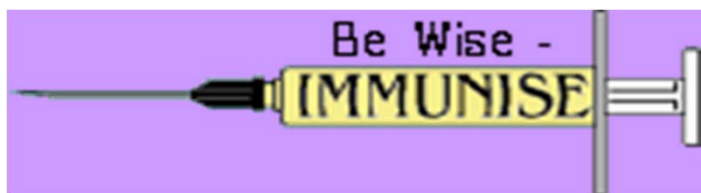
Εργαστηριακά ευρήματα

- Λευκοπενία στα πρώιμα στάδια
- Θρομβοπενία
- Διαταραχές πηκτικότητας
- Πολύ υψηλές τρανσαμινάσες (ηπατίτιδα, $ALT > AST$ αν υπάρχει μυοκαρδίτιδα)
- Κανονική ή ελάχιστα αυξημένη ALP
- Ουραιμία, μεταβολική οξέωση, αλβουμινουρία, αυξημένο λεύκωμα ENY
- Όσοι επιβιώνουν την κρίσιμη περίοδο, παθαίνουν πνευμονία ή σήψη

Εμβόλιο



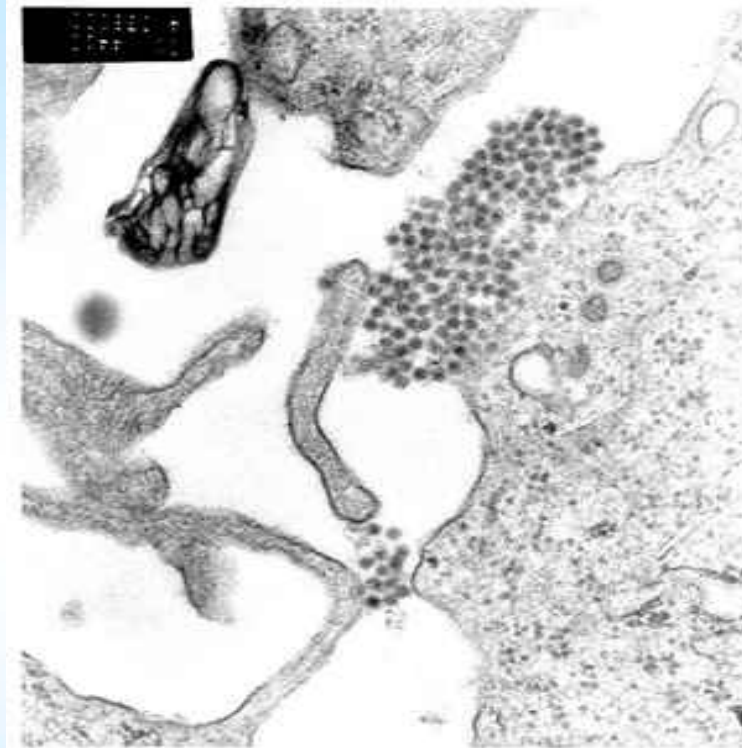
- YF17D
- Εξασθενημένος ζων ιός, ασφαλές (0.4/100.000 S/E)
- 99% ανοσία σε 30 ημέρες
- Δεν συνιστάται σε βρέφη κάτω των 12 μηνών σε ανοσοκαταστολή, εγκύους
- Κλινική νόσος, ανοσία εφ' όρου ζωής
- Κόστος: 1USD, 80 million doses/year, 1.4 billion 2026



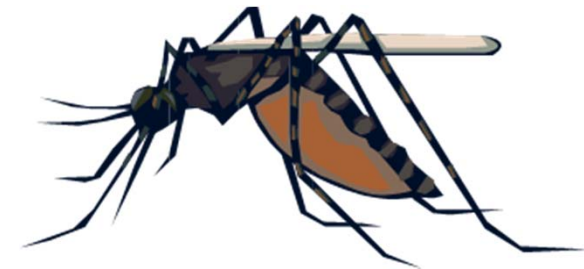
EYE STRATEGY:
Eliminate Yellow
Fever Epidemics
MSF, ICRC,
UNICEF, WHO,
GAVI



Denge fever virus



Δάγγειος



- SS-RNA arbovirus (Flavivirus)
- Μεταδίδεται με το **female *Aedes aegypti/albopictus* (διαβιβαστής)**, reservoir σπονδυλωτά ζώα , ο άνθρωπος τυχαίος ξενιστής
- Τα κουνούπια αφού μολυνθούν χρειάζονται **14 ημέρες για να γίνουν μεταδοτικά**
- 4 serotypes (DEN-1,2,3,4)

Γλυκοπρωτεΐνη περιβλήματος

DEN-1 & 3 πιο στενά σχετιζόμενοι

DEN-4 σχετίζεται λιγότερο με τους υπόλοιπους τύπους

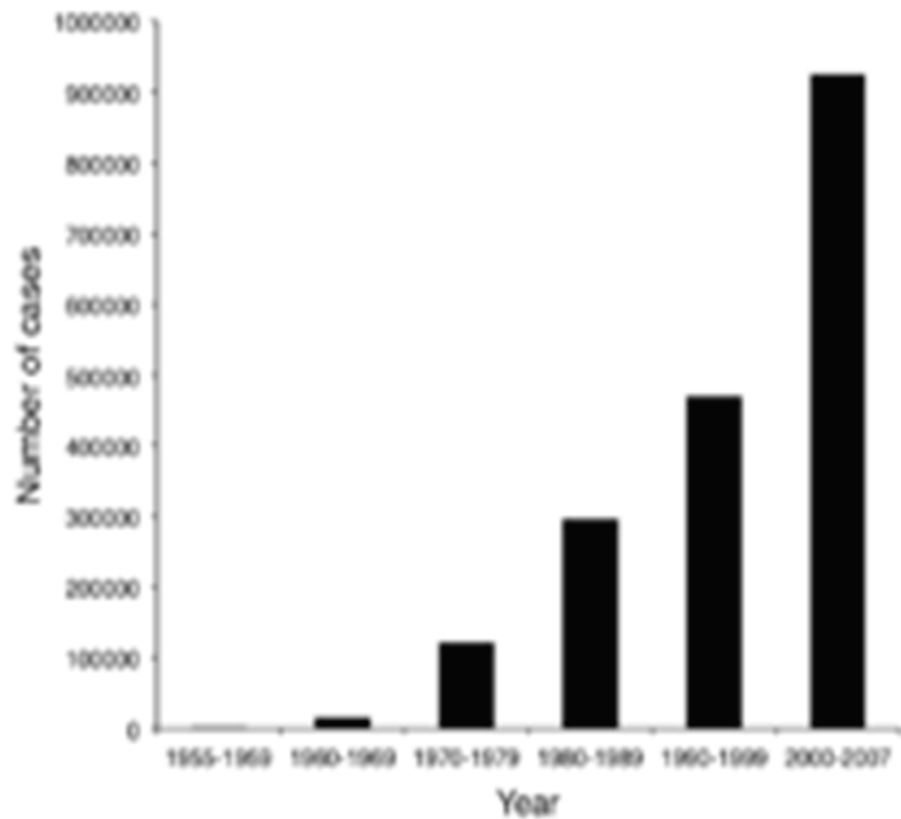
Λοίμωξη με κάθε ορότυπο προσφέρει ανοσία εφ' όρου ζωής

Παροδική διασταυρούμενη προστασία σε άλλους οροτύπους

Όλοι οι ορότυποι μπορεί να προκαλέσουν θανατηφόρο νόσο

50% του Παγκόσμιου Πληθυσμού εκτεθειμένο, εμβόλιο σε ενδημικές περιοχές (9-45 ετών)-390 εκ λοιμώξεις, 96 εκ κλινικά εμφανείς

Αποτελεσματική υποστηρικτική θεραπεία και έγκαιρη διάγνωση, **θνητότητα 1%**

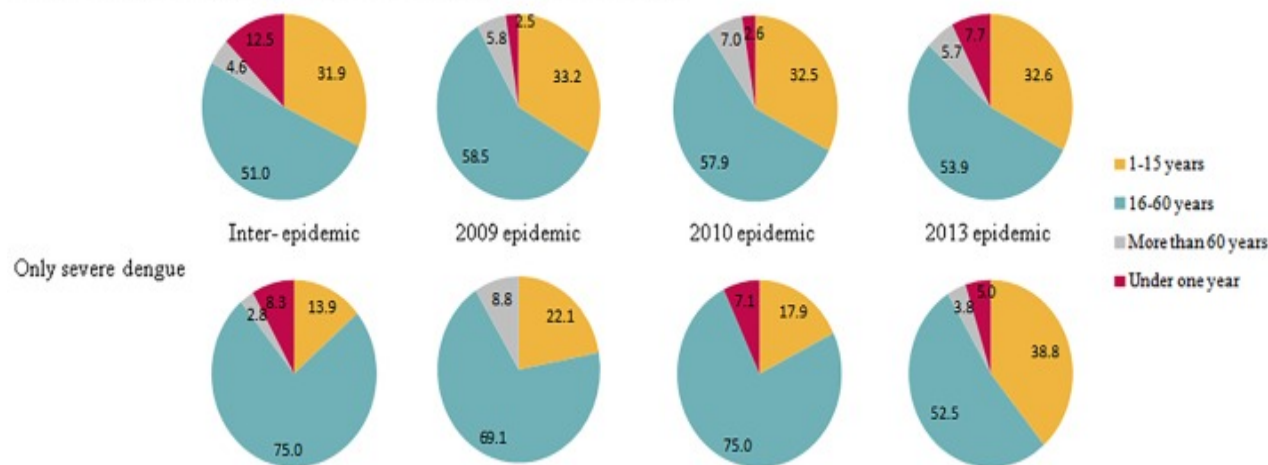


**Dengue vaccine: WHO
position paper – July 2016**

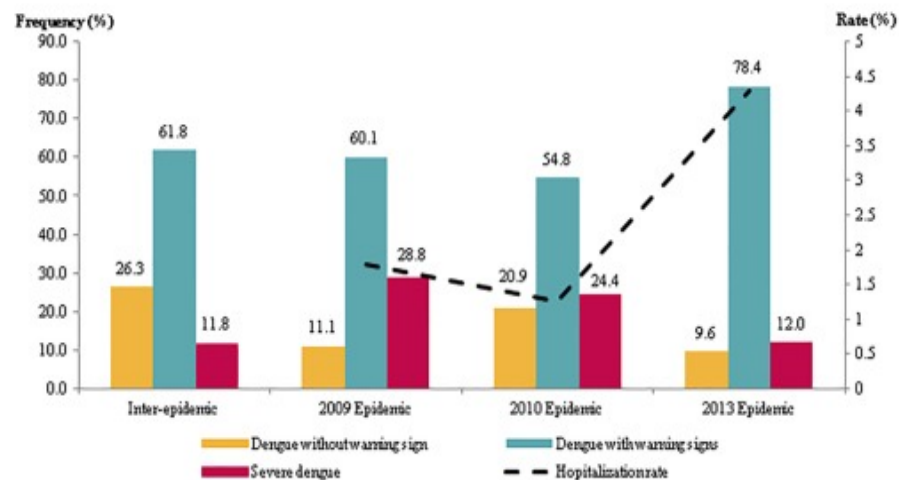


A)

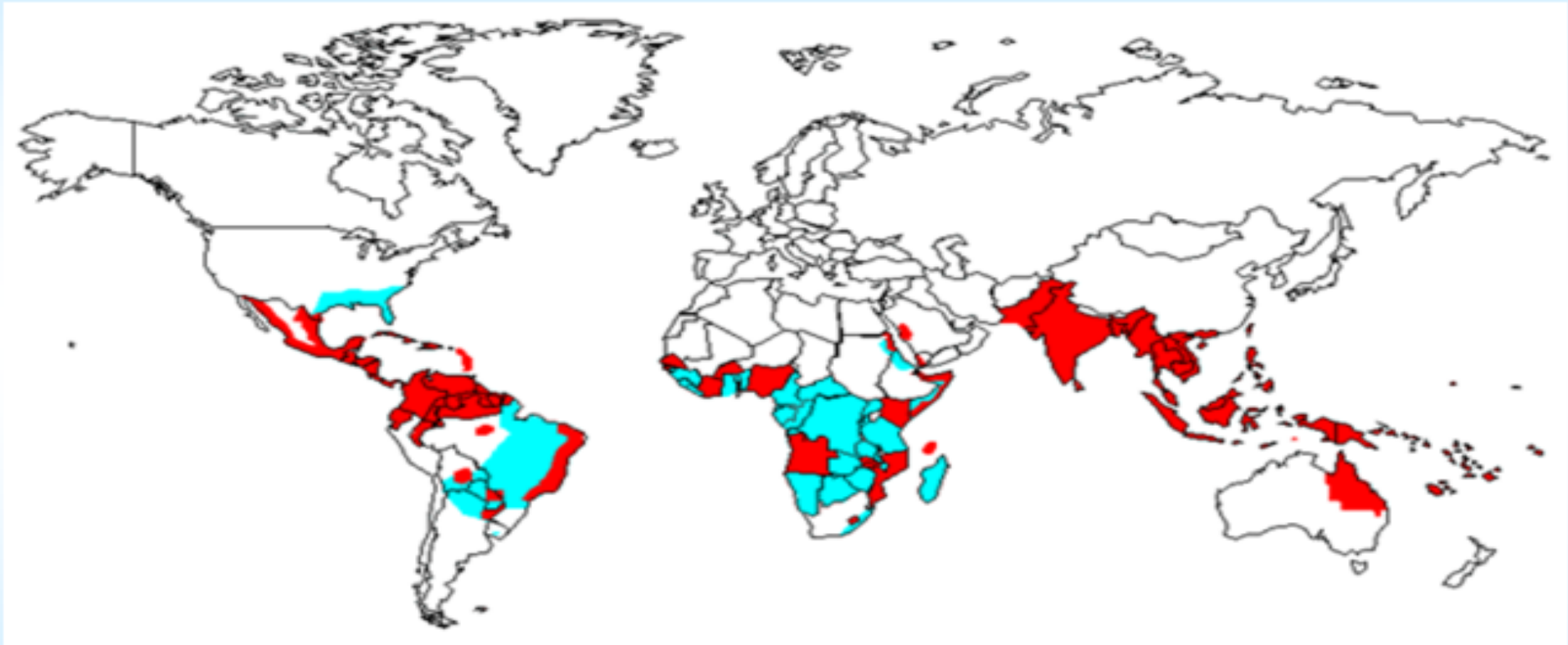
Dengue without warning sign, dengue with warning signs and severe dengue



B)



Dengue Fever spread



■ Prevalent from centuries

■ Highly prevalent now

Παθογένεια

Δήγμα κώνωπος=ιός σε αίμα

- Πολλαπλασιασμός στα λεμφοκύτταρα
- Πυρετός, μυαλγίες, αρθραλγίες, εξανθήματα
- Αργή ανάρρωση
- Ανοσία στο ιό

Δήγμα κώνωπος

2^{ος} ορότυπος στο αίμα

Αυξημένος πολλαπλασιασμός, σοβαρή νόσος, αιμορραγία, καρδιογεννές σοκ

Κλινική εικόνα Dengue-Κλασσική μορφή

2-7 ημέρες μετά το δήγμα:

Αιφνίδια έναρξη πυρετού, ρίγη, κεφαλαλγία

Ραχιαλγία με σοβαρή μυαλγία και αρθραλγία

“Πυρετός που σπάει κόκκαλα”

Αιμορραγικές ερυθρές κηλίδες στο δέρμα

Ήπιες ρινορραγίες

Κλασσική ήπια μορφή-90%, ανάρρωση, σπάνια σύνδρομο κόπωσης

Αιμορραγία 7%

Θανατηφόρος μορφή 3%

Κλινική εικόνα Dengue-Αιμορραγική μορφή (DHF)

- Τα αγγεία επηρεάζονται λόγω ετερόλογων μη εξουδερωτικών Abs που αυξάνουν την δέσμευση του ιού, την μάζα των μολυσμένων κυττάρων, την κινητοποίηση αγγειοδραστικών κυτοκινών (TNF- α) χωρίς δομική βλάβη που προκαλούν leakage σε ιστούς
- Αιμορραγίες σε όλους τους ιστούς
- Διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού
- Πτώση πίεσης, δυσλειτουργία οργάνων, σοκ και θάνατος
- Θνητότητα 5%

Large bleed into skin



Bleeding into the eye



Skin bleeds



Bleeding spots in skin



Child with severe form of Dengue



Oxygen

IV Fluids

Special Care

See the tubes every
where

Frightening, isn't it?

Εργαστηριακά ευρήματα

- Λευκοπενία
- Θρομβοπενία
- Διαταραχές τρανσαμινασών
- Καλλιέργεια ιού, παθογνωμική για διάγνωση αλλά μη πρακτική και αποτυγχάνει αν τα δείγματα ληφθούν >24-48 ώρες μετά την απυρεξία
- RT-PCR PNA
- Ορολογικές δοκιμασίες λιγότερο ειδικές λόγω διασταυρούμενων αντιδράσεων
- Σε οξεία φάση διάγνωση με IgM antibody capture (MAC-ELISA)

Special Test (ELISA)



ELISA Plate



IgM-capture ELISA

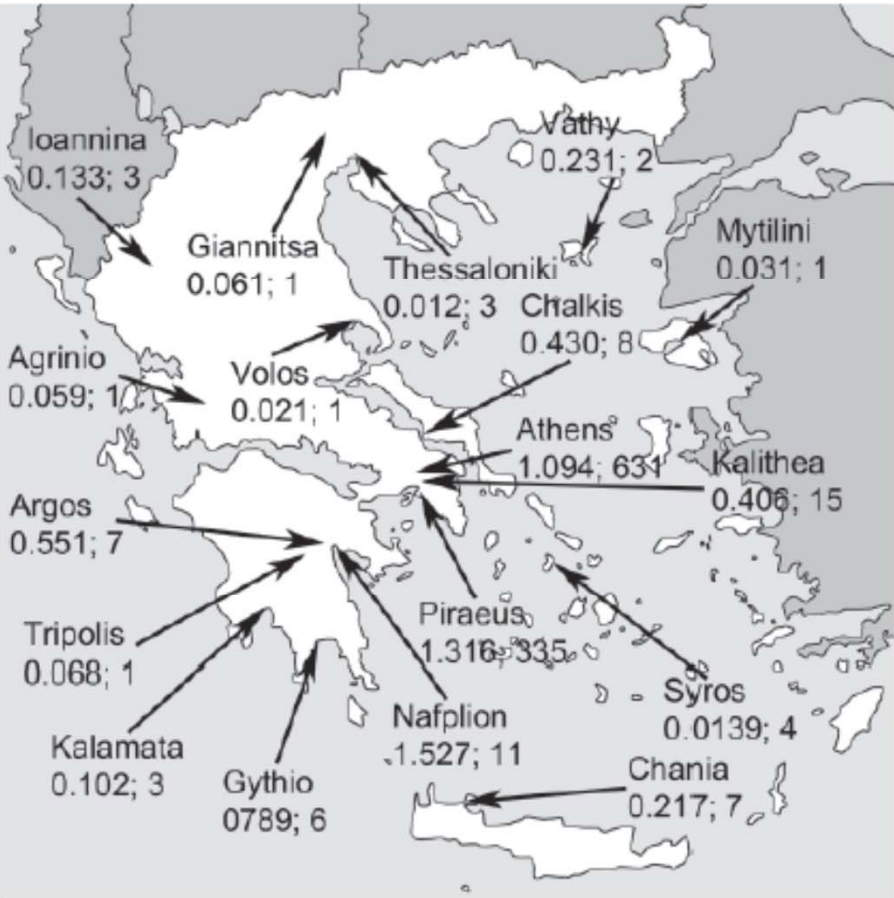


Figure. Map of Greece and deaths in the dengue fever epidemic, 1927–1928. The numbers are from the September 22, 1928, issue of the newspaper, *I Kathimerini*, and are ≈30%–40% lower than the official final death total. The first numbers indicate deaths per 1,000 inhabitants of each affected city (arrows); the number after the semicolon shows the total number of fatal cases from the epidemic in the respective location.

Table. Accumulated number of dengue fever cases as reported in the newspaper *I Kathimerini* during the 1928 epidemic, Athens, Greece, August 1928*

Date of report	No. cases			Notes
	Athens	Metropolitan area†	Greece	
	3,000–75,000			Mentioned in articles in 1928
Aug 15	25,000			
Aug 19	43,000			
Aug 23	80,000			
Aug 25	100,000			
Aug 27	150,000			
Aug 29	433,000	649,000		Indicated as 75% of population
Aug 30	461,000	693,000		Indicated as 80% of population
			959,884	Government statistics cited by Mavrogordatos (8)

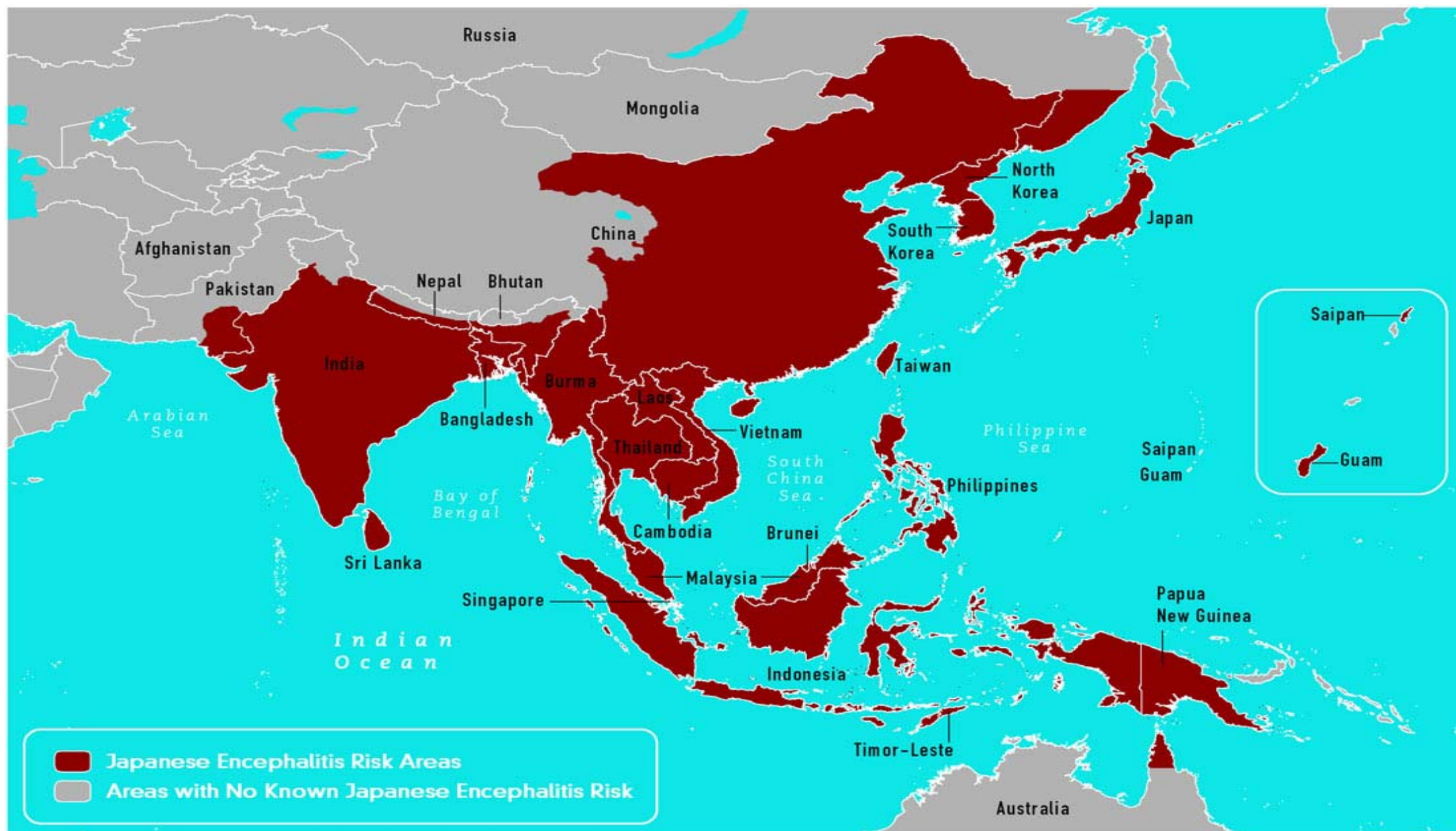
*Blank cells indicate no information.

†Includes the neighboring city of Piraeus (population ≈250,000) and the remaining suburban area that had a small population in the 1920s.

Daily Newspaper View of Dengue Fever Epidemic, Athens, Greece, 1927–1931

Christos Louis

During the late summers of 1927 and 1928, a biphasic dengue epidemic affected the Athens, Greece, metropolitan area; >90% of the population became sick, and >1,000 persons (1,553 in the entire country) died. This epidemic was the most recent and most serious dengue fever epidemic in



Japanese encephalitis (JE) virus, flavivirus

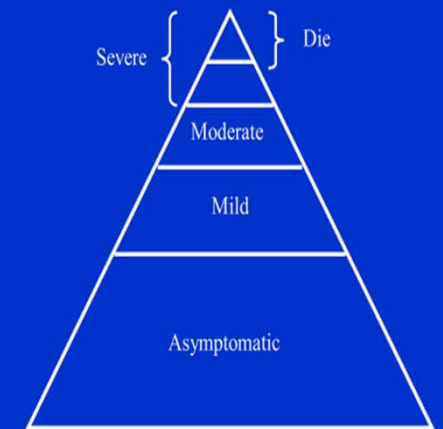
- Σχετίζεται στενά με WNE, St. Louis encephalitis
- Διαβιβαστής: *Culex species (tritaeniorhynchus)*
- Διατηρείται ένας κύκλος μεταξύ κουνουπιών και σπονδυλωτών, κυρίως χοίρους και πτηνά. Οι άνθρωποι είναι τυχαίοι ή ατελείς ξενιστές, διότι δεν αναπτύσσεται συνήθως αρκετά υψηλή ιαιμία ώστε να μολύνουν τα κουνούπια
- Η μετάδοση γίνεται κυρίως σε αγροτικές περιοχές συνήθως σε ορυζώνες και άρδευση με υπερπλήρωση. Σε μέρη της Ασίας αυτό συμβαίνει κοντά σε αστικά ή ημιαστικά κέντρα
- Ή μετάδοση είναι εποχιακή και κορυφώνεται το καλοκαίρι και το φθινόπωρο αλλά σε τροπικές και υποτροπικές περιοχές συμβαίνει όλο το χρόνο και κορυφώνεται την εποχή των βροχών

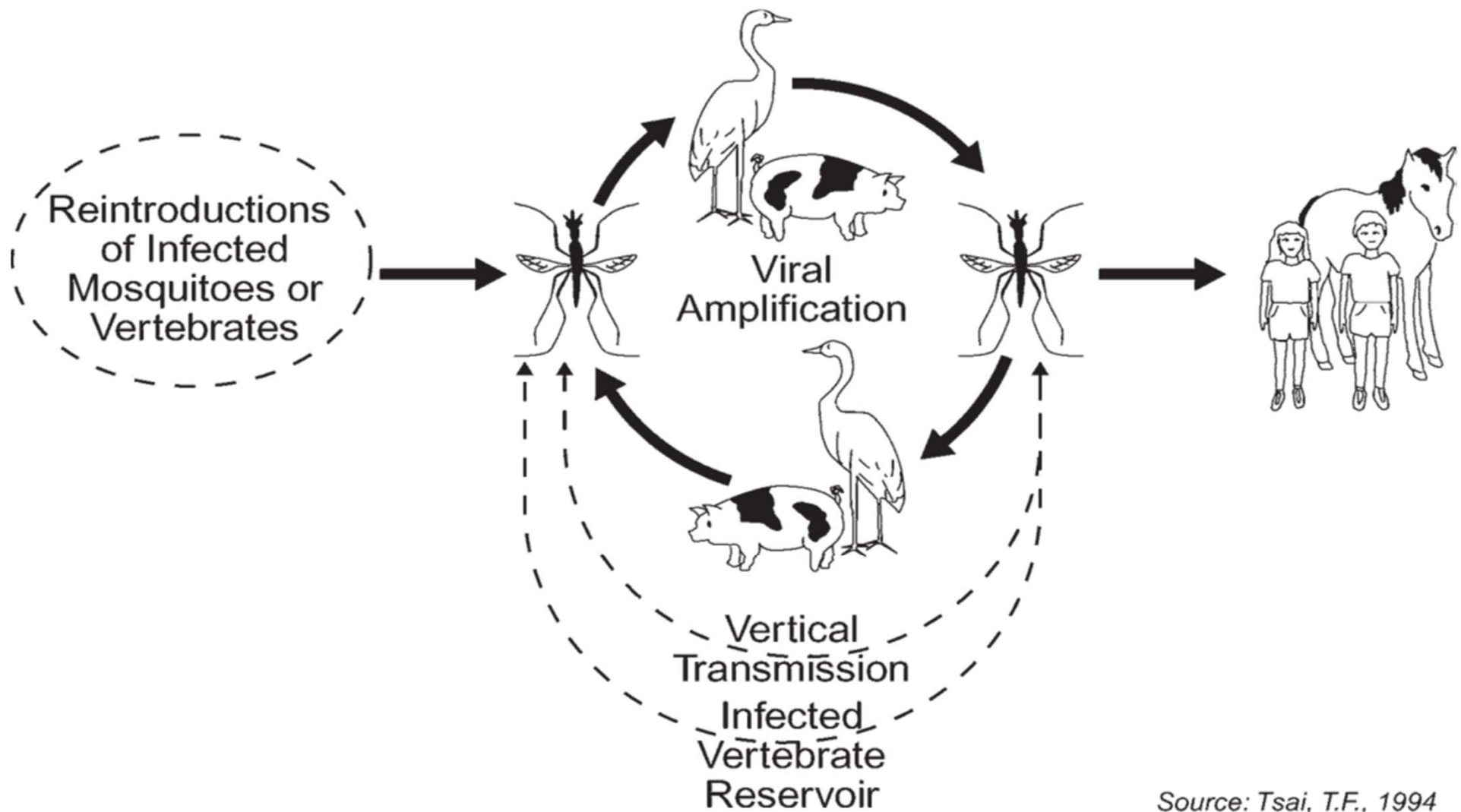
Γενικά στοιχεία

- 3 δις εκ άνθρωποι σε ενδημικές περιοχές
- 50.000 περιστατικά δηλώνονται στον ΠΟΥ
- 15.000 θάνατοι ανά έτος
- Περισσότερες λοιμώξεις υποκλινικές, 80% των ενηλίκων άν
- 1^η αιτία νευρολογικής νόσου μετά την μείωση της πολυομελίτιδας (65%)
- Παιδιά 2-10 συνήθως προσβάλλονται αλλά και μεγαλύτερες ηλικίες ειδικά σε περιοχές εξάπλωσης
- Επιδημίες σε Αυστραλία-Ωκεανία
- Παιδικός εμβολιασμός σε Κίνα, Κορέα και Ιαπωνία= τεράστια μείωση επίπτωσης

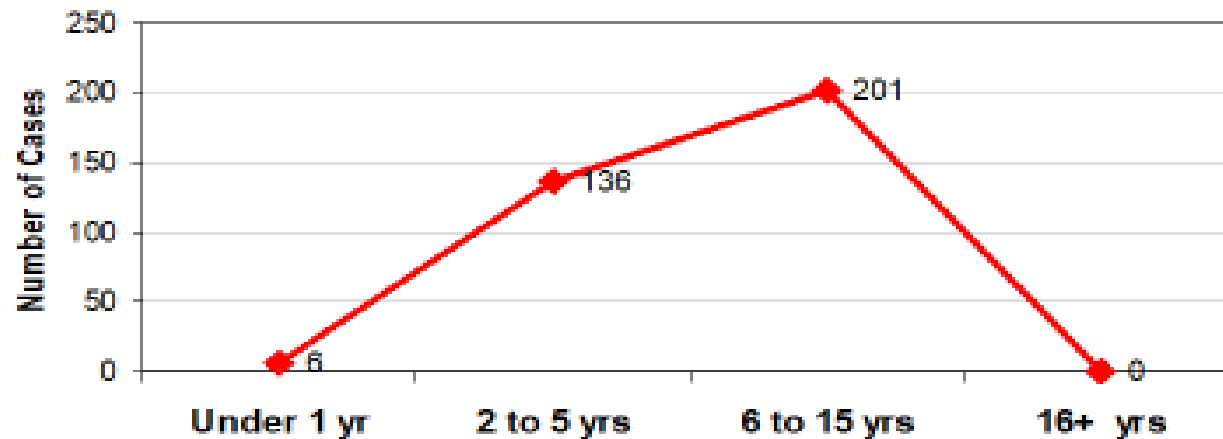


Clinical spectrum of JE disease





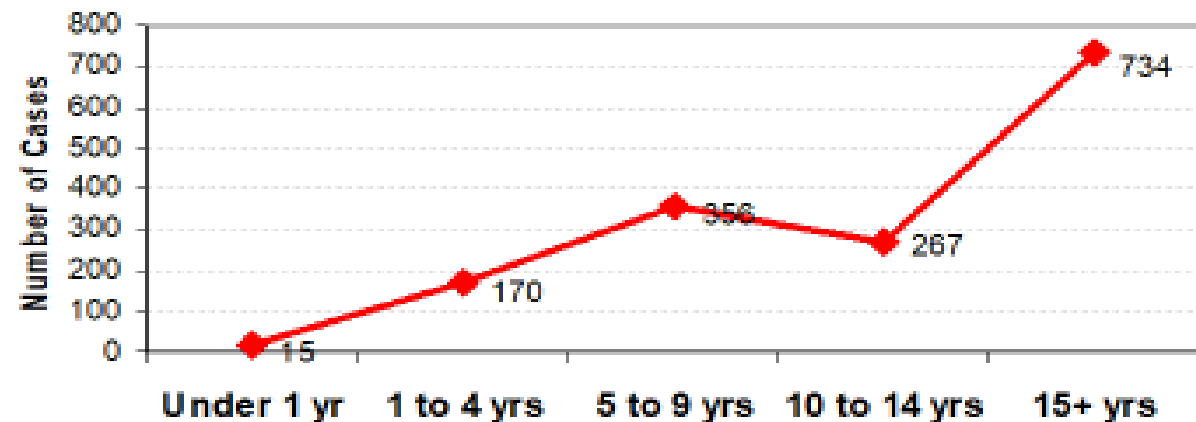
**Distribution of encephalitis cases by age group
Andhra Pradesh, India, 2000**



Data supplied by Government of Andhra Pradesh

**Different
patterns of
age
distribution
of cases**

**Distribution of encephalitis cases by age group
Nepal, 2004**

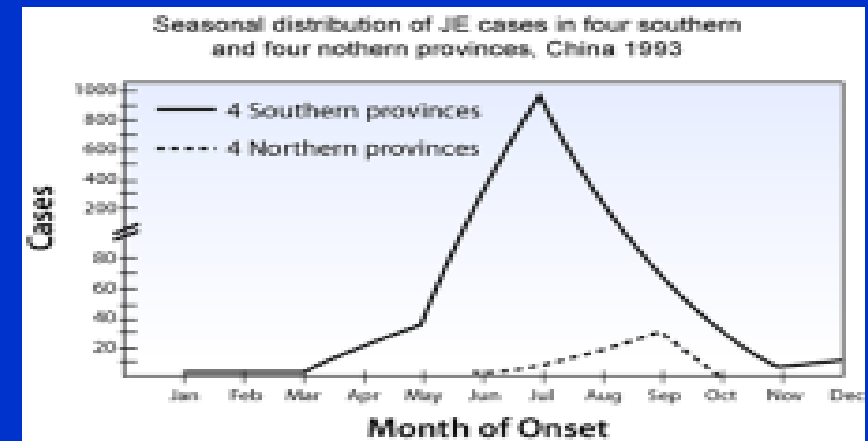


Data supplied by WHO, Nepal

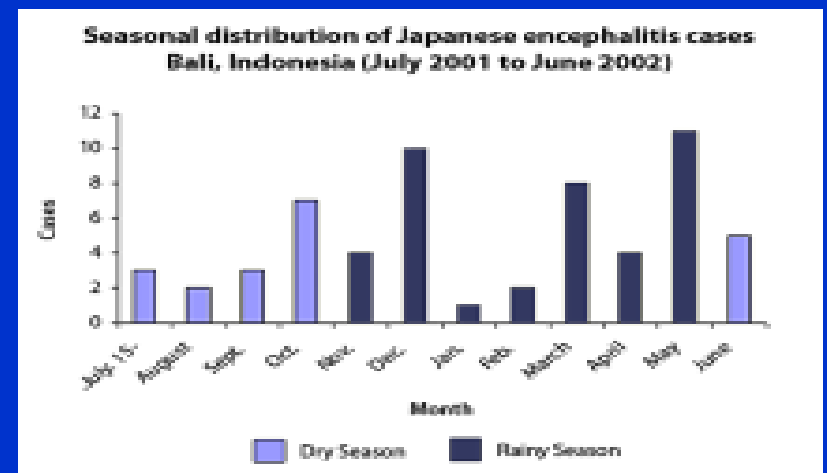
Two patterns of transmission of JE

JE may be spread:

1. Seasonal pattern, with a large increase in cases at a certain time of the year (e.g., southern China)



2. Year-round pattern (e.g., Bali, Indonesia)



Data supplied by International Vaccine Institute

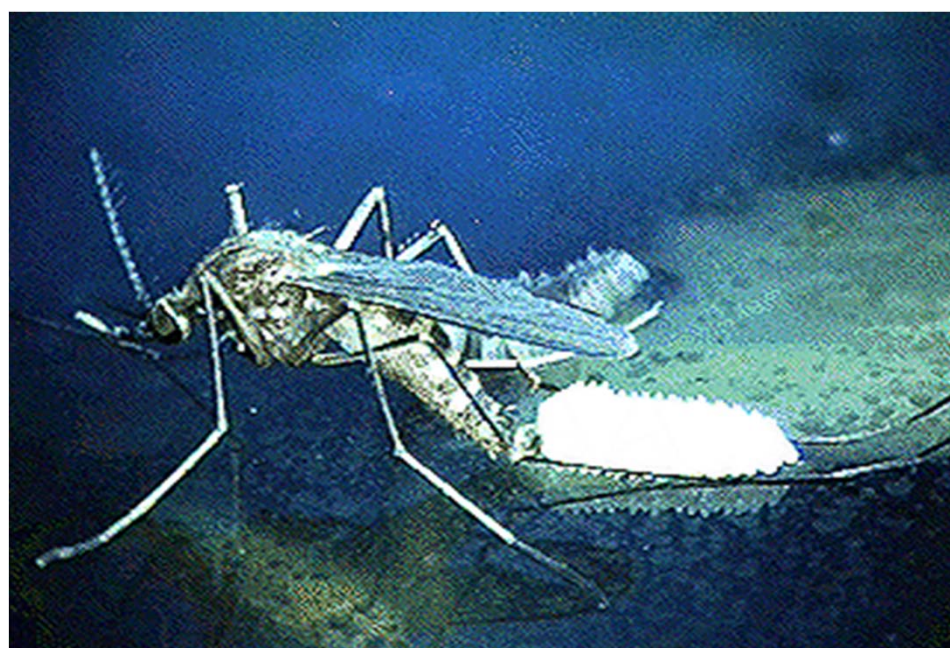


Figure 41.7: A 5-year-old boy with Japanese encephalitis.

Κλινική εικόνα JE

- Συμπτωματική νόσος <1%, 25-30% θνητότητα ακόμη και σε ΜΕΘ
- 30-75% επιζώντων με αναπηρία σωματική, νοητική, ψυχική
- Πυρετός υψηλός, αλλαγή επιπέδου συνείδησης (διαταραχές προσωπικότητας έως κώμα)
- Λήθαργος, κεφαλαλγία, κοιλιακό άλγος, έμετοι και σταδιακά πρόοδος σε διέγερση, delirium, κινητικές διαταραχές (παράλυση προσώπου, σπασμοί, ημι-πάρεση, εστιακή πάρεση, χαλαρή παράλυση, σπαστική παράλυση, αταξία, τρόμος, χορεαθέτωση, εξωπυραμιδικά, κώμα, αναπνευστική παράλυση, βελτίωση μετά από 1 εβδομάδα αλλά για κάποιους έως και 5 χρόνια
- Επιπλοκές: λοιμώξεις, έλκη πίεσης, αποβολή στο 1^ο ή 2^ο τρίμηνο κύησης

Εργαστηριακά ευρήματα & θεραπεία

- Λευκοκυττάρωση
- Υπονατριαιμία, αύξηση λευκοκυττάρων ΕΝΥ, φυσιολογικό λεύκωμα ή ελάχιστα αυξημένο, δ-κύματα σε ΗΕΓ (περιστασιακή παρουσία σπασμών), CT/MRI αναδεικνύει εγκεφαλικό οίδημα και παρουσία ανωμαλιών στο στέλεχος-παρεγκεφαλίδα και ΝΜ
- Χωρίς θεραπεία
- Διερευνούνται η χρήση της INF-α και ανοσοθεραπεία
- 3 δόσεις αδρανοποιημένου εμβολίου σε 4 εβδομάδες, 90% προστασία
- S/E: αγγειοοίδημα, ουρτικάρια και κάποιες αναφορές εγκεφαλομυελίτιδα
- Συνίσταται μόνον σε ταξιδιώτες με >1 μήνα παραμονή που θα επισκεφθούν αγροτικές περιοχές

Tick-borne encephalitis TBE

- CCE Central European Encephalitis
- RSSE Russian Spring-summer encephalitis (Eastern Russia, Korea, China, Japan and Powasan virus-N America)
- Μετάδοση μεταξύ κροτώνων και σπονδυλωτών και κάθετα στους απογόνους των κροτώνων
- Τυχαίες λοιμώξεις ανθρώπων, κυρίως 20-50 ετών από τον Απρίλιο-Νοέμβριο
- Στην Ευρώπη λοιμώξεις από μη παστεριωμένο γάλα από μολυσμένα ζώα (CEE)

Κλινικά χαρακτηριστικά

- Επώαση για έως 1 μήνα, 1:250 CEE είναι συμπτωματική και από αυτές 5-30% αναπτύσσουν νευρολογικά χαρακτηριστικά
- Διφασική ασθένεια με πρώιμα χαρακτηριστικά: πυρετός, κεφαλαλγία, κακουχία, έμετοι
- Συμπτώματα λύονται σε 1 εβδομάδα και όσοι αναπτύσσουν την 2^η φάση μετά από ύφεση 2-10 ημέρες, μετά από τις οποίες εμφανίζεται πυρετός, κεφαλαλγία και έμετοι εκ νέου
- Νευρολογικά συμπτώματα: άσηπτη μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, μυελίτιδα (παράλυση ώμου και άνω άκρων), δυσαυτονομία, ορθοκυστικές διαταραχές, 1% θνητότητα κυρίως σε ηλικιωμένους, 40% έχουν νευρολογικό υπόλειμμα (αταξία, ψυχολογικές διαταραχές)
- RSSE τείνει να είναι μονοφασική και πιο σοβαρή με σπασμούς, κώμα, συμμετοχή στελέχους και σοβαρές εγκεφαλικές βλάβες
- Powassan virus προκαλεί σοβαρή εγκεφαλίτιδα που μοιάζει με ερπητική εγκεφαλίτιδα
- Πρέπει να σκεφτόμαστε την νευρομπορελίωση ως διαφορική διάγνωση ή διότι μπορεί να υπάρχουν διπλές λοιμώξεις

Εργαστηριακά ευρήματα-Θεραπεία-Πρόληψη

- Πρώιμα λευκοπενία
- Όψιμα λευκοκυττάρωση
- Μικρού βαθμού λευκοκυττάρωση ΕΝΥ
- Χορήγηση ειδικής ανοσοσφαιρίνης χωρίς επιτυχία
- Κορτικοειδή επιδρούν στον πυρετό αλλά παρατείνουν την νοσηλεία
- Υπάρχουν αδρανοποιημένα εμβόλια που χρησιμοποιούνται σε περιοχές σε κίνδυνο
- Τοπικός έλεγχος με εντομοκτόνα χρήσιμος σε μικρές εκτάσεις αλλά όχι για μεγάλες περιοχές

Διάγνωση Flaviviruses

- Απομόνωση ιού-σπάνια έχει θέση σε νευροτρόπους ιούς
- Απομόνωση από το αίμα μόνον την 1^η εβδομάδα πριν την έναρξη νευρολογικών συμπτωμάτων
- Απομόνωση από το ENY είναι δυνατή σε πρώιμη νόσο και μπορεί να απομονωθεί από ιστούς (εγκέφαλος, σπλήνας)
- PCR στην οξεία φάση μπορεί να ανιχνεύσει την ιαιμία και να θέσει την διάγνωση
- Ορολογικές εξετάσεις αίματος και ENY είναι τα βασικά μέσα διάγνωσης. ELISA για IgM είναι θετική σε αίμα ή ENY σε 10 ημέρες σε σχεδόν όλες τις εγκεφαλίτιδες από *Flaviviruses*
- Οι εξετάσεις παραμένουν θετικές για μήνες και σε περιοχές όπου αρκετοί *flaviviruses* κυκλοφορούν είναι δύσκολο να ξεχωρίσουν οι οξείες από τις παλαιότερες λοιμώξεις

Syndromic Approach to Arboviral Diagnostics for Global Travelers as a Basis for Infectious Disease Surveillance

Natalie B. Cleton^{1,2*}, Chantal B. E. M. Reusken¹, Jiri F. P. Wagenaar¹, Elske E. van der Vaart³, Johan Reimerink², Annemiek A. van der Eijk¹, Marion P. G. Koopmans^{1,2}

1 Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands, **2** National Institute for Public Health and Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands, **3** University of Reading, Reading, Berkshire, United Kingdom

* n.cleton@erasmusmc.nl

PLOS Neglected Tropical Diseases | DOI:10.1371/journal.pntd.0004073 September 15, 2015

Author Summary

Physicians attending travelers with particular symptoms often neglect those infections that are transmitted by arthropods like ticks and mosquitoes (arboviruses) or don't test for the appropriate arboviruses. This is because arboviruses cause symptoms that are similar to more common infections and because there is a geographical overlap in the arbovirus infections that people have a large chance of being infected with. We compared the amount of times that Dutch physicians had patients tested for arboviral infections with the likelihood that Dutch travelers would be exposed to particular arboviruses. Whereas research and diagnostics generally focus on only one virus, our study was uniquely comprehensive and systematic in that it analyzed multiple viruses simultaneously on the basis of a unique national database. The research shows that the current viruses travelers are tested for is incomplete and likely many more people carry these kinds of diseases than are diagnosed. As these diseases pose potential public health threats, physicians should be more aware of the diseases that travelers could be infected with, and protocols are needed regarding what infectious diseases physicians should check for when patients present with particular symptoms.

Background

Arboviruses have overlapping geographical distributions and can cause symptoms that coincide with more common infections. Therefore, arbovirus infections are often neglected by travel diagnostics. Here, we assessed the potential of syndrome-based approaches for diagnosis and surveillance of neglected arboviral diseases in returning travelers.

Method

To map the patients high at risk of missed clinical arboviral infections we compared the quantity of all arboviral diagnostic requests by physicians in the Netherlands, from 2009 through 2013, with a literature-based assessment of the travelers' likely exposure to an arbovirus.

Results

2153 patients, with travel and clinical history were evaluated. The diagnostic assay for dengue virus (DENV) was the most commonly requested (86%). Of travelers returning from Southeast Asia with symptoms compatible with chikungunya virus (CHIKV), only 55% were tested. For travelers in Europe, arbovirus diagnostics were rarely requested. Over all, diagnostics for most arboviruses were requested only on severe clinical presentation.

Conclusion

Travel destination and syndrome were used inconsistently for triage of diagnostics, likely resulting in vast under-diagnosis of arboviral infections of public health significance. This study shows the need for more awareness among physicians and standardization of syndromic diagnostic algorithms.

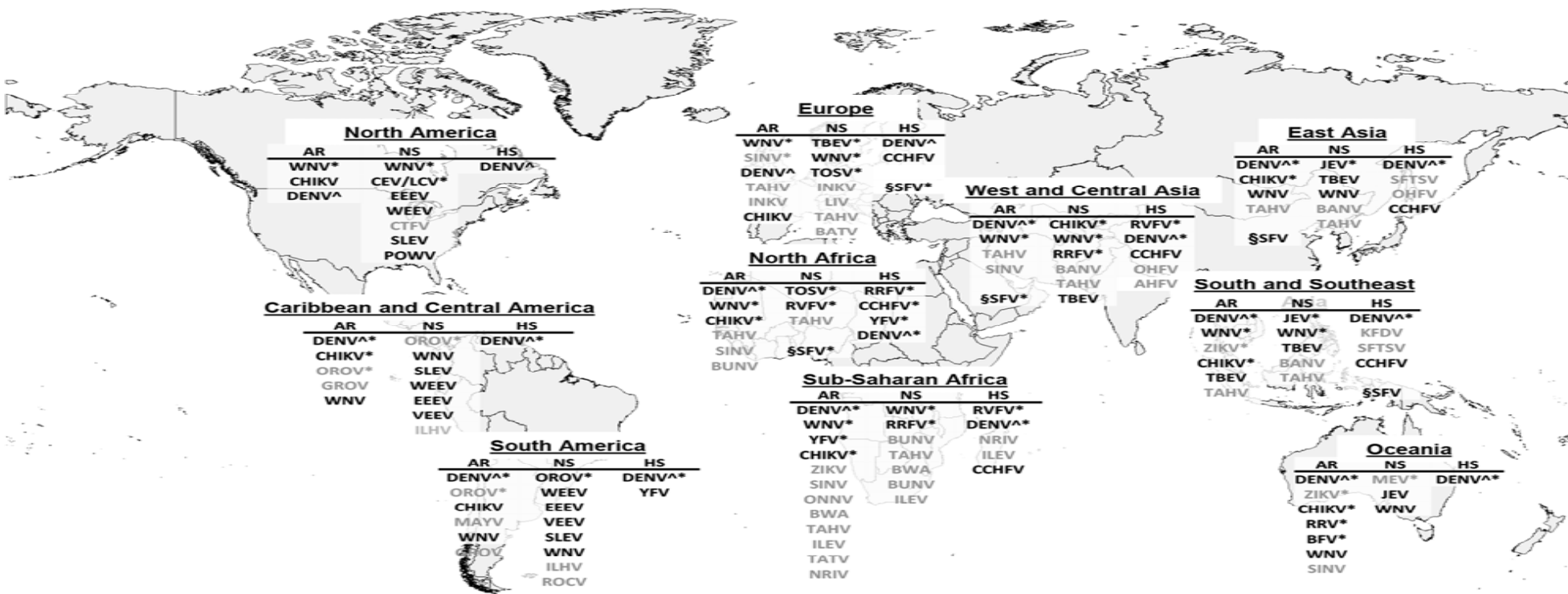


Fig 1. Geographical distribution of medically important arboviruses that cause febrile disease in humans. All arboviruses cause febrile symptoms, but symptoms more specific to certain viruses are represented in three columns: 1) Arthralgia-Rash (AR); 2) Neurological symptoms (NS), and 3) Hemorrhagic symptoms (HS). Arboviruses not known to cause more than febrile symptoms are preceded with a §-sign. Arboviruses more likely to be diagnosed in travelers are followed by *. DENV^ is a serocomplex encompassing multiple dengue viruses that can cause similar clinical disease in humans. For viruses in gray type, diagnostics are unavailable in the Netherlands but in most cases can be tested through the European Network for Imported Viral Diseases (ENVID). Geographical regions based on UN definitions of world regions. EU, Sub-Saharan Africa and South & Southeast Asia regions are grouped in these representations for visual clarity but are subdivided according to UN definitions as can be seen in Figs 3–6. AR = arthralgia-rash; NS = neurological symptoms; HS = hemorrhagic symptoms; AKHV = Alkhurma hemorrhagic fever virus; BANV = Banna virus; BFV = Barmah Forest virus; BWAV = Bwamba virus; BUNV = Bunyamwera virus; CEV = California encephalitis virus; CHIKV = Chikungunya virus; CTFV = Colorado tick fever virus; CCHFV = Crimean-Congo hemorrhagic fever; DENV = Dengue virus; EEEV = Eastern equine encephalitis virus; GROV = Guaroa virus; ILEV = Ilesha virus; ILHV = Ilheus virus; JEV = Japanese encephalitis virus; KFDV = Kyasanur Forest disease virus; LCV = La cross virus; LIV = Louping Ill virus; MAYV = Mayaro virus; MURV = Murray Valley virus; NRIV = Ngari virus; OHFV = Omsk hemorrhagic fever virus; ONNV = O’Nyong Nyong virus; OROV = Oropouche virus; RVFV = Rift Valley fever virus; ROCV = Rocio virus; RRV = Ross river virus; SFV = Sandfly fever (Naples / Sicilian / other); SFTSV = Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus; SINV = Sindbis virus; SLEV = St. Louis encephalitis virus; TAHV = Tahyna virus; TATV = Tataguine virus; TBEV = Tick-borne encephalitis virus; TOSV = Toscana virus; VEEV = Venezuelan equine encephalitis virus; WEEV = Western equine encephalitis virus; WNV = West Nile virus; YFV = Yellow fever virus; ZIKV = Zika virus.

Table 1. Clinical manifestations classified per syndrome used for search in diagnostic database. Search was based on approximation of listed terms in multiple languages.

Syndrome	Respiratory	Enteric	Febrile	Neurological	Skin	Rheumatic	Hemorrhagic
Symptoms	Throat ache	Diarrhea	Fever	Glasgow coma scale	Rash	Rheumatic pain	Secondary/ primary hemostasis
	Coughing	Vomiting	Pyrexia	Coma	Exanthema	Joint pain	Hematemesis
	Wheezing	Dehydration	Febrile	Reduced responsiveness	Spots	Arthralgia	Hemoptysis
	Hoarseness	Nausea	Temperature	Epileptic symptoms	Erythema	Arthritis	Melena
	Nasal / ocular discharge	Gastroenteritis	Malaise	Encephalitis	Maculopuritis	Vasculitis	Hemorrhagic diatheses
	Bronchitis	Abdominal pain	Flu-like symptoms	Meningitis			Thrombocytopenia
	Pneumonia			Myelitis			Petechial
	Rhinitis			Ataxia			Ecchymosis
	Hypoxia			Paresis			Anemia
	Dyspnea			Flaccid paralysis			DIC (diffuse intra-vascular coagulation)
	Apnea			Neurological symptoms			Reduced clotting
	Pleural effusion			Neurological dysfunction			Reduced platelet count
	Chest congestion			Neurological disease			
	Earache			Polyradiculitis			
	Otalgia						
	Sinusitis						
	Epiglottitis						

Table 2. Adjusted odds ratios of statistically significant predictive syndromes for a positive test outcome. The test is stated in column 1, with corresponding variables in column 2. Variables were adjusted for age, sex, travel region, and diagnostic laboratory.

Dependent variable	Independent Variable	Adjusted Odds ratio	95% CI	P-value
DENV-positive versus negative test outcome (based on 1843 patients with DENV-diagnostic tests performed)	Febrile symptoms	2.0	1.2–3.0	<0.01
	Rash	1.9	1.3–2.5	<0.01
	Arthralgia-arthritis	0.5	0.3–0.8	<0.01
	Hemorrhagic symptoms	2.8	1.8–4.5	<0.01
	Neurological symptoms	0.7	0.2–1.9	0.4
	Respiratory symptoms	0.5	0.3–0.8	<0.01
	Enteric symptoms	0.8	0.5–1.1	0.1
CHIKV-positive versus negative test outcome (based on 736 patients with CHIKV-diagnostic tests performed)	Febrile symptoms	1.5	0.7–3.2	0.3
	Rash	4.0	2.2–7.1	<0.01
	Arthralgia-arthritis	2.9	1.7–5.2	<0.01
	Hemorrhagic symptoms	0.4	0.1–3.4	0.4
	Neurological symptoms	0.7	0.1–6.2	0.7
	Respiratory symptoms	0.3	0.1–1.1	0.1
	Enteric symptoms	0.4	0.1–1.1	0.1

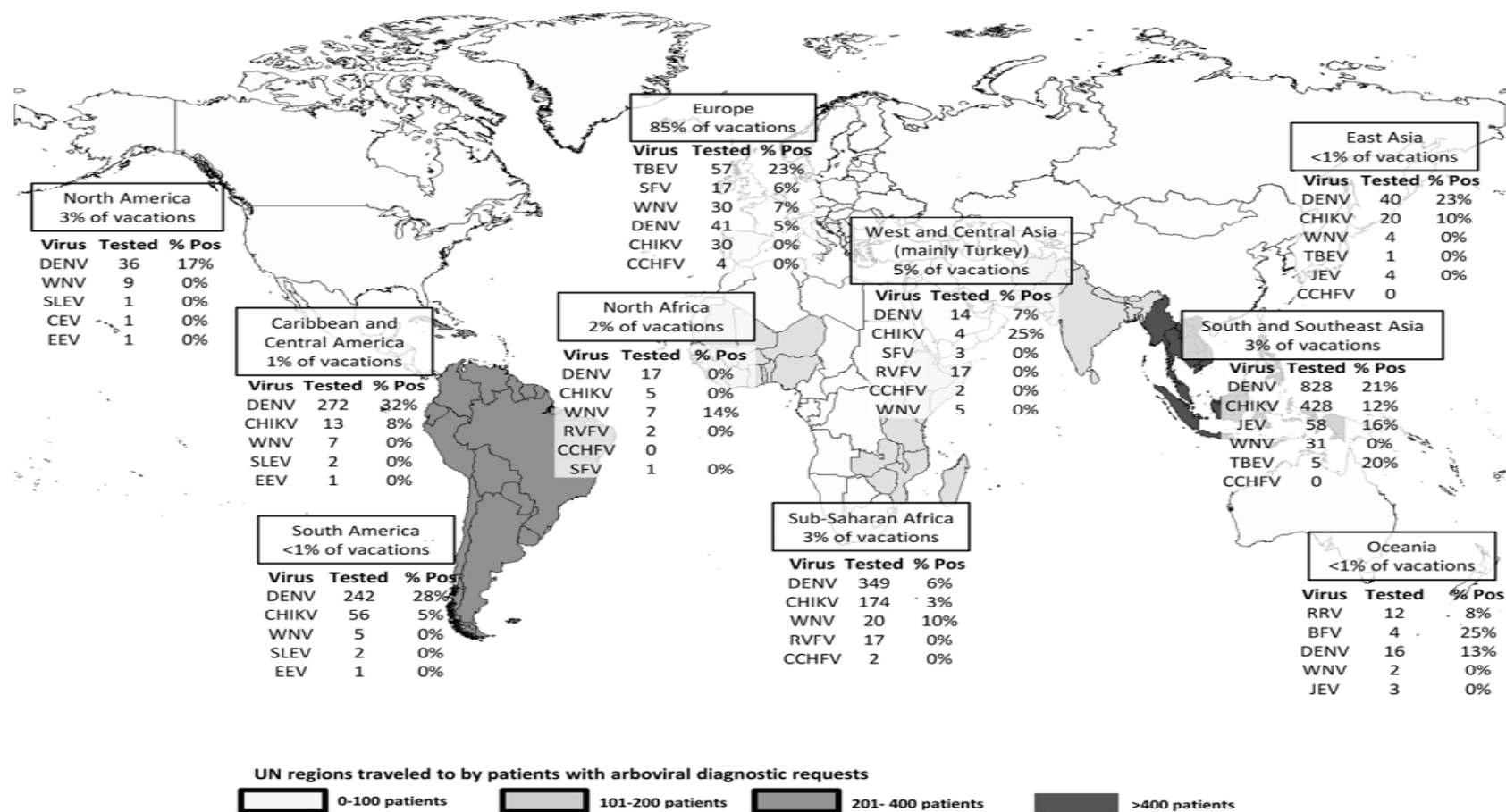


Fig 2. Geographical depiction of the number of diagnostic tests requested after travel to each region (see gray shading and tables) from 2009 to 2013. Boxes show number and percentage of all vacations booked from the Netherlands to each region in 2011.

doi:10.1371/journal.pntd.0004073.g002

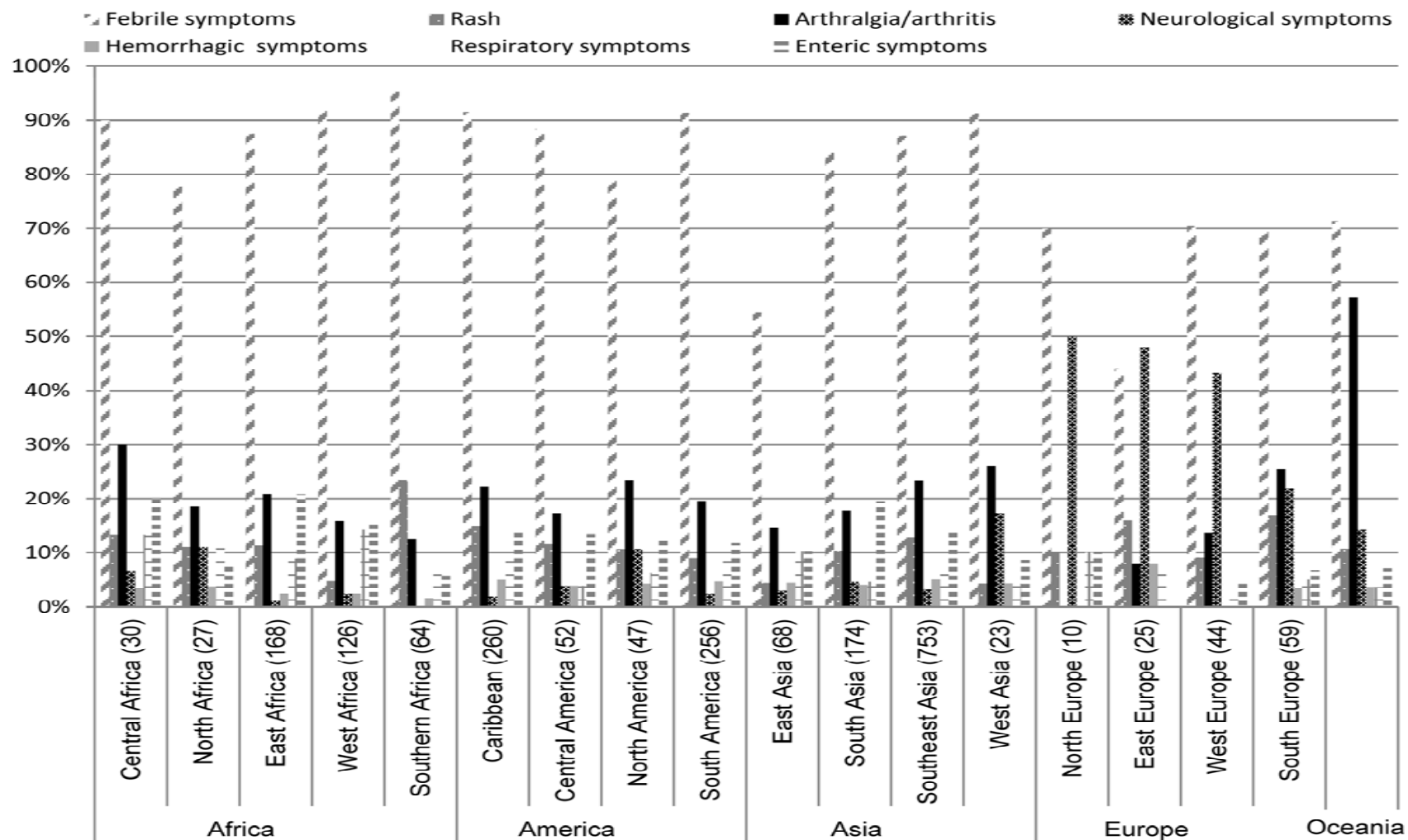


Fig 3. Percentage of patients (left axis) with arbovirus diagnostic requests presenting with symptoms by travel destination (horizontal axis). The number of patients per group is shown in parentheses on the horizontal axis (based on 2153 patients with both travel and clinical history).

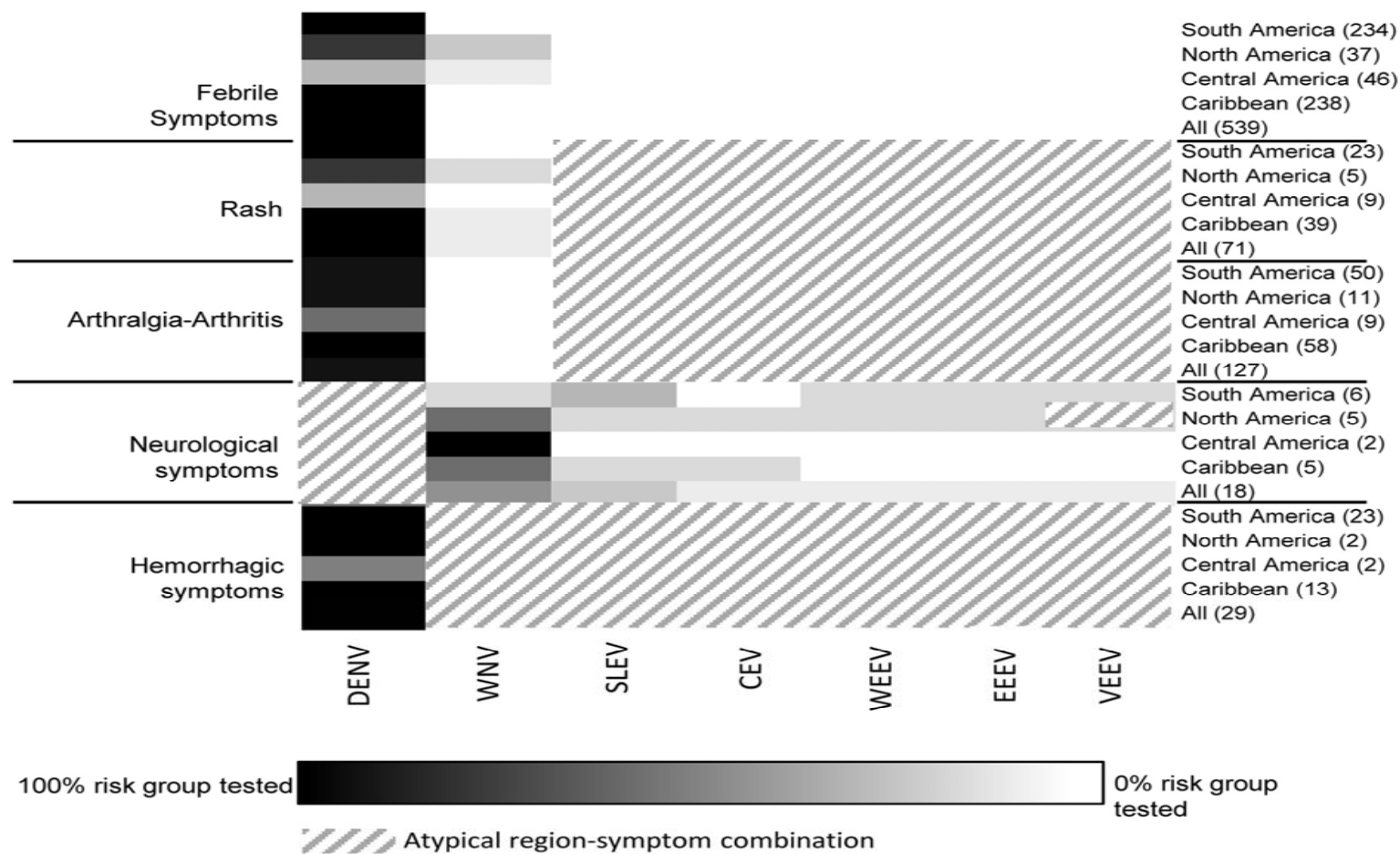
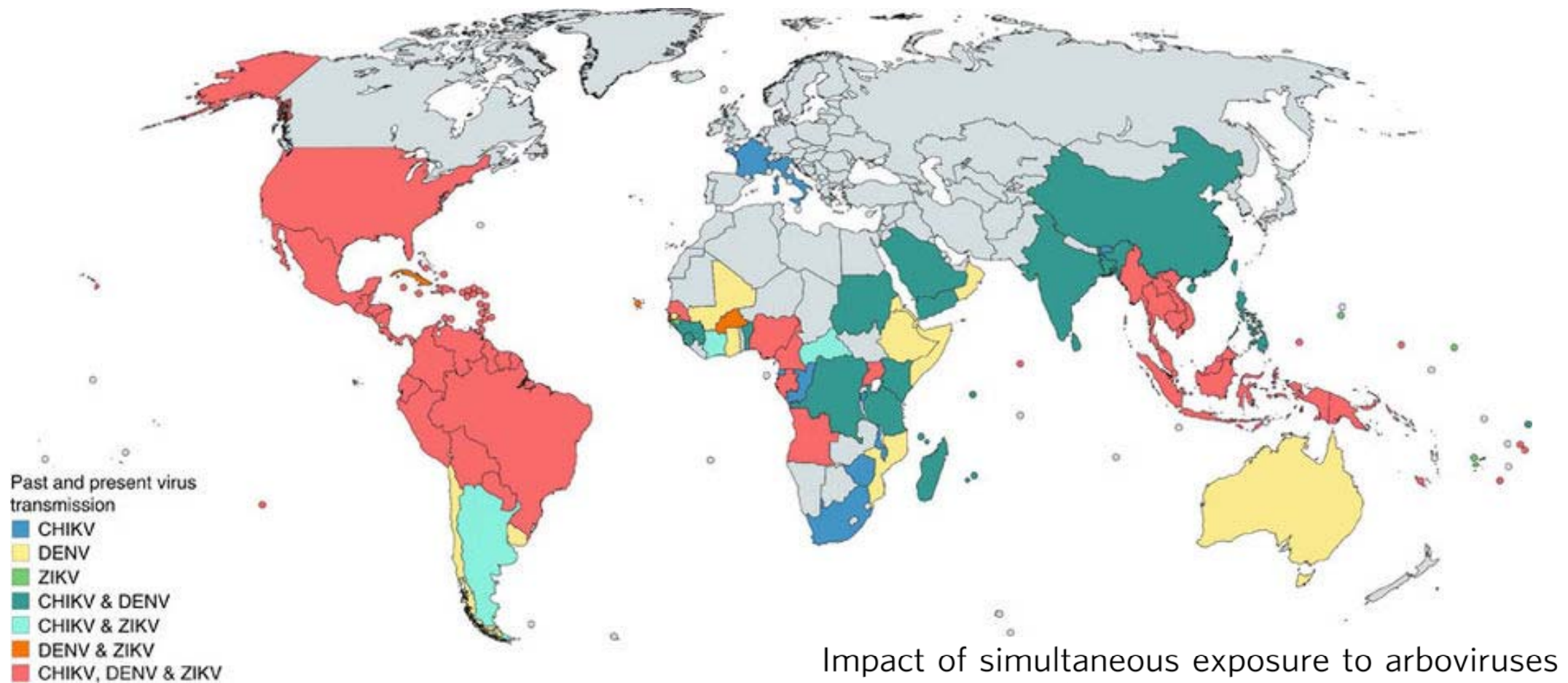


Fig 6. Heatmap showing percentage of patients with a travel history to Americas, divided by region (right axis) and recorded symptoms (left axis), who were tested for each arbovirus (horizontal axes) posing a risk on that continent (see Fig 1). The number of patients in each region-symptom combination follows each region in parentheses, far right. Groups in which a 100% of patients with a specific region-symptom combination were tested are depicted as black, with a sliding scale to white for groups in which 0% of patients were tested. Region-symptom combinations that are atypical for a certain arbovirus are depicted as diagonal lines.



Impact of simultaneous exposure to arboviruses on infection and transmission by *Aedes aegypti* mosquitoes

Claudia Rückert¹, James Weger-Lucarelli¹, Selene M. Garcia-Luna¹, Michael C. Young¹, Alex D. Byas¹, Reyes A. Murrieta¹, Joseph R. Fauver¹ & Gregory D. Ebel¹

NATURE COMMUNICATIONS | DOI: 10.1038/ncomms15412

This map depicts countries with past or current autochthonous transmission of CHIKV, DENV and ZIKV. It was generated using the free online tool <https://mapchart.net/detworld.html> and is based on data provided by the CDC, PAHO, WHO, the National Institute for Communicable Disease (NICD-NHLS), as well as a review of literature^{43,44,45,46,47,48}. Other countries are also at risk and may have had unreported cases.