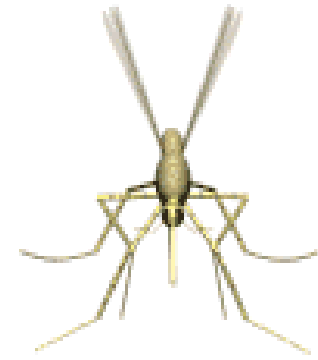


ΕΛΟΝΟΣΙΑ

ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗ



Ελονοσία

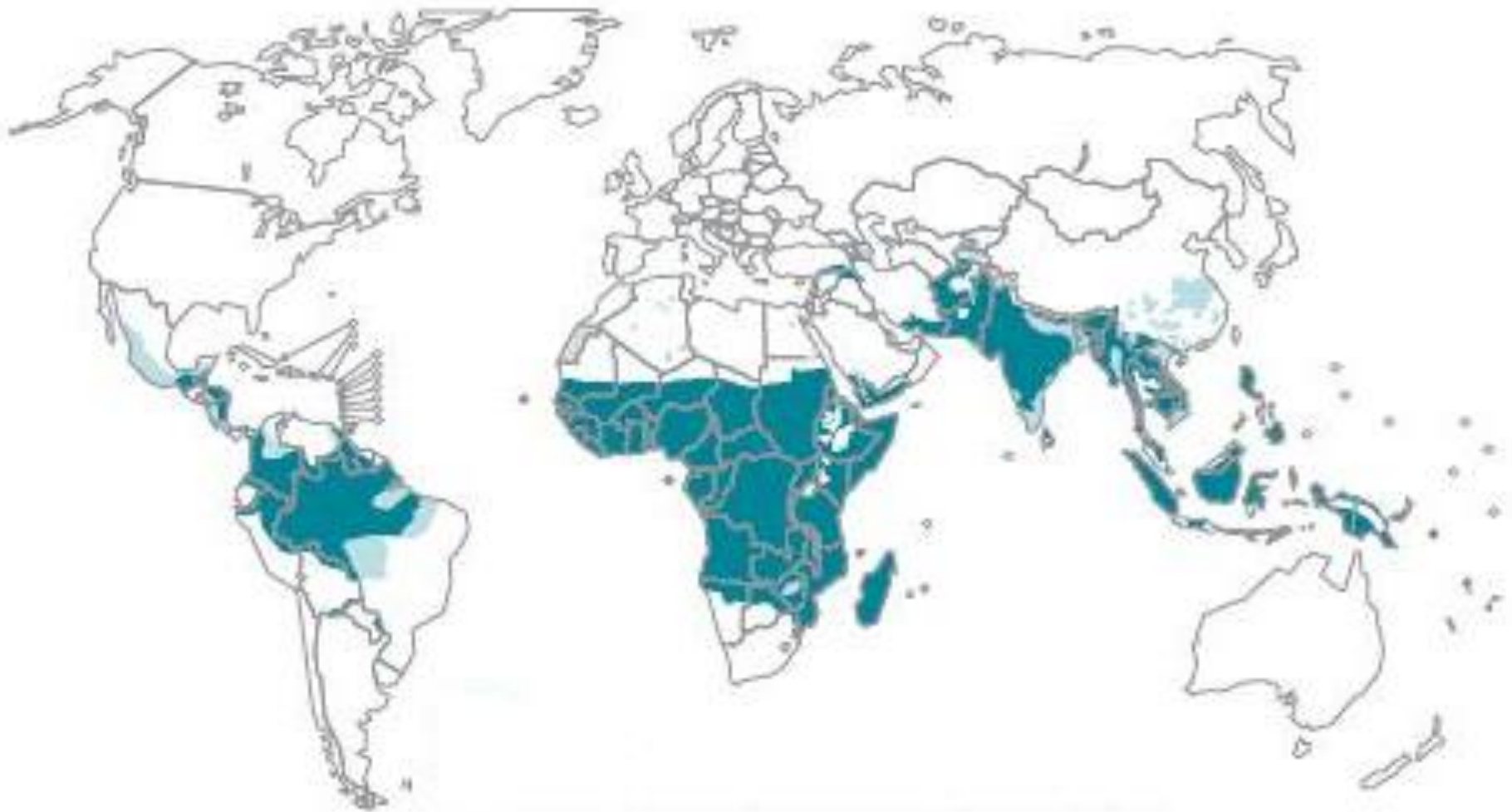


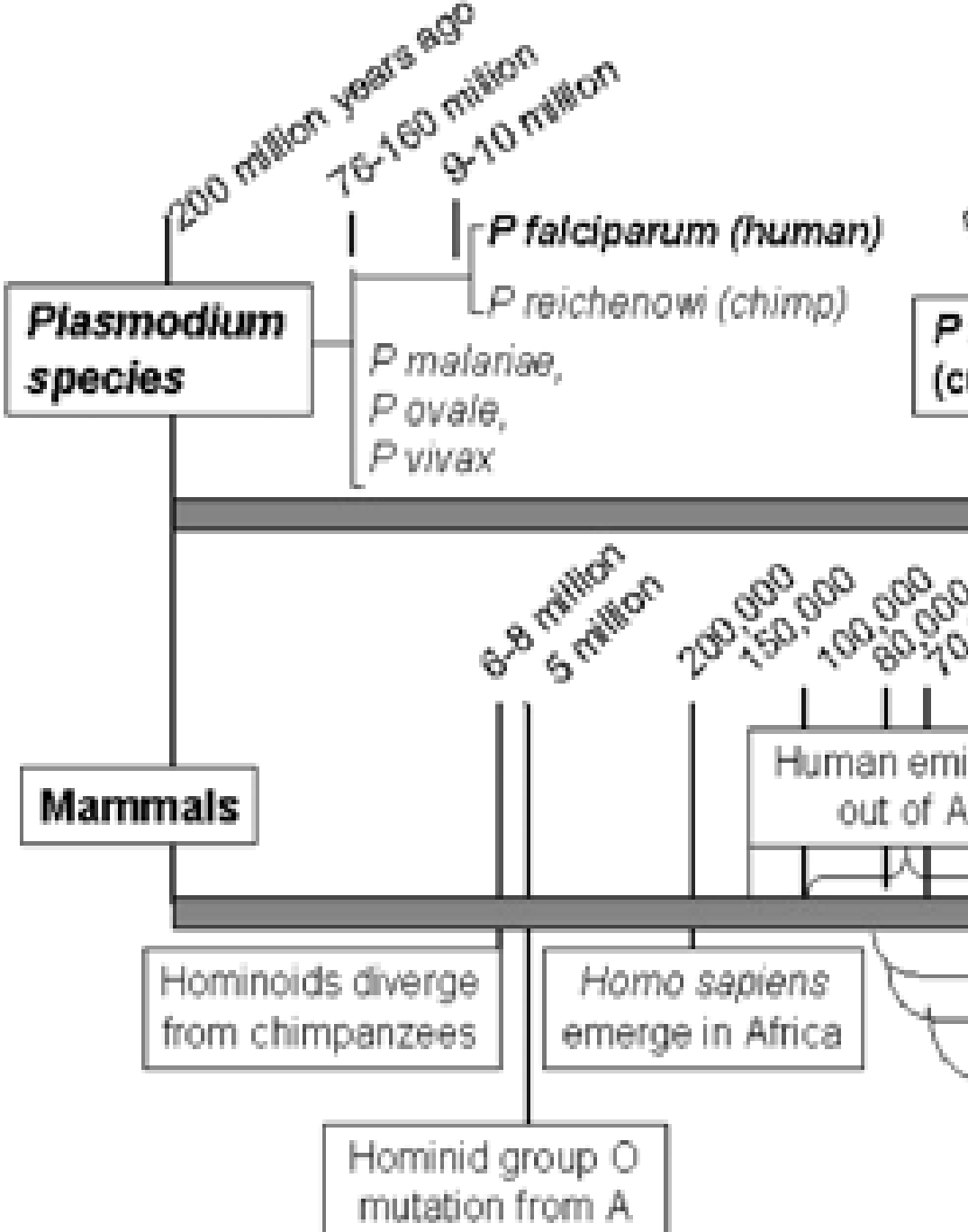
ΕΛΟΝΟΣΙΑ



- 1.5 – 2.7 εκατομ θάνατοι ετησίως
- 300 – 500 εκατομ. άνθρωποι μολυσμένοι
- Κάθε 30'' ένα παιδί πεθαίνει από ελονοσία

Ενδημικές περιοχές 2011



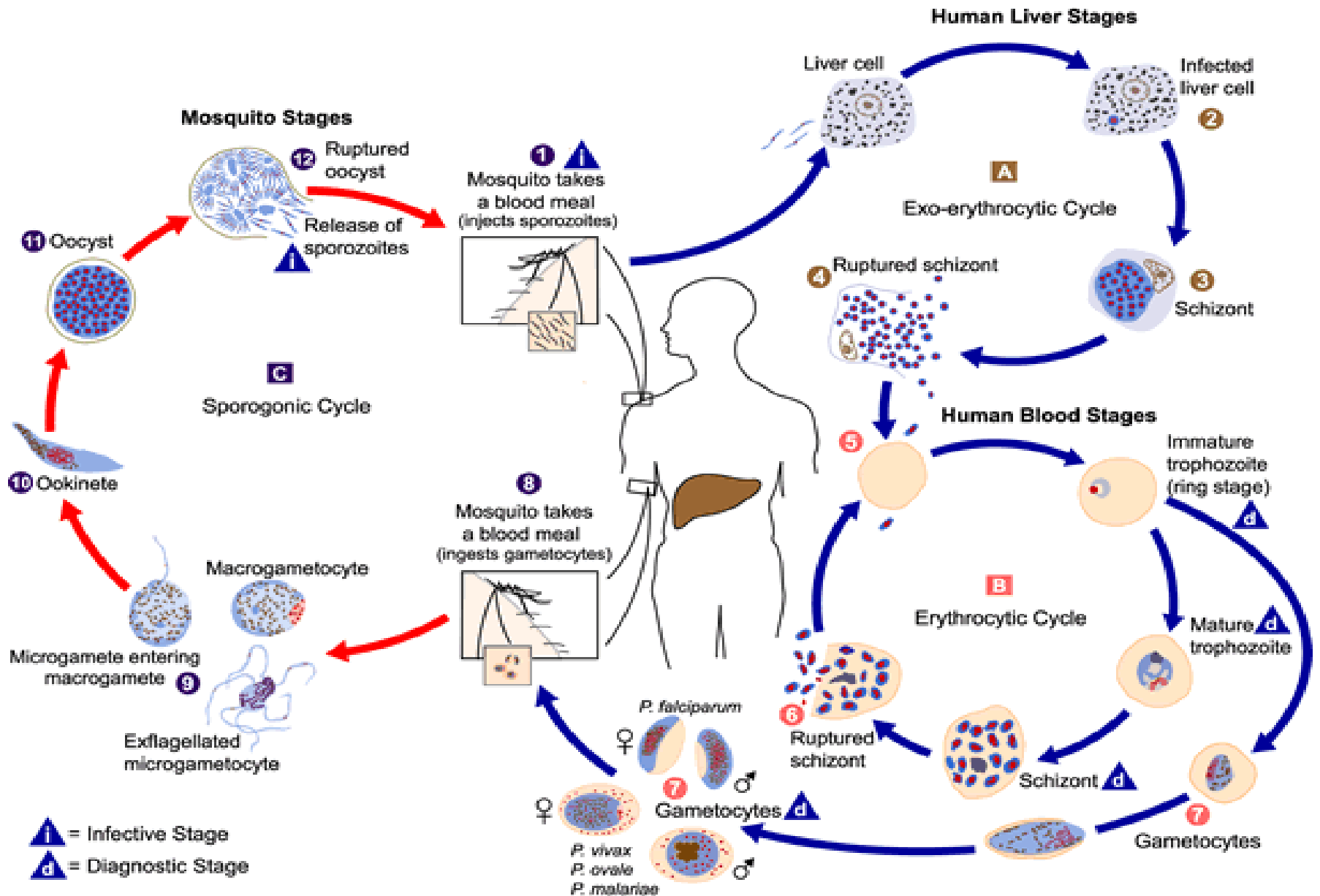


Hb E
 Membranopathies

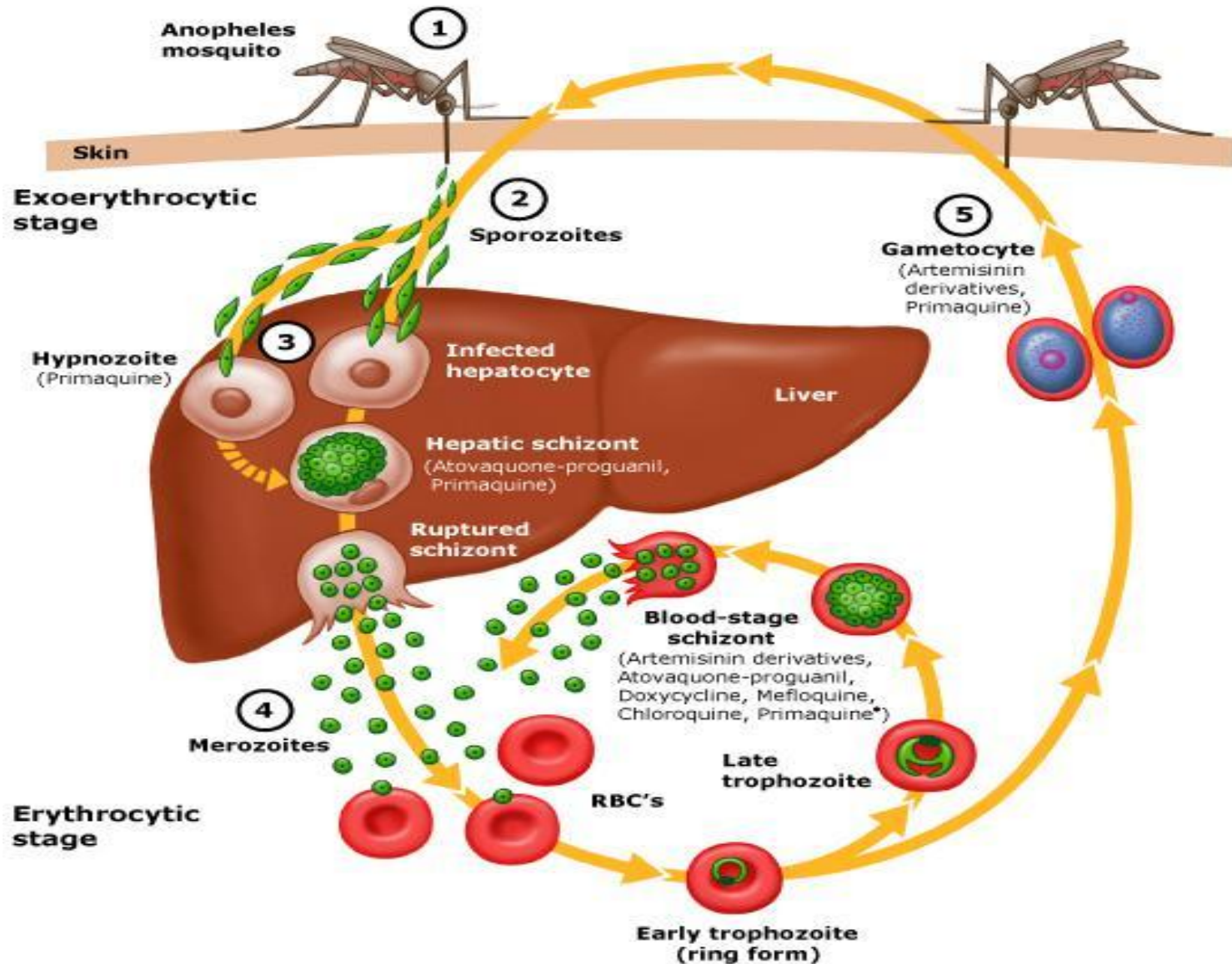
Μικροοργανισμός

- The genus *Plasmodium* contains 172 species
 - 5 species μολύνουν ανθρώπους
 - *Plasmodium falciparum*
 - *Plasmodium malariae*
 - *Plasmodium ovale*
 - *Plasmodium vivax*
 - *Plasmodium knowlessii*
- Θηλυκά *Anopheles* κουνούπια
 - Κύριος ρόλος για μετάδοση

Κύκλος ζωής του παρασίτου



Κύκλος ζωής του παρασίτου



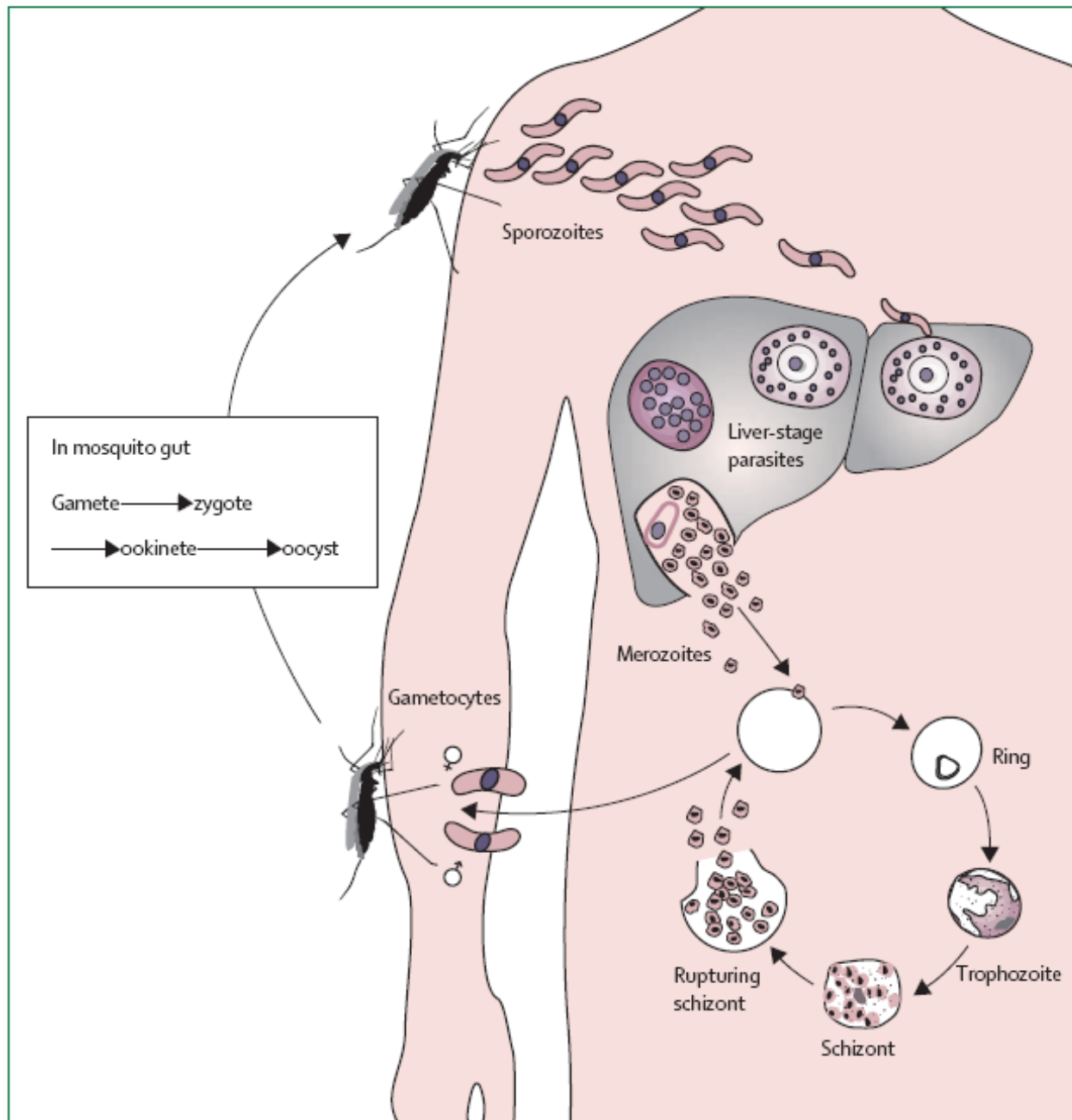


Figure 1: Life cycle of the malaria parasite

Adapted from Good MF. Vaccine-induced immunity to malaria parasites and the need for novel strategies.

Trends Parasitol 2005; **21**: 29–34.

ΜΕΤΑΔΟΣΗ

- Φυσική οδός με μολυσμένα *Anopheles*
- Μεταγγίσεις αίματος
- Συγγενής
- Μεταμόσχευση οργάνων

Είδος	Επώαση	Υποτροπές	Υπνοζωίτ.	Διάρκεια
<i>P. falciparum</i>	7-15 d	0	0	< 1 έτος
<i>P. vivax</i>	15 d	+	+	2-3 έτη
<i>P. ovale</i>	15 d	+	+	2-5 έτη
<i>P. malariae</i>	21 d	0	0	20 έτη

Κλινική εικόνα

- Απότομη εισβολή
 - κακουχία, καταβολή, μυαλγίες, ανορεξία & πυρετό
 - 1/3 επιχείλιος έρπης
- Ο πυρετός αρχικά ακανόνιστος μετά διαλείπον
 - τέλος 1^{ης} εβδομάδας
- περιοδικότητα 48 (τριταίος) ή 72 (τεταρταίος) hr
 - στα μεσοδιαστήματα καλή κατάσταση

Κλινική εικόνα

- 1^η φάση εισβολής,
 - έντονο ρίγος με αγγειοσύσπαση, ψυχρό χήναιο δέρμα, ταχεία \uparrow της θερμοκρασίας 40° C & 15 λεπτά - 1 ώρα
- 2^η φάση της ακμής του πυρετού
 - σταθερή Θ , αγγειοσύσπαση \Rightarrow αγγειοδιαστολή
 - έξαψη προσώπου, κεφαλαλγία, υπερδυναμική κυκλοφορία, συχνά παραλήρημα, 4 - 8 ώρες.
- Φάση της λύσεως του πυρετού,
 - υποχωρεί εντός \sim 2 περίπου ωρών με έντονες εφιδρώσεις

Κλινική εικόνα

- *P. falciparum*
 - Ατυπίες στο πυρετικό κύμα, τριταίος πυρετός
- *P. vivax* και από *P. ovale*
 - τριταίος πυρετός
- *P. malariae*
 - τεταρταίος πυρετός

Κλινική εικόνα

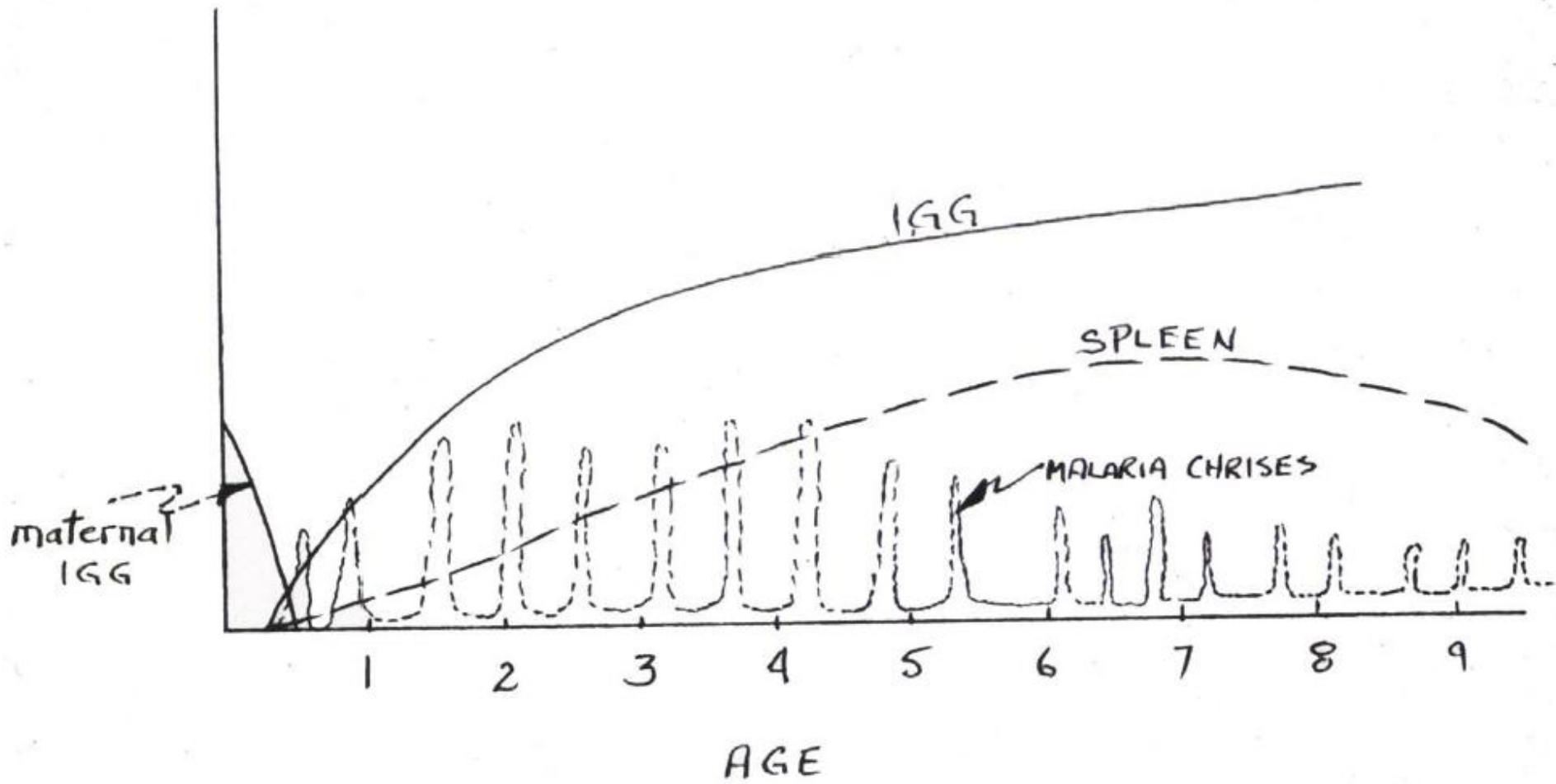
- *P knowlesi*
 - βαρύτερη νόσος από *P. malariae*
 - πυρετός αμφημερινός,
 - ↑ παρασιταιμία
 - βαρεία νόσο
 - νεφρική και η ηπατική προσβολή
 - θάνατοι
 - ΔΔ με PCR

Κλινική εικόνα

- Σπληνομεγαλία
 - που συνήθως υπάρχει από την αρχή της νόσου
- Ηπατομεγαλία
- Αναιμία

Κλινική εικόνα





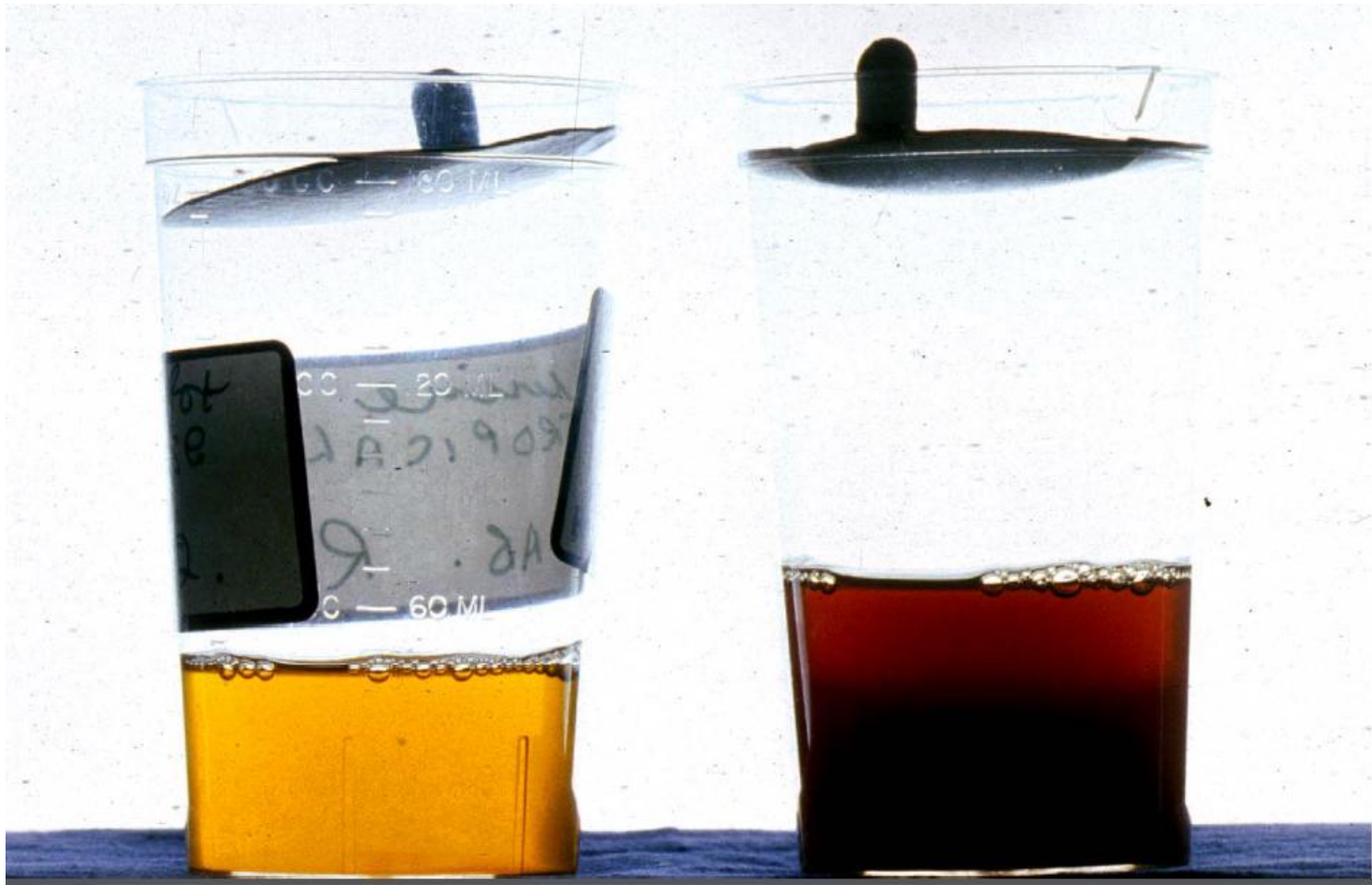
Κλινική εικόνα

- Σοβαρή μορφή *P. falciparum*
 - Εγκεφαλική μορφή
 - υπερπυρεξία που υποδύεται θερμοπληξία
 - κεφαλαλγία, υπνηλία, Δ της συνειδήσεως, κώμα
 - σπασμούς, μηνιγγισμό, \uparrow τενοντίων
 - αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς στο 15%
 - ευθύνεται για το 80% των θανάτων της ελονοσίας

Κλινική εικόνα

- Σοβαρή μορφή *P. falciparum*
 - Διάρροια
 - Οξεία ηπατίτιδα
 - ARDS
 - Γαλακτική οξέωση, υπογλυκαιμία
 - Shock, Νεφρική ανεπάρκεια, αιμοσφαινουρία
 - Ικτερώδης αιμοσφαινουρικός πυρετός

Blackwater fever



Διάγνωση

Επείγουσες ενέργειες – όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν:

- ✚ Εξέταση παχιάς και λεπτής σταγόνας και ταχύς αντιγονικός έλεγχος. Ταχεία αποστολή σε εργαστήριο και αίτημα για αποτελέσματα εντός μιας ώρας
- ✚ Πλήρης αιματολογικός έλεγχος (FBC) για θρομβοκυτταροπενία, ουρία και ηλεκτρολύτες, ηπατικούς δείκτες και γλυκόζη αίματος
- ✚ Καλλιέργεια αίματος για τυφοειδή και/ ή άλλη βακτηριαιμία
- ✚ Εξέταση ούρων (για αιματουρία) και καλλιέργεια. Εάν ο ασθενής έχει διάρροια, στέλνουμε δείγμα κοπράνων για μικροσκοπικό έλεγχο και καλλιέργεια
- ✚ Ακτινογραφία θώρακος για να αποκλειστεί η πνευμονία της κοινότητας

Διάγνωση

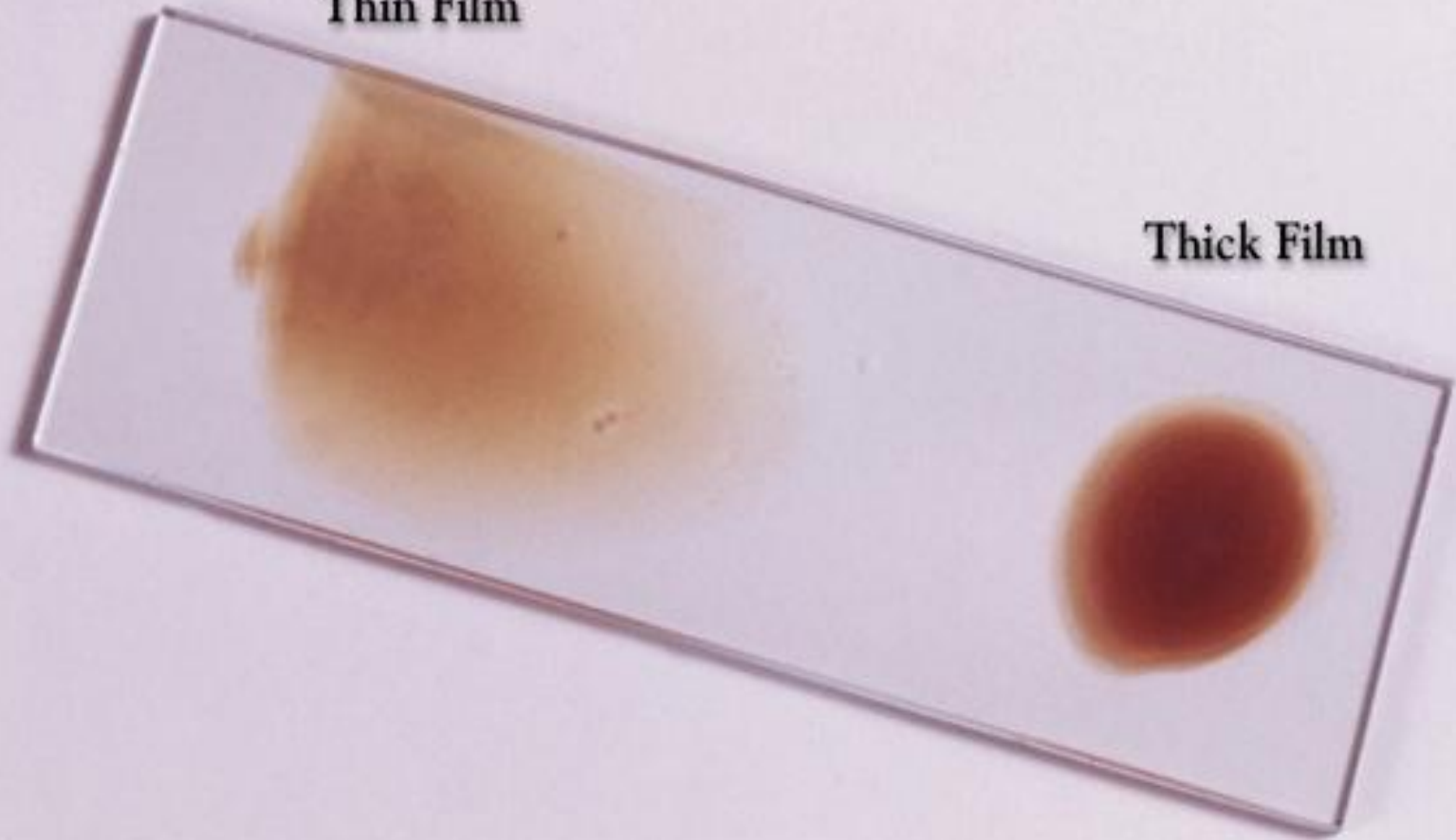
- Παχεία σταγόνα
- Λεπτή σταγόνα
- Ταχείες δοκιμασίες
- PCR

Blood Films

(for microscopic analysis)

Thin Film

Thick Film





♂ ♀

P. vivax



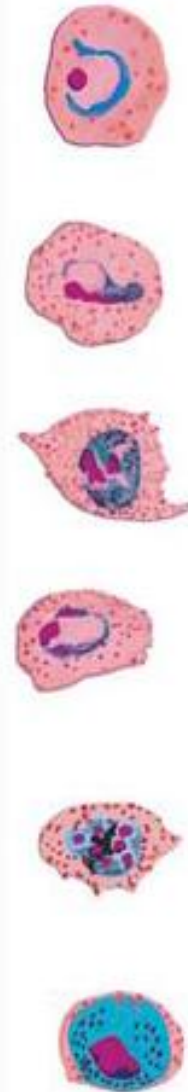
♀

P. malariae



♀ ♂

P. falciparum



♀

P. ovale

B. RDTs (Rapid Diagnostic Tests)

Negative result



P. vivax / *P. malariae* /
P. ovale



P. falciparum



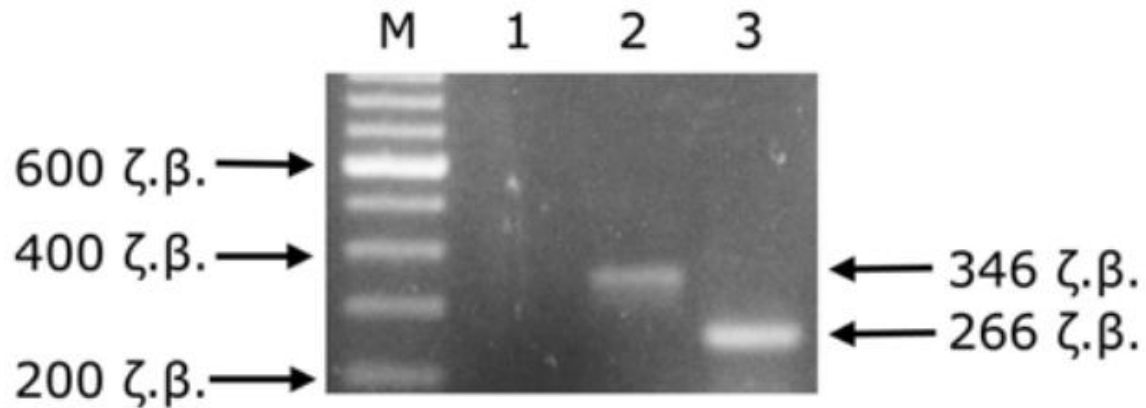
Ανοσοχρωματογραφία

Ανίχνευση αντιγόνου

HRP-2 (*P. falciparum*)

pLDH (λοιπά πλασμώδια)

Γ. PCR για ανίχνευση πλασμιδίων



:

στήλη 2. *P.falciparum* (προϊόν 346 ζ.β.)

3. *P.vivax* (προϊόν 266 ζ.β.)

Ελονοσία στη Ελλάδα

- Έως και μέσα 20^{ου} αιώνα
 - Ενδημική χώρα
- 1946-1960
 - Εθνικό πρόγραμμα εκρίζωσης
- 1974
 - WHO declares Greece malaria-free

Ελονοσία στη Ελλάδα 1974-2010

- Υποχρεωτικώς δηλούμενο νόσημα
- 1975-2010
 - 30-50 εισαγόμενα κρούσματα / έτος
- Σποραδικά αυτόχθονα κρούσματα
 - 1991, 1999, 2000
- 2005-2010 \Rightarrow 78% των κρουσμάτων
 - Μετανάστες από ενδημικές χώρες

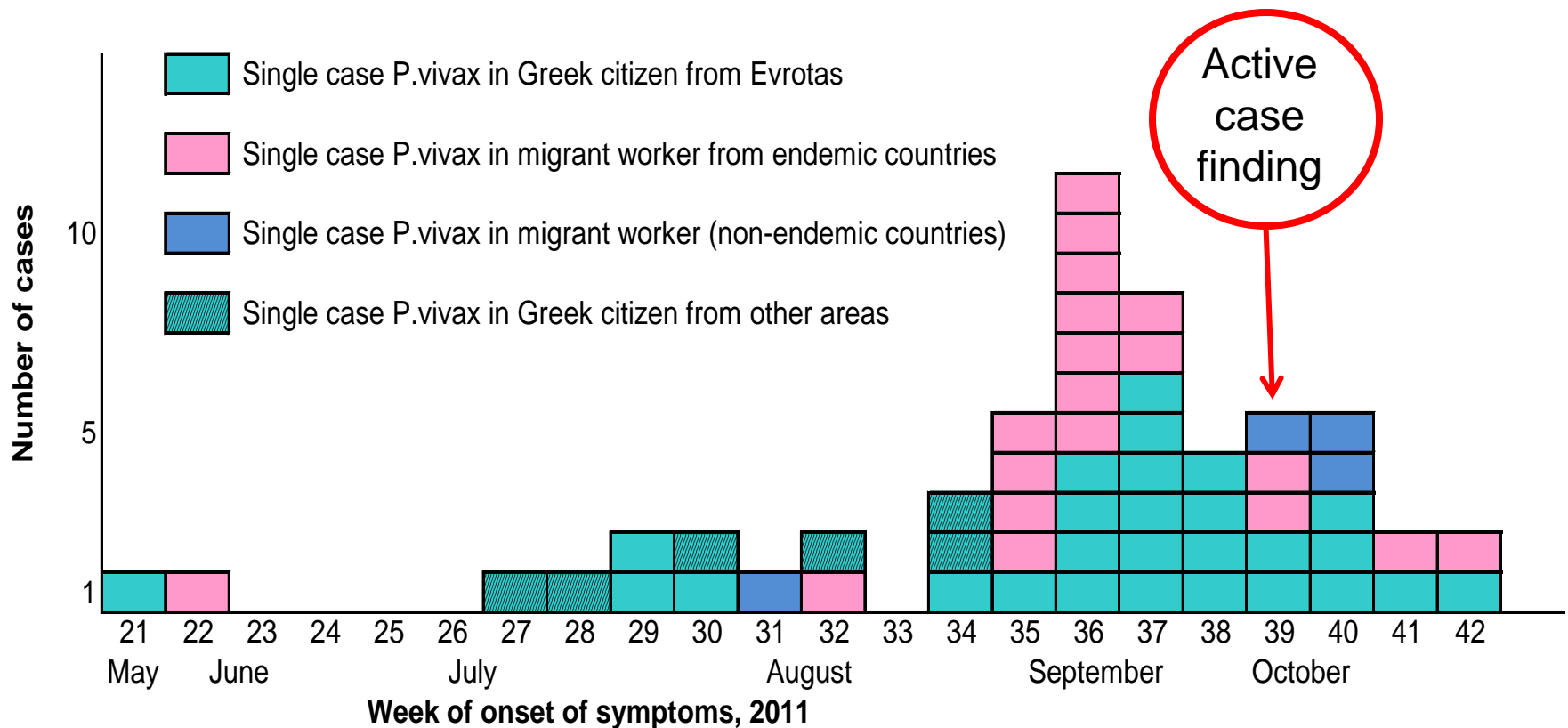
Ελονοσία στη Ελλάδα 2008-2011

Έτος	Αυτόχθονα	Εισαγόμενα	Σύν.
2008	0	39	39
2009	8	43	51
2010	7	38	45
2011	40	21	61

Χάρτης ελονοσίας, Ελλάδα 2011 (27-10-2011)



Επιδημική καμπύλη-Ελονοσία, 2011



Active case finding



Χαρακτηριστικά - Εργ. διάγνωση

➤ Ηλικία: 1.5-79 yrs

- ❖ Διάμεση ηλικία 36 yrs

- ❖ Μετανάστες: 24 yrs, Έλληνες: 47 yrs ($p < 0.001$)

➤ Φύλο: 75% άνδρες

- ❖ Κρούσματα σε Έλληνες: 57%

➤ *Plasmodium vivax*

ΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΕΚΒΑΣΗ

➤ Θεραπεία

- ❖ Χλωροκίνη x 3 ημέρες

&

- ❖ Primaquine x 14 ημέρες

➤ ΜΕΘ

- ❖ 1 (1.6%)

➤ Θανατηφόρα περιστατικά

- ❖ 1 (1.6%)

- ❖ Αναπνευστική δυσχέρεια & υποκείμενο νόσημα

Μέτρα ελέγχου

- Ενίσχυση επιτήρησης
- ↑↑ εγρήγορσης σε κλινικούς
- Εργαστηριακή ετοιμότητα
- Επικοινωνία – ΜΜΕ
(Μέτρα προστασίας από κουνούπια)
- Μέτρα για την ασφάλεια του αίματος
- Ενίσχυση ελέγχου ξενιστών



Επιτήρηση ελονοσίας

ΥΔΝ στην Ελλάδα



Σε περιοχές με υποψία τοπικής μετάδοσης

1. Ενίσχυση επιτήρησης

- face-face ή τηλεφ. επικοινωνία με δηλ. κρούσματα

2. Ενεργός ανίχνευση περιστατικών

- House-house επισκέψεις στην περιοχή Ευρώτα

3. Εβδομαδιαία τηλ επικοινωνία με εργαστήρια

Ενεργός ανίχνευση κρουσμάτων & Rx

- **Ενημέρωση πληθυσμού / «Πόρτα-Πόρτα»**
 - ✓ Ευρώτας από 1/10/11
- **Επίχρισμα**
 - ✓ Εάν $\Theta \geq 37.5^{\circ} \text{C}$ η
 - ✓ πυρετός προηγούμενες 2 εβδομάδες
 - ✓ οικογενειακό περιβάλλον ή γείτονας επιβεβαιωμένου
- **DOT Rx για εργ. επιβεβαιωμένα κρούσματα**



Αιμοδοσία

- **Εργ. έλεγχος όλων από περιοχή**
- **Απαγόρευση**
 - ✓ Περιοχή επιδημίας (10km) X 6 μήνες
 - ✓ Αν κρούσμα στο οικογενειακό περιβάλλον

Εντομολογικές μελέτες



Έλεγχος ξενιστή

- Χαρτογράφηση περιοχών ↑ κινδύνου
- Προνυμφοκτονίες (από 1/7/2011)
- Ακμαιοκτονία - ULV spraying (x 3)
 - Σε χωριά με κρούσματα (659 + 18)
- Μορ. έλεγχος για πλασμώδια
- Μελέτες συμπεριφοράς αναγκαίες

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

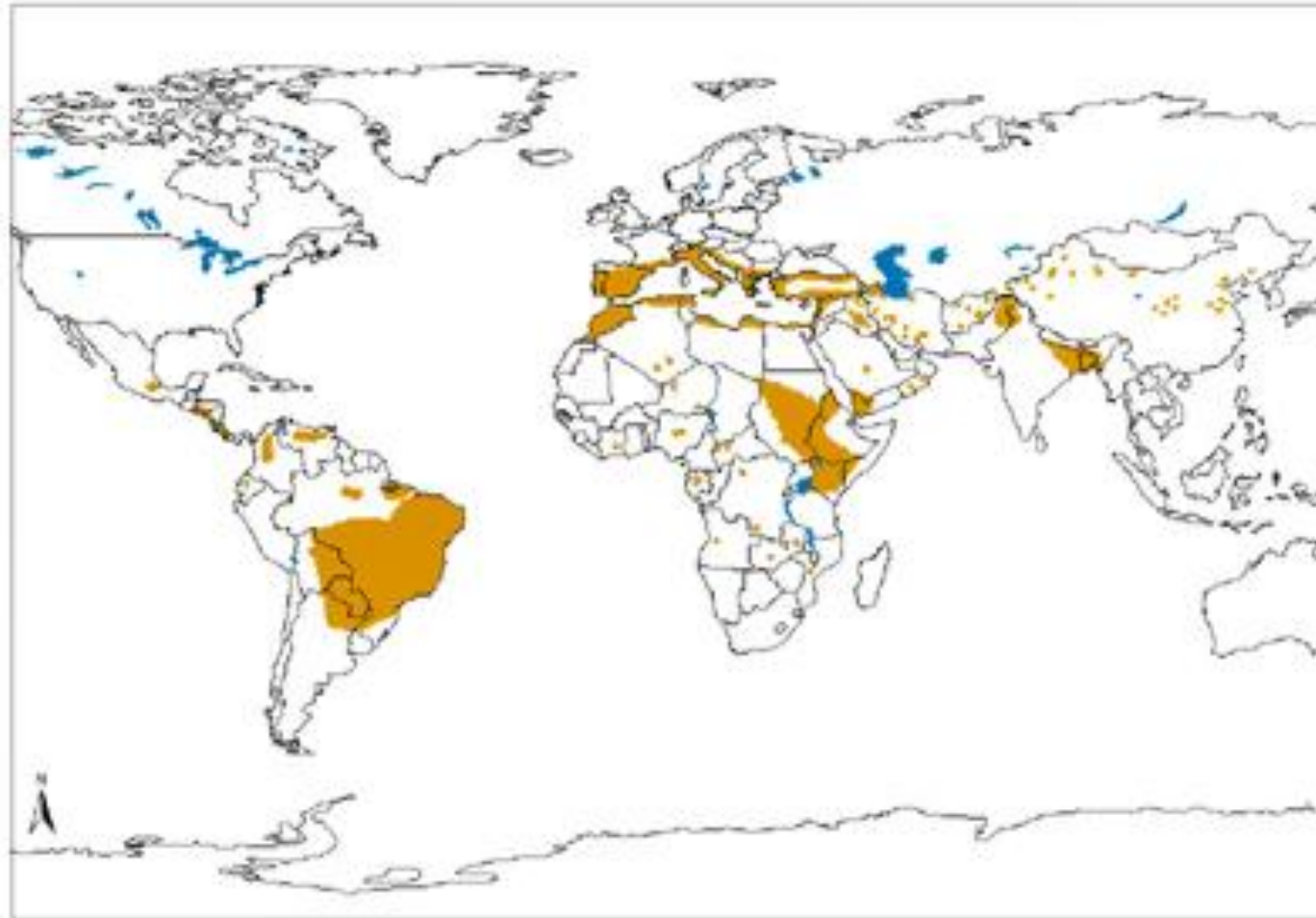
- *P. vivax* malaria = ΕΙΔ Ελλάδα
 - Εισαγόμενο – από μετανάστες
- Επιδημία σε μικρή γεωγραφική περιοχή
- Κριτήρια WHO για re-establishment of dz
 - ΟΧΙ
- Ενεργός ανίχνευση κρουσμάτων & Rx, εκπαιδευτική εκστρατεία

ΛΕΙΣΜΑΝΙΑΣΗ

Πίνακας 1. Ταξινόμηση ειδών *Leishmania* που προκαλούν νόσο στον άνθρωπο.

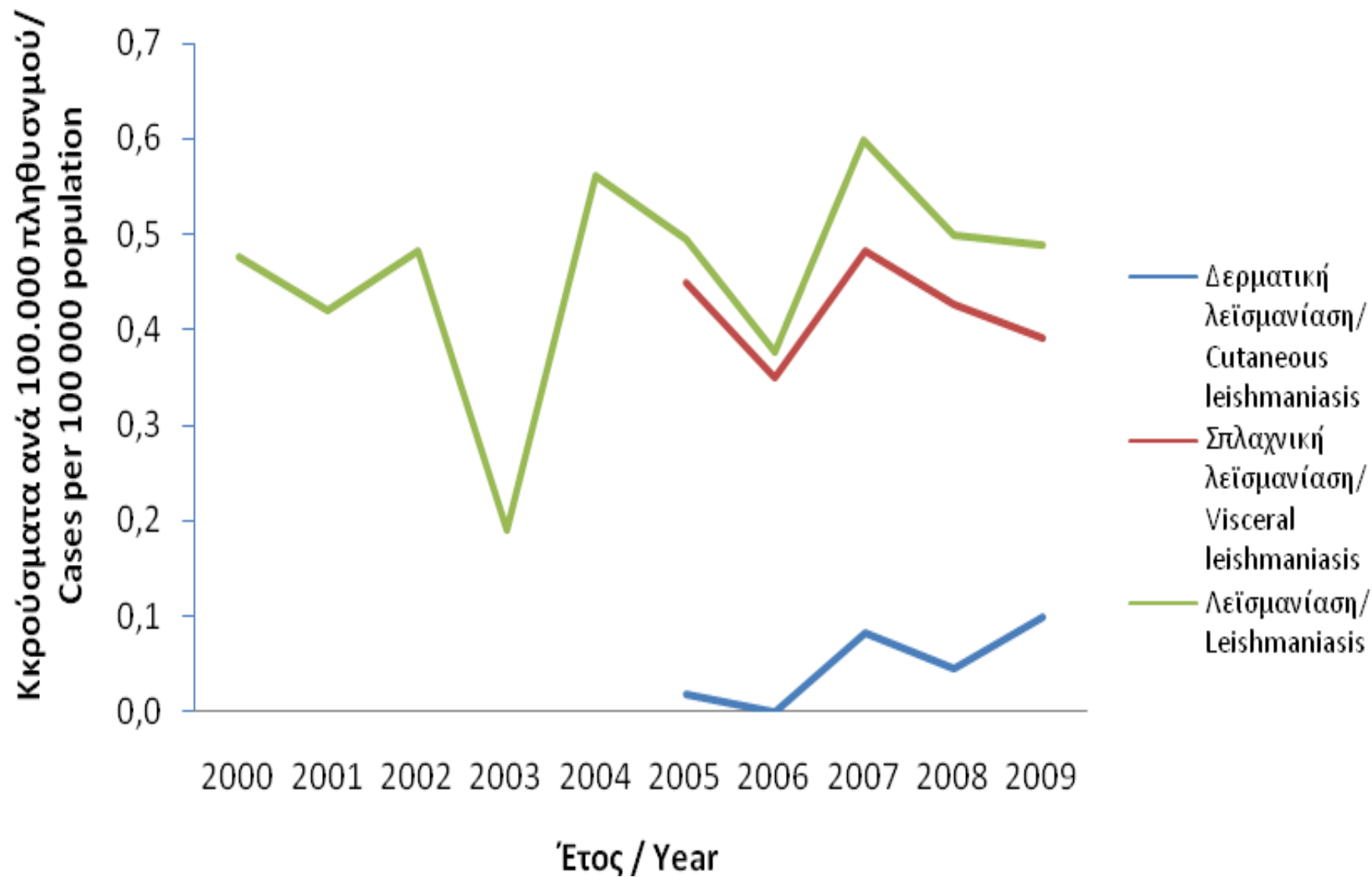
<i>L. (L.) donovani complex</i>	<i>L. (L.) tropica</i>	<i>L. (L.) major</i>	<i>L. (L.) aethiopica</i>	<i>L. (L.) mexicana complex</i>	<i>L. (V.) braziliensis complex</i>
<i>L. d. donovani</i>				<i>L. m. mexicana</i>	<i>L. b. braziliensis</i>
<i>L. d. infantum</i>				<i>L. m. amazonensis</i>	<i>L. b. guyanensis</i>
<i>L. d. chagasi</i>				<i>L. m. venezuelensis</i>	<i>L. b. panamensis</i>
				<i>L. m. pifanoi</i>	<i>L. b. peruviana</i>
					<i>L. m. garnhami</i>

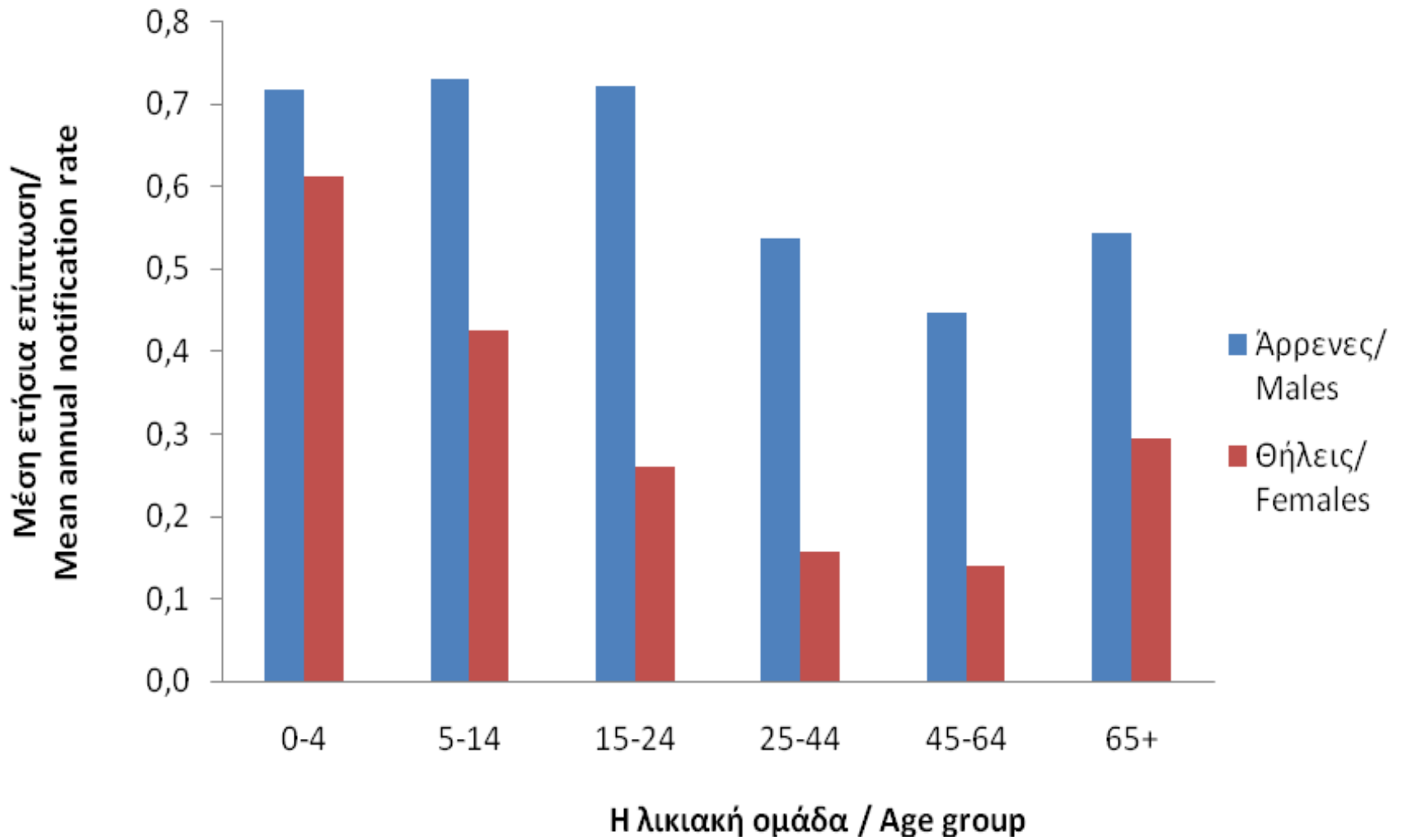
Endemic Areas for Leishmaniasis

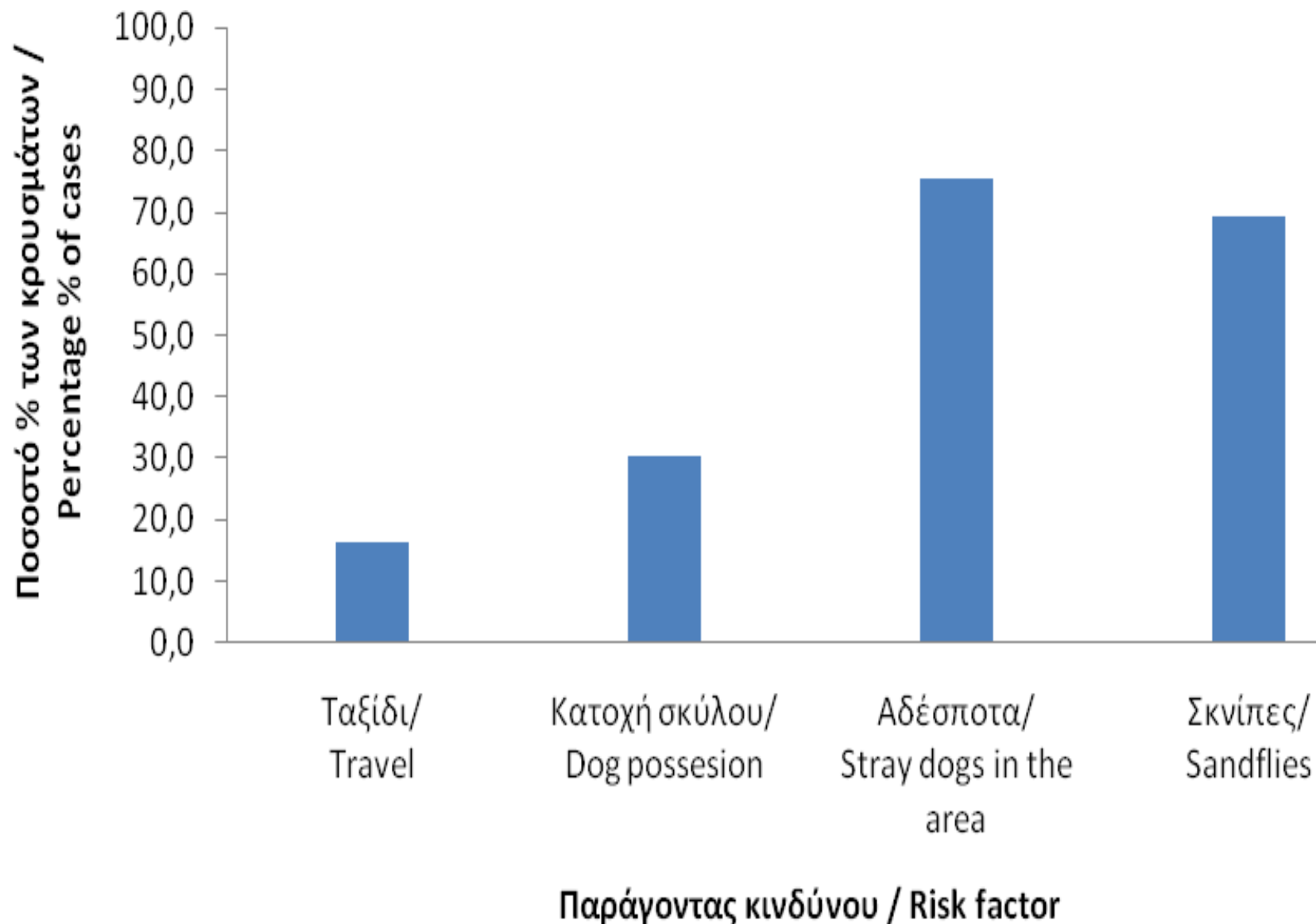


Leishmaniasis in the Middle East

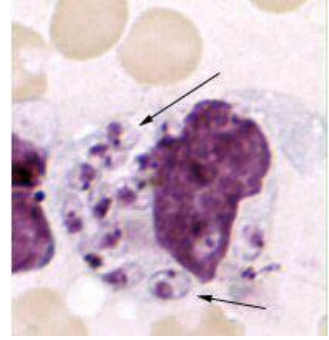
- 90% of cutaneous leishmaniasis occurs in Afghanistan, Iran, Saudi Arabia, Syria, Brazil and Peru
 - 8,779 cases were reported in Iraq in 1992
 - Sore is commonly called the Baghdad boil
 - At least 20 cases of cutaneous leishmaniasis were reported in Americans from Desert Storm
- 90% of all visceral leishmaniasis occurs in Bangladesh, Brazil, India, and the Sudan
 - 2893 cases were reported in Iraq in 2001
 - 12 visceral leish cases were reported in Americans in Desert Storm
- 90% of mucocutaneous leishmaniasis occurs in Bolivia, Brazil and Peru
 - Rarely associated with *L tropica* which is found in Middle East







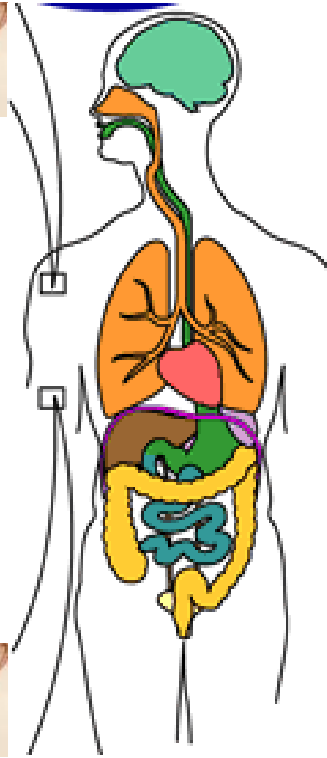
Life Cycle



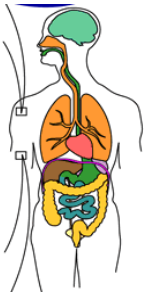
1- Sandfly bites animal and ingests blood infected with *Leishmania*



2- Sandfly bites human and injects *Leishmania* into skin

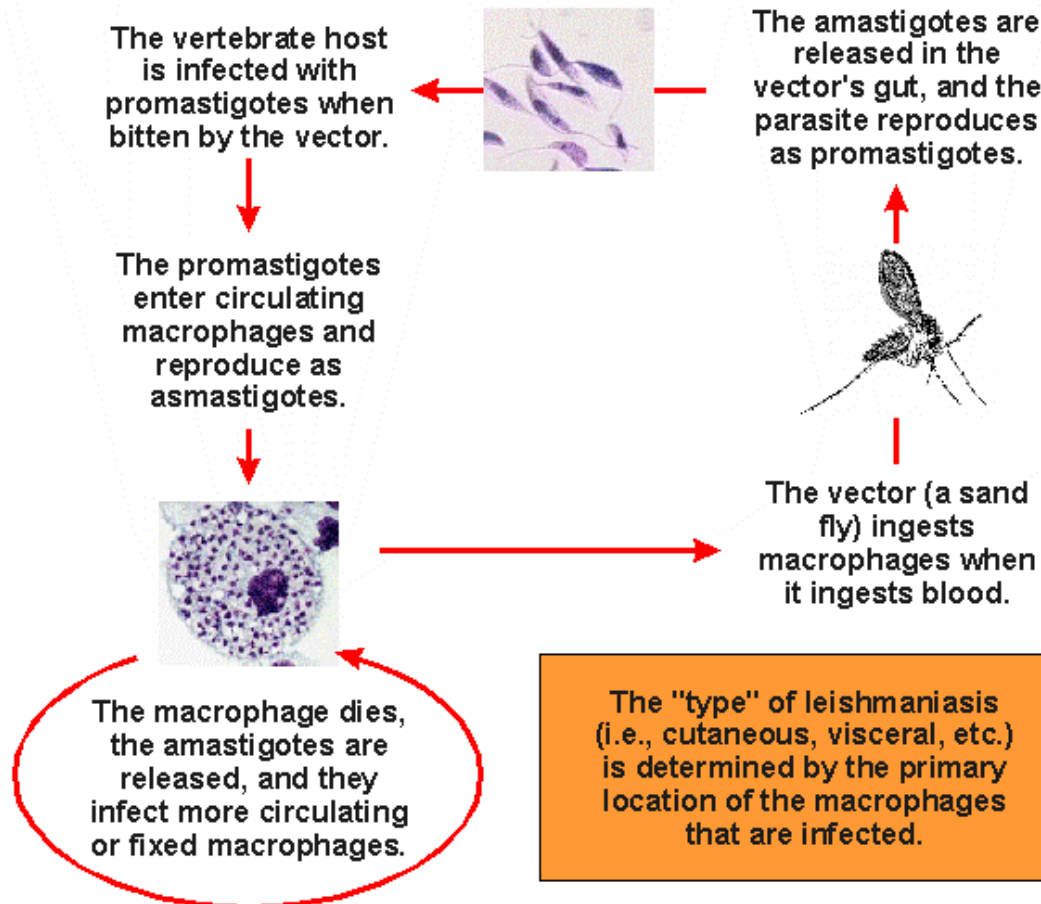


4- Cycle continues when sandfly bites another human or animal reservoir



3- Another sandfly bites human and ingests blood infected with *Leishmania*

THE LIFE CYCLE OF *LEISHMANIA* SPP. (VARIOUS FORMS OF LEISHMANIASIS)



(Parasites and Parasitological Resources)

2. Παθοφυσιολογία

Εισβάλλει και αναπτύσσεται στα μακροφάγα του ξενιστή.

Συχνά συμβαίνει τοπική υποχώρηση της πρωτογενούς λοίμωξης.

Η πρόοδος της νόσου πραγματοποιείται μέσω εξουδετέρωσης των συστατικών του συμπληρώματος και αναστολής της απελευθέρωσης υπεροξειδίων και νιτρικού οξέος από τα μακροφάγα (μέσω καταστολής των (CD4 + T helper). Τελικά, δια μέσου των λεμφαγγείων και αιματογενώς “μεθίσταται”, σ’ όλο το ΔΕΣ.

Mammalian Hosts

- Rodents
- Gerbils
- Hyraxes
- Bats
- Porcupines
- Opossums
- Sloths
- Primates
- Dogs
- Foxes
- Anteaters
-

Vectors

Phlebotomine Sandflies

6 genera world wide distribution

Phlebotomus & Lutzomia

500 species

Females Haematophagus

Males sap feeders



Clinical Disease

- **Visceral**
 - Fatal (90% untreated)
 - Liver
 - Spleen
 - Bone marrow
- **Cutaneous**
 - Generally Self- healing
 - Skin
 - Mucous membranes

SPECTRUM OF DISEASE

Λεισμανίαση

- Κλινική εικόνα
 - Δερματική μορφή: έλκη, αυτό-ίαση
 - Σπλαγχνική μορφή: πυρετός, σπληνομεγαλία, ανεμία
 - Θανατηφόρος αν μη Rx
- Τρόπος μετάδοσης: Δήγμα από σκνίπες
- Χρόνος επώασης: 2 εβδομάδες-αρκετοί μήνες



Cutaneous Leishmaniasis

- Most common form
- Characterized by one or more sores, papules or nodules on the skin
- Sores can change in size and appearance over time
- Often described as looking somewhat like a volcano with a raised edge and central crater
- Sores are usually painless but can become painful if secondarily infected
- Swollen lymph nodes may be present near the sores (under the arm if the sores are on the arm or hand...)

Cutaneous Leishmaniasis

- Most sores develop within a few weeks of the sandfly bite, however they can appear up to months later
- Skin sores of cutaneous leishmaniasis can heal on their own, but this can take months or even years
- Sores can leave significant scars and be disfiguring if they occur on the face
- If infection is from *L. tropica* it can spread to contiguous mucous membranes (upper lip to nose)



Πίνακας 2. Αίτια της σπλαγχνικής λεισμανίασης, κλινικά σύνδρομα, δεξαμενές του παρασίτου και γεωγραφική κατανομή.

Αίτια	Κλινικά σύνδρομα	Δεξαμενές του παρασίτου	Γεωγραφική κατανομή
<i>L. d. donovani</i>	(α) Σπλαγχνική λεισμανίαση (β) Μετά kala-azar δερματική λεισμανίαση (post-kala-azar dermal leishmaniasis)	Άνθρωπος	Ανατολική Αφρική (Σουδάν, Κένυα, Αιθιοπία), Ινδία, Μπανγκλαντές, Νεπάλ
<i>L. d. infantum</i>	Σπλαγχνική λεισμανίαση	Σκύλοι/αλεπούδες	Χώρες γύρω από τη Μεσόγειο, Δυτική Αφρική, Πακιστάν, Ιράν, Βόρεια Κίνα
<i>L. d. chagasi</i>	Σπλαγχνική λεισμανίαση	Σκύλοι/αλεπούδες	Κεντρική και Νότια Αμερική
<i>L. (L.) tropica</i>	Σπλαγχνοτροπική λεισμανίαση (viscerotropic leishmaniasis)	Τρωκτικά;	Σαουδική Αραβία

3. Κλινικές εκδηλώσεις

α) Ασυμπτωματική λοίμωξη

αναλογία προς συμπτωματική → 30 : 1 (Ευρώπη)
→ 6 : 1 (Βραζιλία)
→ 4 : 1 (Μπαγκλαντές)

β) Σπλαχνική λεισμανίαση

Επώαση: 2 – 6 μήνες (εβδομάδες – χρόνια)

Συνήθως συνοδεύεται από υποξεία, προοδευτική συμπτωματολογία:

- πυρετό
- κακουχία
- απώλεια βάρους
- σπληνομεγαλία (ηπατομεγαλία)

Σπανίως, εκδηλώνεται με οξέως εξελισσόμενα συμπτώματα.

γ) Σπλαχνοτρόπος λεισμανίαση

L. Tropica

Παρατηρήθηκε σε αμερικανούς στρατιώτες στον πόλεμο του κόλπου.
Ηπιότερη σπληνομεγαλία, διάρροιες, πυρετό.

Visceral Leishmaniasis

Visceral Leishmaniasis

- Most severe form of the disease, may be fatal if left untreated
- Usually associated with fever, weight loss, and an enlarged spleen and liver
- Anemia (low RBC), leukopenia (low WBC), and thrombocytopenia (low platelets) are common
- Lymphadenopathy may be present
- Visceral disease from the Middle East is usually milder with less specific findings than visceral leishmaniasis from other areas of the world



Mucocutaneous Leishmaniasis

Mucocutaneous Leishmaniasis

- Occurs with *Leishmania* species from Central and South America
- Very rarely associated with *L. tropica* which is found in the Middle East
 - This type occurs if a cutaneous lesion on the face spreads to involve the nose or mouth
 - This rare mucosal involvement may occur if a skin lesion near the mouth or nose is not treated
- May occur months to years after original skin lesion
- Hard to confirm diagnosis as few parasites are in the lesion
- Lesions can be very disfiguring



5. Διάγνωση

α) Οριστική διάγνωση

Ανεύρεση του παρασίτου στο επίχρισμα ή σε καλλιέργεια ιστού (μυελός ή σπλήνας)

β) Η χρήση λιγότερο επεμβατικών μεθόδων εξαρτάται

i) από την κλινική κατάσταση του ασθενούς

ii) από τη γεωγραφική του προέλευση

iii) από τα εγγενή χαρακτηριστικά της ίδιας της μεθόδου

iv) από την εμπειρία του εργαστηρίου

Ορολογικές αντισωματικές δοκιμασίες

- IFA δοκιμασία
- ELISA
- DAT

Ορολογικές αντιγονικές

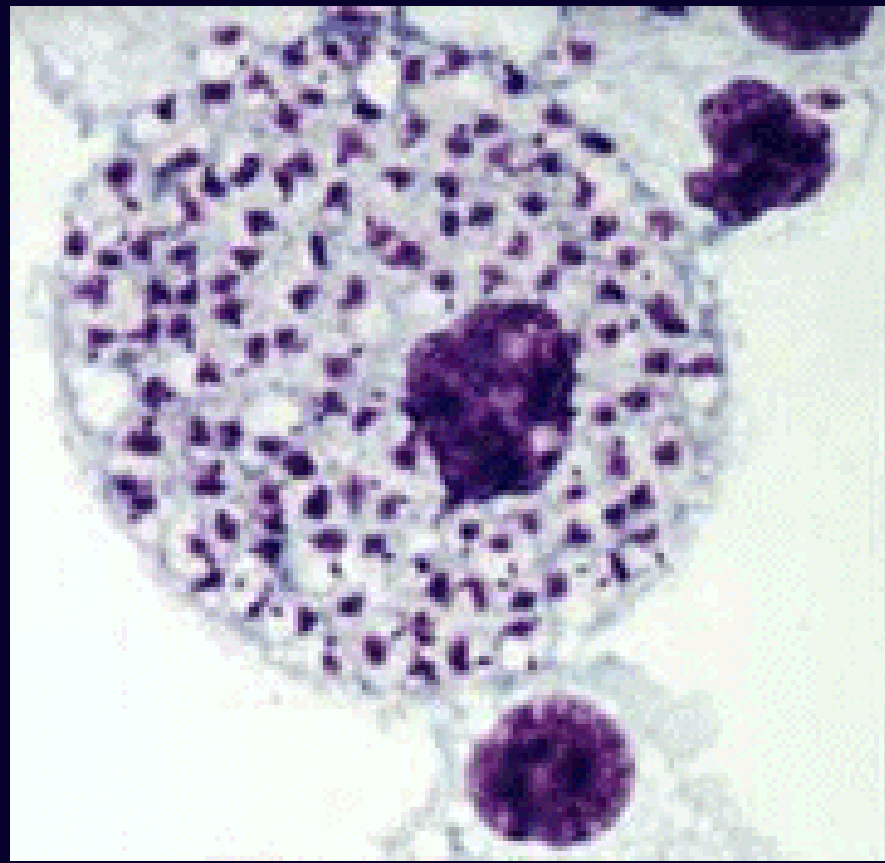
- Kala – azar latex agglutination test (KAtex)

Μοριακές

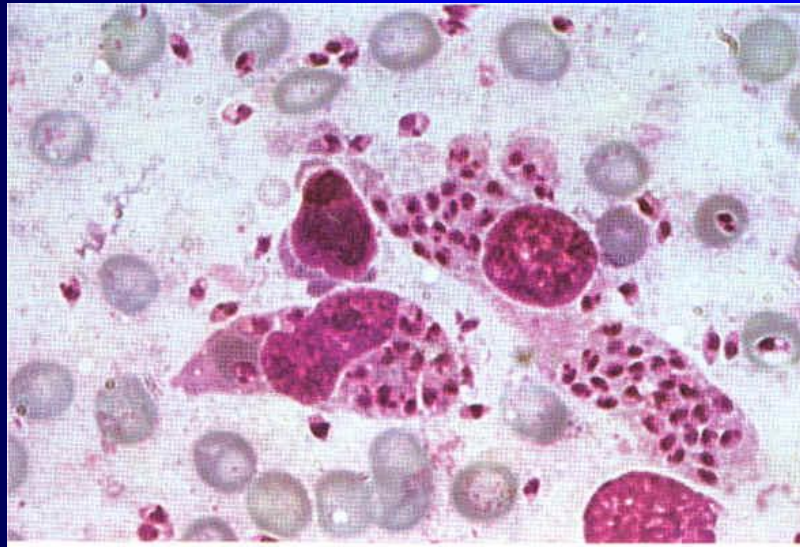
- PCR → υψηλή ευαισθησία σε ιστό
→ ποικίλη ευαισθησία στο αίμα

- A macrophage filled with *Leishmania* amastigotes.

Leishmania



(by Mike Belosevic)



- **Leishmania (Leishman-Donovan or LD bodies)**. Lying in macrophage cells from liver. Giemsa. $\times 12000$. Enlarged by 9.6.

4. Εργαστηριακά Ευρήματα

Αναιμία (ορθόχρωμη – ορθοκυτταρική)

Λευκοπτενία

↑ ηπατικά ένζυμα (χολερυθρίνη)

↑ σφαιρίνες

6. Δερματική δοκιμασία λειψμανίνης

Εργαλείο μέτρησης του βαθμού έκθεσης και ανοσίας ενός πληθυσμού

- Ενεργό λειψμανίαση: αρνητικό
- Μετά την ανάρρωση: θετικό μετά 2 έως 24 μήνες.

7. Διαφορική Διάγνωση (ενδεικτικά)

Τυφοειδής πυρετός

Νόσος του Chagas (οξεία)

Ελονοσία

Φυματίωση

Ιστοπλάσμωση

Βρουκέλλωση

Ηπατικό αμοιβαδικό απόστημα

Λέμφωμα

Οξείες βακτηριακές ή ιογενείς λοιμώξεις.

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΚΑΙ ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗ

- ❖ Η από 25ετίας εμφάνιση της HIV λοίμωξης έχει αυξήσει σημαντικά την επίπτωση της νόσου στο γενικό πληθυσμό.
- ❖ Οι πρόοδοι στον τομέα των μεταμοσχεύσεων παράλληλα με την ανακάλυψη αποτελεσματικότερων κυτταροστατικών, συνετέλεσε στην αύξηση των κρουσμάτων.
- ❖ Η εφαρμογή ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στη ρευματολογία, αιματολογία, γαστρεντερολογία και τη δερματολογία, καθιστά αναγκαίο το να υποπτευόμαστε το ενδεχόμενο λειψμανίασης σε κάθε τέτοιο ασθενή.

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΚΑΙ ΛΕΪΣΜΑΝΙΑΣΗ

- ❖ Μπορούν να αναπτυχθούν ασυνήθιστες και μη τυπικές μορφές της λεισμανίασης , όπως π.χ. με απουσία σπληνομεγαλίας.
- ❖ Σε τέτοιους ασθενείς η διάγνωση της λεισμανίασης καθίσταται δύσκολη καθότι τα συμπτώματα με τα οποία εμφανίζεται ο ασθενής όπως ο πυρετός, παγκυτταροπενία με απουσία σπληνομεγαλίας θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως έξαρση της κύριας νόσου.
- ❖ Η διάγνωση της σπλαχνικής λεισμανίασης βασίζεται στην ανακάλυψη των αντισωμάτων, στην παρουσία αμαστιγωτών σε ιστικά παρασκευάσματα ή σε καλλιέργεια του ίδιου του παρασίτου.