

## Επιδημιολογική επιτήρηση μη ιογενών νοσημάτων που μεταδίδονται με κρότωνα ή ψύλλους (π.χ. μπορρελιώσεων, ρικετσιώσεων, αναπλάσμωσης, ερλιχίωσης), 2022

Αξιότιμοι Συνάδελφοι,

Σε αρκετές χώρες της Ευρώπης καταγράφονται κρούσματα μη ιογενών νοσημάτων που μεταδίδονται με κρότωνα, ψύλλους, φθείρες, όπως διάφορων ρικετσιώσεων, μπορρελιώσεων (π.χ. νόσου Lyme), αναπλάσμωσης κτλ. Επιπρόσθετα, η νευρομπορρελίωση Lyme συμπεριελήφθη πρόσφατα στη λίστα των νοσημάτων που επιτηρούνται σε ευρωπαϊκό επίπεδο.

Στην Ελλάδα, η ομάδα αυτή νοσημάτων δεν επιτηρούνταν μέχρι πρότινος σε εθνικό επίπεδο και δεν συμπεριλαμβάνονταν στη λίστα των δηλούμενων νοσημάτων. Ωστόσο, **τα νοσήματα αυτά (Νόσος Lyme/ Μπορρελίωση, Ρικετσιώσεις, Αναπλάσμωση, Ερλιχίωση) έχουν πλέον πρόσφατα συμπεριληφθεί στον αναδιαμορφωμένο κατάλογο των υποχρεωτικώς δηλούμενων νοσημάτων στη χώρα** (ΦΕΚ 1665/7-4-2022). Στην ιατρική βιβλιογραφία έχουν δημοσιευθεί περιστατικά αυτών των νόσων σε κατοίκους της χώρας και μελέτες για την παρουσία τέτοιων παθογόνων σε ανθρώπους, ζώα και κρότωνα, ενώ επίσης έχουν γίνει ορισμένες αναφορές και στον Εθνικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας (Ε.Ο.Δ.Υ.) για περιστατικά τέτοιων νοσημάτων (από κλινικούς ιατρούς ή/ και εξειδικευμένα εργαστήρια). Συγκεκριμένα, τα τελευταία έτη, έχουν γίνει δημοσιεύσεις/ λίγες αναφορές:

- περιστατικών ρικετσιώσεων που μεταδίδονται με ψύλλους/ ενδημικού τύπου (από *Rickettsia typhi*),
- μεμονωμένων περιστατικών ρικετσιώσεων που μεταδίδονται με κρότωνα (π.χ. Μεσογειακού κηλιδώδους πυρετού από *R. conorii*),
- μεμονωμένων περιστατικών μπορρελιώσεων - νόσου Lyme (αναφορές από εργαστήρια),
- μεμονωμένων περιστατικών αναπλάσμωσης.

Ως εκ τούτου, θεωρούμε ότι νοσήματα αυτής της ομάδας υπάρχουν στη χώρα μας, αλλά υπο-διαγιγνώσκονταν και η επιδημιολογική τους εικόνα στη χώρα μας δεν είναι εν πολλοίς γνωστή, καθώς τα διαγνωσμένα κρούσματα δεν καταγράφονταν -μέχρι στιγμής- σε εθνικό επίπεδο, με συστηματικό και προτυποποιημένο τρόπο.

Η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών μειώνει τον κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών. Ως εκ τούτου, τα νοσήματα αυτά θα πρέπει να περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση σε άτομα (με ή χωρίς ιστορικό ταξιδιού) που έχουν συμβατά συμπτώματα ή κλινικά σημεία, ιδίως εάν αναφέρουν νύγμα κρότωνα (ή ψύλλων) ή εάν έχουν αυξημένη πιθανότητα να έχουν εκτεθεί σε τέτοια αρθρόποδα, ακόμη και εάν δεν αναφέρεται από τον ασθενή ιστορικό νύγματος κρότωνα (ή ψύλλου). Επισημαίνουμε ότι το νύγμα κρότωνα ή ψύλλου συχνά δεν γίνεται αντιληπτό από τον ασθενή, και γι' αυτό δεν αποτελεί προϋπόθεση για τον έλεγχο ασθενών για αυτά τα νοσήματα. Οι άνθρωποι είναι βασικά τυχαίοι και αδιέξοδοι ξενιστές των παθογόνων αυτών.

Αυξημένο κίνδυνο να έχουν εκτεθεί σε κρότωνα έχουν άτομα που επισκέφθηκαν περιοχές όπου μπορεί να υπάρχουν κρότωνα, δηλαδή άτομα που έχουν/είχαν δραστηριότητες στην ύπαιθρο, σε αγροτικές ή ορεινές περιοχές, είτε λόγω εργασίας (π.χ. αγρότες, κτηνοτρόφοι, ξυλοκόποι και κηπουροί) ή λόγω αναψυχής (όσοι κάνουν κάμπινγκ, φυσιολάτρες, ορειβάτες, πεζοπόροι, κυνηγοί), ή και σε αστικές περιοχές με βλάστηση (αστικά πάρκα και κήπους).

Με σκοπό την ενίσχυση της επιδημιολογικής επιτήρησης των νοσημάτων αυτών, και βάση της προαναφερθείσας αναδιαμόρφωσης του καταλόγου των υποχρεωτικών δηλούμενων νοσημάτων (στον οποίο περιλαμβάνονται τα νοσήματα αυτά), ξεκινάει άμεσα -σε εθνικό επίπεδο- η προτυποποιημένη καταγραφή μη ιογενών νοσημάτων που μεταδίδονται με συγκεκριμένα αρθρόποδα (κρότωνα, ψύλλους, φθείρες), όπως μπορρελιώσεων/ νόσου Lyme, ρικετσιώσεων, αναπλάσμωσης και ερλιχίωσης.

Στο πλαίσιο αυτό, θα θέλαμε να ζητήσουμε τη συμβολή σας στην ενίσχυση της επιδημιολογικής επιτήρησης των νοσημάτων αυτών στη χώρα μας. Συγκεκριμένα, συστήνουμε τον εργαστηριακό έλεγχο των ύποπτων

περιστατικών τέτοιων νοσημάτων και τη δήλωση των επιβεβαιωμένων περιστατικών στον Ε.Ο.Δ.Υ. μέσω του προτυποποιημένου Δελτίου Δήλωσης για «Μπορρελίωση/ Νόσο Lyme, Ρικετσίαση, Αναπλάσωση, Ερλιχίωση» (το οποίο είναι αναρτημένο και στην ιστοσελίδα του Ε.Ο.Δ.Υ.). Η δήλωση των νοσημάτων αυτών θα πρέπει να γίνεται εντός μίας εβδομάδας από τη διάγνωσή τους, με την προβλεπόμενη διαδικασία.

Υποπτα περιστατικά των νοσημάτων αυτών θεωρούνται περιστατικά με συμβατή κλινική εικόνα (βλ. Παράρτημα και ιστοσελίδα Ε.Ο.Δ.Υ.), ιδίως όταν αναφέρεται πρόσφατη πιθανή έκθεση σε κρότωνα ή ψύλλους (ή φθείρες σώματος), ιστορικό νύγματος κρότωνα ή ψύλλων, δραστηριότητες αυξημένου κινδύνου (στην ύπαιθρο, λόγω επαγγελματικής απασχόλησης ή αναψυχής), πρόσφατο ταξίδι σε ενδημικές περιοχές, ή επιδημιολογική σύνδεση με άλλο επιβεβαιωμένο περιστατικό ή περιστατικό με παρόμοια κλινική εικόνα. Επίσης, είναι χρήσιμο να διερευνάται η επαφή με κατοικίδια (ιδίως σκύλους) ή παραγωγικά ζώα και η ανίχνευση προσκολλημένων σε αυτά κροτώνων, καθώς μέσω των ζώων αυξάνεται η πιθανότητα έκθεσης των ανθρώπων σε κρότωνα. Σε περίπτωση ύποπτων περιστατικών νοσημάτων που μεταδίδονται με κρότωνα, συνιστάται ο ενδελεχής έλεγχος του δέρματος του ασθενούς σε όλο το σώμα, προς αναζήτηση και εντοπισμό τυχόν εμφανούς πιθανού σημείου νύγματος κρότωνα ή συμβατών τοπικών δερματικών βλαβών σε πιθανό σημείο νύγματος.

Στο Παράρτημα μπορείτε να βρείτε βασικές πληροφορίες για μη ιογενή νοσήματα που μεταδίδονται με αρθρόποδα (κρότωνα, ψύλλους, φθείρες), όπως για τη μπορρελίωση- νόσο Lyme και άλλες μπορρελίωσεις (τον κροτωνογενή υποτροπιάζων πυρετό και τον φθειρογενή υποτροπιάζων πυρετό), τις ρικετσίωσεις (της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών και της ομάδας του τύφου), την αναπλάσωση, την ερλιχίωση και τη μπαμπεσίωση, καθώς και λίστα ενδεικτικών βιβλιογραφικών αναφορών. Στην ιστοσελίδα του Ε.Ο.Δ.Υ. μπορείτε να βρείτε επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με νοσήματα που μεταδίδονται με κρότωνα και τα ενδεικνυόμενα μέτρα προστασίας από κρότωνα (<https://eody.gov.gr/disease/tsimpoyria-krotones/>).

#### **Διάγνωση μη ιογενών νοσημάτων που μεταδίδονται με κρότωνα ή ψύλλους στην Ελλάδα:**

Η **διάγνωση** των νοσημάτων αυτών είναι συνήθως δύσκολη και απαιτεί εξειδικευμένο εργαστήριο. Ως εκ τούτου:

Με στόχο την ενίσχυση της δυνατότητας διάγνωσης αυτών των νοσημάτων στη χώρα, ο Ε.Ο.Δ.Υ. έχει συνάψει σύμβαση συνεργασίας και καλύπτει το κόστος των εξετάσεων των ύποπτων περιστατικών σε ένα εξειδικευμένο εργαστήριο, τη **Μονάδα Ζωνοδίων & Γεωγραφικής Ιατρικής, Εργαστήριο Κλινικής Μικροβιολογίας και Μικροβιακής Παθογένεσης, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης**

(Επικοινωνία με το εργαστήριο: email: [psaroulaki@uoc.gr](mailto:psaroulaki@uoc.gr), τηλ. 2810 394743, 2810 394741, 2810 394624).

Στο παραπάνω εργαστήριο μπορείτε να στέλνετε -προς έλεγχο- δείγματα ύποπτων περιστατικών τέτοιων νοσημάτων, κατόπιν επικοινωνίας με το εργαστήριο, προκειμένου να διευκρινίζονται οι λεπτομέρειες σχετικά με το είδος των κατάλληλων δειγμάτων και τις συνθήκες συντήρησης και αποστολής τους. Τα δείγματα προς εξέταση θα πρέπει να αποστέλλονται στο εργαστήριο μαζί με το αντίστοιχο «Συνοδευτικό Δελτίο αποστολής κλινικού δείγματος», που είναι αναρτημένο και στην ιστοσελίδα του Ε.Ο.Δ.Υ. ([www.eody.gov.gr](http://www.eody.gov.gr) > Ευρετήριο Α-Ω > Μ ή Ρ > «Μπορρελίωσεις» ή «Ρικετσίωσεις» > Παραπεμπτικά & άλλα Συνοδευτικά Έγγραφα).

Εργαστηριακές εξετάσεις για τον έλεγχο συγκεκριμένων νοσημάτων αυτής της ομάδας μπορούν να διενεργηθούν και σε άλλα εργαστήρια που έχουν αυτήν τη δυνατότητα, όπως στα παρακάτω (χρειάζεται πρότερη επικοινωνία με τα εργαστήρια, σχετικά με τις διαδικασίες εργαστηριακού ελέγχου των δειγμάτων):

- Εργαστήριο Μικροβιολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (τηλ. 2310 999006, 2310 999151).
- Εργαστήριο Μικροβιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών (τηλ. 210 746 2133, 210 746 2140, 210 746 2011).
- Μικροβιολογικά εργαστήρια άλλων Ιατρικών Σχολών/ Πανεπιστημιακών Νοσοκομείων (π.χ. Αλεξανδρούπολης, Λάρισας).
- Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ (τηλ. 210 6478819, 210 6478804, 210 6478809).

Ο Ε.Ο.Δ.Υ. προσβλέπει στην ενεργό συνεργασία και συμβολή σας στη διάγνωση και δήλωση των κρουσμάτων και στην ενίσχυση της επιδημιολογικής επιτήρησης αυτών των νοσημάτων.

## Παράρτημα. Μη ιογενή νοσήματα που μεταδίδονται με κρότωνα, ψύλλους, φθείρες (μπορρελιώσεις, ρικετσιώσεις, αναπλάσμωση, ερλιχίωση, μπαμπεσίωση)

Τα νοσήματα που περιγράφονται παρακάτω είτε υπάρχουν/ ενδέχεται να υπάρχουν στην Ελλάδα ή μπορεί να αφορούν σε εισαγόμενα περιστατικά/ ταξιδιώτες από ενδημικές χώρες του εξωτερικού.

### I. Μπορελλιώσεις

#### • Μπορρελίωση/ νόσος Lyme

Η μπορρελίωση/ νόσος Lyme είναι μία βακτηριακή λοίμωξη που οφείλεται σε σπειροχαιίτες της ομάδας *Borrelia burgdorferi sensu lato* και μεταδίδεται με το νύγμα μολυσμένου κρότωνα. Είναι η πιο διαδεδομένη κροτωνο-μεταδιδόμενη λοίμωξη σε εύκρατες περιοχές της Ευρώπης, Βόρειας Αμερικής και Ασίας, με αυξανόμενη γεωγραφική κατανομή. Πέντε είδη της ομάδας είναι σημαντικά παθογόνα για τον άνθρωπο.

Ένα κοινό σύμπτωμα της νόσου είναι το μεταναστευτικό ερύθημα, το πρώιμο δερματικό εξάνθημα της νόσου Lyme. Η *Borrelia afzelii* και η *B. garinii* είναι τα κύρια παθογόνα είδη που ανευρίσκονται στην Ευρώπη και συσχετίζονται με δερματικές και νευρολογικές επιπλοκές αντίστοιχα. Η *B. burgdorferi sensu stricto* (το μόνο παθογόνο είδος στη Βόρεια Αμερική) υπάρχει σε ορισμένα μέρη της Ευρώπης και μπορεί να προκαλέσει νευρολογικές και αρθρικές επιπλοκές. Οι περιοχές με τα υψηλότερα ποσοστά μόλυνσης κροτώνων (νύμφες >10%, ενήλικες κρότωνα >20%) βρίσκονται στην κεντρική Ευρώπη (Αυστρία, Τσεχία, νότια Γερμανία, Ελβετία, Σλοβακία και Σλοβενία). Στην Ελλάδα έχουν γίνει πολύ λίγες αναφορές/ δημοσιεύσεις για κλινικά περιστατικά.

**Μετάδοση:** Σε ενδημικές περιοχές της Ευρασίας, τα είδη της *B. burgdorferi* κυκλοφορούν μεταξύ κροτώνων της οικογένειας *Ixodes ricinus* και σπονδυλωτών ζώων-ξενιστών «reservoir» (συμπεριλαμβανομένων πολλών ειδών μικρών θηλαστικών, όπως τρωκτικών, εντομοφάγων ζώων, και πουλιών), από τα οποία τρέφονται οι νύμφες και προνύμφες των κροτώνων. Οι ενήλικες κρότωνα συνήθως τρέφονται από μεγαλύτερα ζώα, όπως ελάφια, αιγοπρόβατα και άλλα μεγάλα σπηλιόφρα ζώα, τα οποία δεν αποτελούν βασικούς ξενιστές - αποθήκες (reservoir) της σπειροχαιίτης, αλλά βοηθούν στη διατήρηση των αναπαραγωγικών σταδίων και πληθυσμών των κροτώνων. Η μετάδοση της *B. burgdorferi* στον άνθρωπο συμβαίνει μέσω νύγματος από μολυσμένο κρότωνα. Ο κίνδυνος μετάδοσης της *Borrelia* από έναν μολυσμένο κρότωνα που έχει προσκολληθεί στο ανθρώπινο δέρμα αυξάνεται όσο περισσότερο διαρκεί η προσκόλληση (και το γεύμα αίματος) του κρότωνα, γι' αυτό είναι σημαντική η γρήγορη αφαίρεση του κρότωνα από το σώμα κατά τη διάρκεια των πρώτων ωρών.

**Κλινικά χαρακτηριστικά:** Η λοίμωξη από *Borrelia burgdorferi* μπορεί να είναι ασυμπτωματική. Η συμπτωματική λοίμωξη έχει ευρύ φάσμα συμπτωμάτων και εκδηλώσεων, ανάλογα με το στάδιο της λοίμωξης. Τα συμπτώματα μπορούν να διακριθούν σύμφωνα με τα δύο στάδια της νόσου, τις πρώιμες και τις όψιμες εκδηλώσεις, αλλά δεν συμβαίνει πάντα εξέλιξη από το ένα στάδιο στο άλλο.

**Πρώιμες εκδηλώσεις (2-30 ημέρες μετά το νύγμα):** Το μεταναστευτικό ερύθημα, το πρώιμο δερματικό εξάνθημα της εντοπισμένης λοίμωξης, εμφανίζεται σε περίπου 60-90% των περιστατικών. Είναι ένα ερυθματώδες (ερυθρό ή κυανέρυθρο) εξάνθημα που εξαπλώνεται σταδιακά περιφερικά, από το σημείο του νύγματος του κρότωνα, χωρίς να είναι σημαντικά επηρμένο ή επώδυνο (Εικόνα). Εμφανίζεται εντός 2-30 ημερών (αλλά και έως 3 μηνών) μετά το νύγμα (μ.ο. εντός 7 ημερών) και μπορεί να φτάσει σε διάμετρο έως και 30 εκατοστά. Διαρκεί συνήθως αρκετές εβδομάδες. Μερικές φορές εμφανίζει εικόνα στόχου («bull's-eye»), δηλαδή εξαπλώνεται αφήνοντας «καθαρό» το κέντρο, αλλά δεν εμφανίζεται πάντα με αυτήν την «κλασική» μορφή. Εικόνες μεταναστευτικού ερυθήματος μπορείτε να δείτε και στις ιστοσελίδες του Αμερικανικού CDC

Εικόνα. Μεταναστευτικό ερύθημα νόσου Lyme



Πηγή: ECDC

(Διαθέσιμο από: [https://www.cdc.gov/lyme/signs\\_symptoms/rashes.html](https://www.cdc.gov/lyme/signs_symptoms/rashes.html)) και του Ινστιτούτου του Ηνωμένου Βασιλείου "National Institute for Health and Care Excellence"

(Διαθέσιμο από: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/resources/lyme-disease-rash-images-pdf-4792273597>).

Μερικοί ασθενείς μπορεί, επίσης, να έχουν εικόνα συστηματικής «γριπώδους συνδρομής» (αλλά χωρίς σημαντικά αναπνευστικά συμπτώματα), με πυρετό, ρίγος, κεφαλαλγία, κόπωση, αρθραλγίες, μυαλγίες και

διογκωμένους λεμφαδένες, που μπορεί να εκδηλωθούν ακόμη και χωρίς εξάνθημα. Το καλόηθες δερματικό «λεμφοκύττωμα από Borrelia» είναι μια ασυνήθιστη δερματική εκδήλωση της πρώιμης λοίμωξης (κυανέρυθρος ανώδυνος όζος ή πλάκα), που συνήθως εντοπίζεται στον λοβό του αυτιού, τη θηλή ή το όσχεο, μπορεί να παραμείνει για μερικούς μήνες εάν δεν ληφθεί θεραπεία, και μπορεί να εκληφθεί ως δερματικό λέμφωμα εξαιτίας της έντονης συνοδού λεμφοκυτταρικής διήθησης.

Εάν δεν θεραπευτεί, η λοίμωξη μπορεί να διασπαρεί και να προσβάλλει το νευρικό σύστημα (10% των περιστατικών), τις αρθρώσεις και την καρδιά (σπάνια).

**Όψιμες εκδηλώσεις (ημέρες έως μήνες μετά το νύγμα):** Η νευρομπορρελίωση αποτελεί την κύρια επιπλοκή, που παρατηρείται έως και στο 12% των ασθενών με μπορρελίωση Lyme. Μπορεί να εμφανιστεί οξεία νευρομπορρελίωση, με πάρεση προσωπικού νεύρου, λεμφοκυτταρική μηνιγγίτιδα, ριζονευρίτιδα. Συνήθως η νευρομπορρελίωση εμφανίζεται μέσα στις πρώτες περίπου έξι έως δώδεκα εβδομάδες της λοίμωξης. Η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα είναι λιγότερο συχνή. Μπορεί περιστασιακά να αναπτυχθεί πιο βραδέως εξελισσόμενη ριζοπάθεια σε περίοδο μηνών, κυρίως σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Ο ριζιτικός πόνος μπορεί να είναι πολύ έντονος, αλλά συνήθως μειώνεται ταχέως μετά την αντιβιοτική αγωγή. Άλλες ασυνήθιστες εκδηλώσεις διάχυτης/ διάσπαρτης (disseminated) λοίμωξης περιλαμβάνουν: πολλαπλό μεταναστευτικό ερύθημα, διαλείπουσα αρθρίτιδα και καρδίτιδα, που μπορεί να προκαλέσει ανωμαλίες καρδιακού ρυθμού (π.χ. κολποκοιλιακό αποκλεισμό). Αυτές οι εκδηλώσεις παρουσιάζονται, επίσης, μέσα σε λίγες εβδομάδες έως αρκετούς μήνες μετά τη μόλυνση.

Εκδηλώσεις όψιμης (μη θεραπευμένης) μπορρελίωσης Lyme μπορεί να αφορούν στο δέρμα, το νευρικό ή το μυοσκελετικό σύστημα. Οι εκδηλώσεις περιλαμβάνουν τη χρόνια ατροφική ακροδερματίτιδα, μια επίμονη δερματική λοίμωξη που προσβάλλει συνήθως τα άκρα (συνήθως την εκτατική επιφάνεια), προκαλώντας φλεγμονή και τελικά λέπτυνση του προσβεβλημένου δέρματος με συνοδό νευροπάθεια. Η όψιμη νευρομπορρελίωση εκδηλώνεται συνήθως ως εγκεφαλομυελίτιδα και μπορεί να μοιάζει με σκλήρυνση κατά πλάκας. Η αρθρίτιδα Lyme συνήθως προσβάλλει μία μεγάλη άρθρωση, συνήθως του γόνατος. Όλες οι εκδηλώσεις προκαλούνται από ενεργό λοίμωξη που ανταποκρίνεται στην αντιβιοτική αγωγή, αλλά η ανάρρωση μπορεί να είναι ανεπαρκής ανάλογα με το βαθμό της υποκείμενης ιστικής βλάβης πριν τη θεραπεία.

**Διάγνωση:** Η αρχική διάγνωση του μεταναστευτικού ερυθήματος είναι συνήθως κλινική. Οι εργαστηριακές εξετάσεις είναι απαραίτητες για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της λοίμωξης σε μεταγενέστερο στάδιο. Τα αντισώματα έναντι της *B. burgdorferi* είναι συνήθως ανιχνεύσιμα εντός 4-8 εβδομάδων από τη μόλυνση. Σε ασθενείς με ύποπτες πρώιμες εκδηλώσεις της νόσου και αρνητικό αρχικό ορολογικό έλεγχο, συνιστάται ο έλεγχος διαδοχικών δειγμάτων ορού. Επί του πρακτέου, για την εργαστηριακή ορολογική επιβεβαίωση της λοίμωξης σε κλινική υποψία μεταναστευτικού ερυθήματος, χρειάζεται να αποσταλούν σε εξειδικευμένο εργαστήριο δύο διαδοχικά δείγματα ορού, ένα στην αρχή της νόσου (baseline εξέταση) και ένα μετά από 4-8 εβδομάδες. Ασθενείς με όψιμες εκδηλώσεις είναι σπάνια οροαρνητικοί και συνήθως έχουν πολύ υψηλούς τίτλους αντισωμάτων. Ωστόσο, η εμφάνιση ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς με άλλες λοιμώξεις ή καταστάσεις, όπως αυτοάνοσα νοσήματα, μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη διάγνωση και ακατάλληλη θεραπεία. Επιπλέον, τα αντισώματα παραμένουν θετικά συχνά για μήνες ή έτη μετά τη λοίμωξη, και ως εκ τούτου οι ορολογικές δοκιμασίες δεν μπορούν συχνά να διακρίνουν την οξεία/ ενεργό από την παρελθούσα λοίμωξη. Η διάγνωση της ενεργού λοίμωξης συνήθως επιβεβαιώνεται με δύο ορολογικές μεθόδους, βάσει συγκεκριμένου ειδικού πρωτοκόλλου, και απαιτεί εξειδικευμένο εργαστήριο. Άλλες ειδικές εξετάσεις μπορεί να είναι χρήσιμες σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως ο έλεγχος αντισωμάτων και ο μοριακός έλεγχος σε εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) ασθενών με υποψία νευρομπορρελίωσης. Ο μοριακός έλεγχος για *Borrelia* μπορεί να είναι επίσης χρήσιμος σε βιοψίες δέρματος από ασθενείς με ύποπτο μεταναστευτικό ερύθημα και χρόνια ατροφική ακροδερματίτιδα και σε αρθρικό υγρό από ασθενείς με υποψία αρθρίτιδας Lyme.

**Αντιμετώπιση και θεραπεία:** Όλοι οι ασθενείς με συμπτωματική λοίμωξη από *B. burgdorferi* πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή (π.χ. δοξυκυκλίνη, ή αμοξυκιλλίνη, κεφαλοσπορίνη, μακρολίδες). Η πρώιμη θεραπεία μπορεί να αποτρέψει τον κίνδυνο ανάπτυξης όψιμων επιπλοκών, αλλά ακόμη και ασθενείς με όψιμο στάδιο νόσου Lyme μπορούν να επωφεληθούν από τα αντιβιοτικά, αν και η κλινική ανάρρωση μπορεί να είναι ανεπαρκής εάν είχε προκληθεί σοβαρή ιστική βλάβη πριν τη θεραπεία. Ασθενείς με μεταναστευτικό ερύθημα θα πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή βάσει της κλινικής εικόνας, ακόμη και χωρίς να υπάρχει εργαστηριακή επιβεβαίωση.



- **Κροτωνογενής υποτροπιάζων πυρετός (tick-borne relapsing fever):** Μία άλλη νόσος, ο **κροτωνογενής υποτροπιάζων πυρετός (tick-borne relapsing fever)**, οφείλεται σε σπειροχαίτες του γένους *Borrelia*, και μεταδίδεται από μολυσμένους κρότωνα (Ornithodoros). Στην Ευρώπη και σε γειτονικές περιοχές έχουν καταγραφεί τουλάχιστον έξι είδη που προκαλούν τη νόσο, με τον μεγαλύτερο ενδημικό κίνδυνο στην Ιβηρική χερσόνησο (κυρίως στο Μεσογειακό της τμήμα) και στη Μικρά Ασία. Επίσης, η νόσος πρέπει να τίθεται στη διαφορική διάγνωση σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα εμπύρετα επεισόδια που επιστρέφουν από τροπικές περιοχές (ιδίως εάν έχει αποκλεισθεί η ελονοσία). Η νόσος εκδηλώνεται με υψηλό πυρετό, 3-18 ημέρες μετά το νύγμα κρότωνα. Άλλα συμπτώματα/σημεία περιλαμβάνουν έντονη καταβολή, κεφαλαλγία, αρθραλγίες, μυαλγίες, επιγαστραλγία, ναυτία, δυσκαμψία αυχένα, ηπατο-σπληνομεγαλία, συνήθως με συνοδό ίκτερο, και συχνά αυξημένο καρδιακό ρυθμό και αρτηριακή πίεση. Μπορεί να παρουσιασθεί εξάνθημα ή επιφανειακές πετεχειώδεις βλάβες. Αιμορραγικές βλάβες έχουν αναφερθεί, ιδίως επίσταξη, αιματοουρία και αιμορραγική διάρροια. Μετά το αρχικό εμπύρετο επεισόδιο, ακολουθεί μία περίοδος απυρεξίας και στη συνέχεια υποτροπιάζοντα εμπύρετα επεισόδια, με ποικίλο αριθμό υποτροπών (0-15) και μεσοδιάστημα μεταξύ των εμπύρετων επεισοδίων από 4 έως 14 ημέρες. Έχουν περιγραφεί νευρολογικές, αρθρικές και οφθαλμικές επιπλοκές. Οι περισσότερες λοιμώξεις είναι καλοήθεις και παραμένουν αδιάγνωστες. Η συνιστώμενη θεραπεία περιλαμβάνει τετρακυκλίνες/δοξυκυκλίνη. Η θεραπεία μπορεί να προκαλέσει αντίδραση Jarish-Herxheimer μέσα σε δύο ώρες από την αγωγή, λόγω μαζικής απελευθέρωσης κυτοκινών, που εκδηλώνεται με γενικευμένη κακουχία, κεφαλαλγία, πυρετό, εφίδρωση, ρίγος, επιληπτικές κρίσεις, εγκεφαλικό επεισόδιο, ταχυκαρδία, και υπόταση.
- **Φθειρογενής υποτροπιάζων πυρετός (louse-borne relapsing fever):** Πρόκειται για μία νόσο που οφείλεται στη *Borrelia recurrentis* και μεταδίδεται μέσω φθειρών σώματος από άνθρωπο σε άνθρωπο (κατά τη σύνθλιψη των φθειρών και επαφή των μολυσμένων υγρών με το δέρμα). Η νόσος ιστορικά ήταν συνήθης σε συνθήκες αυξημένου συγχρωτισμού και κακής υγιεινής, με μεγάλες επιδημίες (σε περιόδους πολέμου, λοιμού, σε παραγκουπόλεις και φυλακές), ενώ πλέον απαντάται κυρίως σε ενδημικές περιοχές στη βορειο-ανατολική Αφρική, στο «Κέρας» της Αφρικής, στην Αιθιοπία, καθώς και στην Ερυθραία, τη Σομαλία και το Σουδάν. Το 2015 καταγράφηκαν σε ευρωπαϊκές χώρες **εισαγόμενα περιστατικά σε πρόσφυγες** από την Αφρική, καθώς και δύο εγχώρια περιστατικά στην Ιταλία επισημαίνοντας την πιθανότητα δευτερογενούς εγχώριας μετάδοσης στην Ευρώπη (ECDC, Rapid Risk Assessment «Louse-borne relapsing fever in the EU», 17 November 2015, Διαθέσιμο από:

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/louse-borne-relapsing-fever-in-eu-rapid-risk-assessment-17-nov-15.pdf>).

Η έναρξη είναι συνήθως αιφνίδια, εντός 4-8 ημερών, με υψηλό εμπύρετο, κακουχία, ρίγος, εφίδρωση, κεφαλαλγία, μηνιγγισμό, μυαλγίες/ αρθραλγίες, μη ειδικά γαστρεντερικά συμπτώματα (ναυτία και εμέτους). Μπορεί να υπάρχουν ένεση επιπεφυκώτων, διάσπαρτες πετέχειες και ερυθυματώδεις εξάνθημα, καρδιοαναπνευστικά συμπτώματα (ταχυκαρδία, ήπια ταχύπνοια, βήχας), καθώς και νευρολογικές επιπλοκές (μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα, νευροπάθειες, παρέσεις κρανιακών νεύρων) και οφθαλμικές επιπλοκές. Συνήθης επιπλοκή είναι οι αιμορραγικές εκδηλώσεις (επίσταξη, αιμόπτυση, αιμορραγίες γαστρεντερικού ή κεντρικού νευρικού συστήματος). Τα συμπτώματα αυξάνουν σε ένταση τις πρώτες πέντε ημέρες (εύρος: 2-7 ημέρες) και μετά υφίονται. Μετά την πρώτη ύφεση, οι σπειροχαίτες επανεμφανίζονται στο αίμα και τα συμπτώματα επανεμφανίζονται, με υποτροπές που διαρκούν αρκετές ημέρες έως εβδομάδες (συνήθως <10 υποτροπές). Η νόσος μπορεί να είναι σοβαρή, με θνητότητα 10-40% εάν δεν θεραπευτεί καταλλήλως, και 2-5% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία. Η θεραπεία περιλαμβάνει αντιβιοτική αγωγή (θεραπεία εκλογής: δοξυκυκλίνη/ τετρακυκλίνες, εναλλακτικά πενικιλίνη G, ερυθρομυκίνη, ή χλωραμφενικόλη). Η αντιβιοτική αγωγή μπορεί να προκαλέσει μία δυνητικά σοβαρή ή ακόμη και θανατηφόρο αντίδραση Jarish-Herxheimer (αρχικά με ρίγος, υψηλό πυρετό, σύγχυση, υπερμεταβολισμό και μετά μείωση θερμοκρασίας, εφίδρωση, υπόταση, μυοκαρδιακή δυσλειτουργία), οπότε απαιτείται στενή παρακολούθηση του ασθενούς που λαμβάνει αντιβιοτική αγωγή.

## II. Ρικετσιώσεις

Οι Ρικέτσιες είναι Gram αρνητικά, υποχρεωτικά ενδοκυττάρια βακτήρια που μεταδίδονται συνήθως με αρθρώποδα, όπως κρότωνα, ψύλλους, ψείρες, ακάρεα. Οι ρικετσιώσεις έχουν παγκόσμια κατανομή. Τα είδη των Ρικετσιών και οι σχετιζόμενες κλινικές νόσοι ποικίλλουν ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή.

Οι περισσότερες ρικετσιακές λοιμώξεις μεταδίδονται μέσω νύγματος ή μολυσματικών υγρών (όπως περιττωμάτων) που ενοφθαλμίζονται διά του δέρματος από εκτοπαράσιτα, όπως κρότωνα, ψύλλους, φθείρες και ακάρεα. Η εισπνοή βακτηρίων ή η επαφή του επιπεφυκότα με μολυσματικό υλικό μπορεί επίσης να οδηγήσει σε λοίμωξη. Η μετάδοση λίγων ρικετσιώσεων από μετάγγιση αίματος ή μεταμόσχευση οργάνων είναι σπάνια αλλά έχουν γίνει κάποιες αναφορές.

Το γένος *Rickettsia* περιλαμβάνει τουλάχιστον 26 είδη, ενώ νέα παθογονικά είδη Ρικετσιών συνεχίζουν να αναγνωρίζονται τα τελευταία έτη. Οι ρικετσιώσεις κατατάσσονται σε δύο κύριες ομάδες: την **ομάδα των κηλιδωδών πυρετών** (spotted fever group) που περιλαμβάνει είδη Ρικετσιών που μεταδίδονται κυρίως με κρότωνα (αλλά και με ψύλλους και ακάρεα) και την **ομάδα του τύφου** (typhus group) που περιλαμβάνει τον ενδημικό και τον επιδημικό τύφο, με διαβιβαστές τους ψύλλους και τις φθείρες αντίστοιχα. Άλλες δύο ομάδες Ρικετσιών έχουν πρόσφατα περιγραφεί.

Στην Ευρώπη (κυρίως τη νότια και ανατολική) καταγράφονται ρικετσιώσεις της **ομάδας των κηλιδωδών πυρετών** που προκαλούνται από διάφορα είδη Ρικετσιών που έχουν ως διαβιβαστές διάφορα είδη κροτώνων. Οι κρότωνα, εκτός από τον ρόλο τους στην επιδημιολογία των ρικετσιώσεων ως διαβιβαστές, θεωρείται ότι αποτελούν και τα βασικά υποδόξα-δεξαμενές (reservoir) για τα περισσότερα κροτωνο-μεταδιδόμενα είδη Ρικετσιών. Οι Ρικέτσιες θεωρείται ότι κυκλοφορούν και διατηρούνται στη φύση σε πολύπλοκους κύκλους μετάδοσης μεταξύ άγριων θηλαστικών και των κροτώνων τους. Από τις ρικετσιώσεις της **ομάδας του τύφου** (typhus group) σε χώρες της Ευρώπης αναφέρεται ο ενδημικός τύφος με αιτιολογικό παράγοντα τη *Rickettsia typhi* που μεταδίδεται με τους ψύλλους (κυρίως των τρωκτικών). Ένα νέο είδος Ρικέτσιας, η *Rickettsia felis*, η οποία μεταδίδεται με τους ψύλλους, αναφέρεται σε χώρες της Ευρώπης και θεωρείται αναδυόμενο παθογόνο.

Οι κλινικές εκδηλώσεις των ρικετσιώσεων ποικίλλουν ανάλογα με τον αιτιολογικό παράγοντα και τον ασθενή. Τα συμπτώματα εκδηλώνονται τυπικά μέσα σε 1-2 εβδομάδες από το νύγμα του μολυσμένου αρθρώποδου, και περιλαμβάνουν εμπύρετο, κεφαλαλγία, κακουχία, εξάνθημα, ναυτία ή εμέτους. Πολλές ρικετσιώσεις συνοδεύονται από ένα κηλιδωβλατιδώδες, φυσαλιδώδες ή πετεχειώδες εξάνθημα, ή μερικές φορές από μία εσχάρα στο σημείο του νύγματος. Οι περισσότερες ρικετσιώσεις προκαλούν νόσο μέσης βαρύτητας, αλλά ορισμένες ρικετσιώσεις, συμπεριλαμβανομένου του Μεσογειακού κηλιδώδους πυρετού, μπορεί να έχουν θανατηφόρο κατάληξη εάν καθυστερήσει η διάγνωση και η θεραπεία. Η έγκαιρη έναρξη κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής είναι καθοριστικής σημασίας για την πρόγνωση του ασθενούς.

### • Ρικετσιώσεις ομάδας κηλιδωδών πυρετών/ Μεσογειακός κηλιδώδης πυρετός

Γενικά τα κλινικά συμπτώματα των ρικετσιώσεων της **ομάδας των κηλιδωδών πυρετών** (spotted fever rickettsioses) ξεκινούν 3-12 ημέρες μετά το νύγμα μολυσμένου κρότωνα και τυπικά περιλαμβάνουν εμπύρετο, κεφαλαλγία, μυαλγίες, αρθραλγίες, κακουχία, εξάνθημα, τοπική λεμφαδενοπάθεια, ναυτία ή εμέτους. Στις περισσότερες κροτωνο-μεταδιδόμενες ρικετσιώσεις παρατηρείται χαρακτηριστική εσχάρα ενοφθαλμισμού στο σημείο του νύγματος του κρότωνα (μπορεί -ωστόσο- να απουσιάζει ή να υπάρχουν πολλαπλές εσχάρες ανάλογα με το είδος της Ρικέτσιας), ή ελκωτική βλάβη. Μη ειδικά εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν λευκοπενία, αναιμία και θρομβοκυττοπενία, και αυξημένα ηπατικά ένζυμα. Ωστόσο, τα σημεία ποικίλλουν ανάλογα με το είδος της Ρικέτσιας και μπορεί να απουσιάζουν τα τυπικά συμπτώματα ή ενίοτε το μόνο σύμπτωμα να είναι ο πυρετός. Η θνητότητα των ρικετσιώσεων ποικίλλει.

Η συχνότερη ρικετσιώση στην Ευρώπη και στη χώρα μας είναι ο **Μεσογειακός κηλιδώδης πυρετός** (Mediterranean spotted fever ή «boutonneuse» fever), που οφείλεται στη *R. conorii subsp. conorii*. Απαντάται κυρίως στη νότια και ανατολική Ευρώπη και κρούσματα έχουν αναφερθεί και στην Ελλάδα. Στην Ευρώπη τα περισσότερα κρούσματα Μεσογειακού κηλιδώδους πυρετού παρουσιάζονται την άνοιξη και το καλοκαίρι. Ο διαβιβαστής της είναι ο κρότωνας *Rhiphicephalus sanguineus* («καφέ τσιμπούρι σκύλων»). Η περίοδος επώασης είναι συνήθως 3-7 ημέρες. Η πορεία νόσου ποικίλλει από ήπια, αυτό-περιοριζόμενη νόσο έως σοβαρή ή και θανατηφόρο μορφή. Η τυπική κλινική μορφή της νόσου περιλαμβάνει συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, εμπύρετο, καταβολή, μυαλγίες, περιφερική λεμφαδενοπάθεια, κηλιδοβλατιδώδες ή πετεχειώδες εξάνθημα (με αρχική εντόπιση συνήθως στα άκρα, σε παλάμες και πέλματα επίσης, και κεντρομόλο επέκταση)

και παθογνωμονική μαύρη «εσχάρα» ενοφθαλμισμού (tache noire) στο σημείο νύγματος του κρότωνα. Σπανιότερα αναφέρονται άτυπες σοβαρές εκδηλώσεις της νόσου, με καρδιολογικά συμπτώματα (μυοκαρδίτιδα, κολπική μαρμαρυγή, εκτασία στεφανιαίων αγγείων), οφθαλμολογικά συμπτώματα (αμφιβληστροειδοπάθεια, ραγοειδίτιδα), νευρολογικά συμπτώματα (εγκεφαλίτιδα/ μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, εγκεφαλικά ισχαιμικά έμφρακτα, πολυνευροπάθεια, πολυνευρίτιδα, απώλεια ακοής αισθητηριακού τύπου), παγκρεατική συμμετοχή, ρήξη σπληνός, ραβδομύλυση με οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, σηπτική καταπληξία, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Η θνητότητα μπορεί να είναι υψηλή. Άτομα μεγάλης ηλικίας και με υποκείμενα νοσήματα έχουν πιο μεγάλο κίνδυνο να εκδηλώσουν σοβαρή μορφή νόσου.

Στην Ελλάδα έχουν αναφερθεί κρούσματα και άλλων κροτωνο-μεταδιδόμενων ρικετσιώσεων της ομάδας των κηλιδωδών πυρετών, όπως: «ρικετσιώση που συσχετίζεται με λεμφαγγειΐτιδα» με αιτιολογικό παράγοντα τη *R.sibiricasubsp. mongolitimoniae*), καθώς και ρικετσιώσεις που οφείλονται στη *Rickettsia aeschlimannii* και τη *Rickettsia slovaca*. Επίσης, έχουν αναφερθεί περιστατικά *R. felis* που μεταδίδεται μέσω των ψύλλων.

Στις ΗΠΑ η πιο συχνή ρικετσιώση της ομάδας αυτής είναι ο Κηλιδώδης Πυρετός των Βραχωδών Ορέων (Rocky Mountain Spotted Fever) από τη *R. rickettsii*, που μεταδίδεται με κρότωνα και έχει υψηλή θνητότητα.

#### • Ρικετσιώσεις της ομάδας του τύφου/ Ενδημικός τύφος

Οι ρικετσιώσεις της ομάδας του τύφου (typhus group rickettsioses) περιλαμβάνουν τον επιδημικό τύφο, που προκαλείται από τη *Rickettsia prowazekii* και μεταδίδεται με φθίρες σώματος (σπάνια νόσος, περιστασιακά κρούσματα σε συνθήκες μαζικού συγχρωτισμού, με ενδημικές εστίες σε Αφρική, νότια Αμερική και Ρωσία), και τον ενδημικό τύφο που προκαλείται από τη *Rickettsia typhi* και μεταδίδεται με ψύλλους.

Ο ενδημικός τύφος (murine typhus) είναι μία νόσος που μεταδίδεται από μολυσμένους ψύλλους. Οι ψύλλοι μολύνονται όταν τσιμπούν μολυσμένα ζώα, κυρίως τρωκτικά (αρουραίους, ποντίκια), που αποτελούν τη βασική δεξαμενή (reservoir) της Ρικέτσιας *R. typhi* στη φύση. Οι άνθρωποι μολύνονται όταν έρχονται σε επαφή με μολυσμένους ψύλλους (και συγκεκριμένα με τα περιττώματά τους). Όταν οι μολυσμένοι ψύλλοι τσιμπούν τον άνθρωπο, τα περιττώματά τους επιμολύνουν την περιοχή του νύγματος (ή άλλες περιοχές με λύση συνέχειας του δέρματος, πληγές, εκδορές), προκαλώντας λοίμωξη. Οι άνθρωποι μπορούν επίσης να μολυνθούν εάν εισπνεύσουν περιττώματα μολυσμένων ψύλλων ή εάν τα μολυσμένα περιττώματα ψύλλων έρθουν σε επαφή με άλλους βλεννογόνους των ανθρώπων (π.χ. με τα μάτια τους). Σκύλοι και γάτες που ζουν σε αστικές και περι-αστικές περιοχές έχουν επίσης εμπλακεί ως είδη που μεταφέρουν μολυσμένους ψύλλους (σε ΗΠΑ και Ισπανία). Η Ρικέτσια *R. typhi* δεν μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο.

Ο ενδημικός τύφος εμφανίζεται σε περιοχές όπου άνθρωποι και τρωκτικά έρχονται σε τακτική επαφή, περιλαμβανομένων περιοχών με κακές συνθήκες υγιεινής, με μεγάλους πληθυσμούς αρουραίων/ ποντικών. Οι περισσότερες περιπτώσεις της νόσου καταγράφονται συνήθως από την άνοιξη έως και το φθινόπωρο.

Τα συμπτώματα της νόσου ξεκινούν συνήθως 7-14 ημέρες μετά την έκθεση σε μολυσμένους ψύλλους. Οι ασθενείς τυπικά παρουσιάζουν εμπύρετο και κεφαλαλγία, ή εμπύρετο και εξάνθημα, και μπορεί επίσης να παρουσιάζουν: μυαλγίες, πόνους σώματος, ανορεξία, ναυτία, εμέτους, κοιλιακό άλγος/ επιγαστραλγία, βήχα, διαταραχή επιπέδου συνείδησης. Συνήθη εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν θρομβοπενία, αναιμία, λευκοπενία, αύξηση ηπατικών ενζύμων, υπονατρίαζία. Σοβαρή νόσηση είναι σπάνια και οι περισσότεροι ασθενείς αναρρώνουν πλήρως, μερικές φορές και χωρίς θεραπεία. Η μη θεραπευθείσα νόσος, ωστόσο, μπορεί να προκαλέσει σοβαρή νόσο και βλάβη σε όργανα, όπως στο ήπαρ, τους νεφρούς, την καρδιά, τους πνεύμονες και τον εγκέφαλο, και έχουν αναφερθεί παγκοσμίως και θανατηφόρα περιστατικά, με πνευμονικές και νευρολογικές εκδηλώσεις.

Ο ενδημικός τύφος θεραπεύεται με αντιβιοτική αγωγή. Η αντιβιοτική αγωγή είναι πιο αποτελεσματική όταν δίνεται νωρίς μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, και -επί κλινικής υποψίας- δεν θα πρέπει να καθυστερεί εν αναμονή της εργαστηριακής επιβεβαίωσης.

Στη χώρα μας έχουν αναφερθεί (και πρόσφατα) περιστατικά και μικρές συρροές ενδημικού τύφου, σε συνθήκες συγχρωτισμού και σε περιοχές όπου οι συνθήκες ευνοούν την επαφή και εγγύτητα ανθρώπων με τρωκτικά και ψύλλους.

## Διάγνωση και θεραπεία ρικετσιώσεων

**Διάγνωση:** Η αρχική διάγνωση των ρικετσιώσεων στηρίζεται συνήθως στην κλινική εικόνα και επιβεβαιώνεται εν συνεχεία εργαστηριακά. Η ανταπόκριση στην κατάλληλη συνιστώμενη θεραπεία αποτελεί ένδειξη υπέρ της ορθότητας της αρχικής κλινικής διάγνωσης. Η διάγνωση των ρικετσιακών λοιμώξεων παρουσιάζει δυσκολίες και απαιτεί εξειδικευμένο εργαστήριο. Ορολογικές, μοριακές μέθοδοι και καλλιέργειες χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση των ρικετσιώσεων. Συνήθως η διάγνωση επιβεβαιώνεται με ορολογικές δοκιμασίες, με έλεγχο και σύγκριση αντισωμάτων σε διαδοχικά δείγματα ορού. Όσον αφορά στον ορολογικό έλεγχο, ένας αρνητικός ορολογικός έλεγχος την πρώτη εβδομάδα της νόσου δεν αποκλείει τη διάγνωση. Χρειάζονται 2-3 εβδομάδες μετά την έναρξη συμπτωμάτων για την ορομετατροπή, οπότε συνήθως απαιτείται ένα αρχικό δείγμα νωρίς, στην έναρξη της νόσου (την 1η εβδομάδα), και ένα δεύτερο δείγμα 2-3 εβδομάδες αργότερα (ή και τρίτο δείγμα μετά 4-6 εβδομάδες). Επειδή τα αντισώματα μπορεί να παραμείνουν υψηλά για έτη μετά την έκθεση, η οξεία λοίμωξη μπορεί να επιβεβαιωθεί μόνο με την αύξηση του τίτλου αντισωμάτων σε διαδοχικά δείγματα ορού, ενώ ένας μόνο υψηλός τίτλος αντισωμάτων δεν μπορεί να επιβεβαιώσει την οξεία λοίμωξη. Επιπρόσθετα, συμβαίνουν διασταυρούμενες αντιδράσεις στις ορολογικές δοκιμασίες μεταξύ διαφορετικών ειδών. Μοριακός έλεγχος με PCR σε επίχρισμα δερματικής βλάβης (εσχάρας ή έλκους) ή σε δείγμα αίματος αποτελεί χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο στα αρχικά στάδια της νόσου.

**Θεραπεία:** Οι ρικετσιώσεις αντιμετωπίζονται επιτυχώς με τη χρήση τετρακυκλινών, με τη δοξυκυκλίνη να αποτελεί τη θεραπεία πρώτης εκλογής (για 7-14 ημέρες συνήθως). Καθυστέρηση στην αγωγή μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή νόσο και θανατηφόρο έκβαση και ως εκ τούτου εμπειρική αγωγή συνιστάται να ξεκινάει άμεσα σε κάθε περιστατικό με κλινική υποψία ρικετσιώσης, πριν την επιβεβαίωση της διάγνωσης, ιδίως αν η κλινική κατάσταση του ασθενούς είναι επηρεασμένη ή βαίνει επιδεινούμενη και ανάλογα με την εκτίμηση του θεράποντος ιατρού. Εάν ο ασθενής λάβει αγωγή (δοξυκυκλίνη ή άλλη τετρακυκλίνη) μέσα στις πρώτες 4-5 ημέρες της νόσου, ο πυρετός συνήθως υφίεται μέσα σε 24-48 ώρες από την έναρξη της αγωγής. Εάν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί στην πρώιμη θεραπεία με τετρακυκλίνη, αυτό συνήθως αποτελεί ένδειξη ότι η νόσος δεν πρόκειται για ρικετσιώση μεταδιδόμενη με κρότωνα. Ασθενείς με σοβαρή νόσο μπορεί να χρειασθούν μεγαλύτερο διάστημα αγωγής πριν την κλινική βελτίωση, ιδίως εάν έχουν ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων.

### III. Αναπλάσωση

Η ανθρώπινη κοκκιοκυτταρική αναπλάσωση είναι μία νόσος που οφείλεται στο Gram αρνητικό βακτήριο *Anaplasma phagocytophilum* που προσβάλλει κυρίως τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα. Το παθογόνο μεταδίδεται στον άνθρωπο κυρίως με το νύγμα μολυσμένου κρότωνα *Ixodes ricinus*, ενώ έχει επίσης περιγραφεί μετάδοση μέσω μετάγγισης αίματος και περιγεννητική μετάδοση από μητέρα σε παιδί.

Η αναπλάσωση είναι η πιο ευρέως διαδεδομένη νόσος που μεταδίδεται με κρότωνα σε ζώα στην Ευρώπη, ενώ τα περιστατικά σε ανθρώπους δεν είναι συχνά, αν και πιθανά υποεκτιμώνται, λόγω τη μη ειδικής κλινικής εικόνας. Τα περισσότερα περιστατικά καταγράφονται από την άνοιξη έως το φθινόπωρο, με κορύφωση τους καλοκαιρινούς μήνες. Λίγα περιστατικά της νόσου έχουν καταγραφεί/ δημοσιευθεί και στην Ελλάδα.

Διάφορα είδη θηλαστικών -ιδίως τρωκτικά- έχουν αναγνωρισθεί ή προταθεί ως βασικά υποδόξα (reservoir) ειδών του γένους *Anaplasma*. Στην Ευρώπη ο κρότωνα *Ixodes ricinus* θεωρείται η βασική δεξαμενή (reservoir) του Αναπλάσματος. Τα παθογόνα στους ανθρώπους στελέχη μπορεί να μεταδοθούν στους κρότωνα από διάφορα μολυσμένα ζώα (π.χ. άλογα, σκύλους, μηρυκαστικά, άγρια οπληφόρα, σκαντζόχοιρους, αγριογούρουνα).

Ο χρόνος επώασης ποικίλλει με εύρος 5-21 ημέρες μετά το νύγμα μολυσμένου κρότωνα. Η κλινική εικόνα ποικίλλει. Οι περισσότεροι άνθρωποι έχουν μία ήπια ή μέτριας βαρύτητας νόσο, αν και μπορεί η νόσος να είναι σοβαρή έως και θανατηφόρος. Η κλινική εικόνα είναι συνήθως μίας οξείας μη ειδικής εμπύρετης λοίμωξης, διάρκειας 2-11 ημερών. Το 70-95% όσων μολύνονται παρουσιάζουν εμπύρετο, ρίγος, κακουχία, κεφαλαλγία, μυαλγίες, ή και αρθραλγίες, ηπατική συμμετοχή (τρανσαμινασαιμία), και πιο σπάνια σημεία προσβολής του νευρικού συστήματος (σύγχυση, νευρολογικές εκδηλώσεις, π.χ. μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, εστιακές παρέσεις), του γαστρεντερικού συστήματος (ναυτία, εμέτους, διάρροια, ανορεξία) ή του αναπνευστικού (δύσπνοια). Μία μειοψηφία ασθενών (<10%) παρουσιάζουν ερυθματώδες μη κνησμώδες εξάνθημα. Στις περισσότερες περιπτώσεις υπάρχει θρομβοκυττοπενία, λευκοπενία (λεμφοπενία), ήπια αναιμία και αυξημένα ηπατικά ένζυμα/ τρανσαμινασαιμία, αν και αυτά τα εργαστηριακά ευρήματα μπορεί να απουσιάζουν. Θανατηφόρος έκβαση είναι σπάνια (ιδίως στην Ευρώπη), ωστόσο -παρόλο που συνήθως η αναπλάσωση είναι στις περισσότερες περιπτώσεις μία ήπια, αυτό-περιοριζόμενη νόσος- **μπορεί να εξελιχθεί**



σε σοβαρή νόσο, να προκαλέσει πολυοργανική ανεπάρκεια και να έχει θανατηφόρο έκβαση, εάν δεν αντιμετωπισθεί έγκαιρα και καταλλήλως, ακόμη και σε προηγούμενως υγιή άτομα. Οι σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις και επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν: νεφρική ή αναπνευστική ανεπάρκεια, ARDS, περιφερικές νευροπάθειες, διαταραχές πήξης αίματος, ραβδομύωση, αιμορραγικές εκδηλώσεις, σύνδρομο που προσομοιάζει με τοξικό shock ή σηπτική καταπληξία, αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, καρδιαγγειακή καταπληξία, παγκρεατίτιδα, ευκαιριακές λοιμώξεις (από ιούς ή μύκητες). Η εκτιμώμενη θνητότητα είναι <1%, ενώ περίπου 7% των ασθενών χρειάζονται νοσηλεία σε ΜΕΘ (πηγή: CDC). Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο είναι η ανοσοκαταστολή, η μεγάλη ηλικία, η καθυστερημένη θεραπεία.

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

**Διάγνωση:** Η αρχική διάγνωση της αναπλάσωσης συνήθως βασίζεται στην κλινική εικόνα, τα συμπτώματα και το ιστορικό έκθεσης του ασθενούς (π.χ. πρόσφατο νύγμα κρότωνα ή επίσκεψη/ υπαίθριες δραστηριότητες σε περιοχές με κρότωνα) και μπορεί αργότερα να επιβεβαιωθεί και εργαστηριακά. Η διάγνωση της νόσου είναι δύσκολη (μη ειδικά συμπτώματα, αρνητικές ορολογικές δοκιμασίες τις πρώτες 7-10 ημέρες της νόσου) και συχνά βασίζεται στην κλινική υποψία μόνο. Μετά την κλινική υποψία της νόσου και την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να γίνουν ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Αντισώματα έναντι του Αναπλάσματος ανιχνεύονται συνήθως την 7<sup>η</sup> - 10<sup>η</sup> ημέρα νόσου. Ως εκ τούτου, ένα αρνητικό αποτέλεσμα ορολογικού ελέγχου κατά την πρώτη εβδομάδα της νόσου δεν αποκλείει τη διάγνωση. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται συνήθως με ορολογικές δοκιμασίες με αύξηση του τίτλου αντισωμάτων σε διαδοχικά δείγματα ορού (το πρώτο δείγμα είναι σκόπιμο να λαμβάνεται εντός της πρώτης εβδομάδας νόσου -και είναι συνήθως αρνητικό- και το δεύτερο δείγμα να λαμβάνεται 2-4 εβδομάδες αργότερα). Τα αντισώματα IgM είναι λιγότερο ειδικά από τα IgG αντισώματα και δεν μπορούν να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση από μόνα τους (μπορεί να είναι ψευδώς θετικά). Τα αντισώματα μπορεί να παραμείνουν υψηλά για πολλούς μήνες μετά τη λοίμωξη, γι' αυτό η πρόσφατη λοίμωξη επιβεβαιώνεται με αύξηση του τίτλου αντισωμάτων σε διαδοχικά δείγματα. Επίσης, στην οξεία φάση της νόσου μπορεί να γίνει μοριακός έλεγχος αίματος (PCR), αλλά ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη διάγνωση (υπάρχουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα λόγω διαλείπουσας βακτηριαμίας). Κατά την πρώτη εβδομάδα νόσου, μικροσκοπική εξέταση επιχρίσματος αίματος μπορεί να αναδείξει τα χαρακτηριστικά ενδοκοκκιοκυτταρικά έγκλειστα/ «μορίδια» ή «βολία» (morulae)/ μικροαποικίες του Αναπλάσματος στο κυτταρόπλασμα των λευκοκυττάρων (μόνο στο 20% των ασθενών).

**Θεραπεία:** Επειδή η αναπλάσωση μπορεί να είναι δύσκολο να διαγνωσθεί, ιδίως στα αρχικά στάδια της νόσου, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν αγωγή βάσει της κλινικής υποψίας. Η δοξυκυκλίνη είναι η θεραπεία εκλογής. Η θεραπεία είναι πιο αποτελεσματική όταν ξεκινά νωρίς στην πορεία της νόσου. Ως εκ τούτου, η θεραπεία συνιστάται να στηρίζεται στην κλινική υποψία και να ξεκινάει άμεσα σε περίπτωση κλινικής υποψίας της νόσου, πριν την εργαστηριακή επιβεβαίωση. Υπάρχει γενικά ταχεία απόκριση στη θεραπευτική αγωγή, με σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας εντός 24-72 ωρών. Εάν η κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία καθυστερεί, θα πρέπει να αξιολογηθεί η πιθανότητα άλλης λοίμωξης ή συλλοίμωξης με άλλο παθογόνο.

#### IV. Ερλιχίωση

Υπάρχουν ορισμένα είδη Ερλιχιών που μεταδίδονται με κρότωνα, με βασικές δεξαμενές διάφορα ζώα, όπως ελάφια, σκύλους, μηρυκαστικά, τρωκτικά. Η ανθρώπινη μονοκυτταρική ερλιχίωση οφείλεται στο είδος *Ehrlichia chaffeensis*, με περιστατικά να καταγράφονται κυρίως στην Αμερικανική ήπειρο. Μεταδίδεται κυρίως με νύγμα μολυσμένου κρότωνα. Τυπικά προκαλεί οξεία εμπύρετο νόσο, με ποικίλη συμπτωματολογία, συνήθως ήπιας ή μέτριας βαρύτητας, αν και είναι πιθανή και πιο σοβαρή νόσηση. Τα συμπτώματα ξεκινούν τυπικά εντός 5-14 ημερών μετά το νύγμα μολυσμένου κρότωνα, και περιλαμβάνουν τις πρώτες ημέρες: πυρετό, ρίγος, κεφαλαλγία, κακουχία, μυαλγία, γαστρεντερικά συμπτώματα, σύγχυση, εξάνθημα (κηλιδοβλατιδώδες ή πετεχειώδες). Εάν δεν θεραπευθεί εγκαίρως, η νόσος μπορεί να γίνει σοβαρή και να εκδηλωθεί με μηνιγγίτιδα/ μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια-ARDS, εικόνα τοξικής ή σηπτικής καταπληξίας, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, διαταραχές πήξης αίματος. Εργαστηριακά ευρήματα μπορεί να περιλαμβάνουν λευκοπενία, θρομβοπενία, μέτριου βαθμού τρανσαμινασαιμία, αν και μπορεί τα ευρήματα αυτά να απουσιάζουν. Θεραπεία εκλογής είναι η δοξυκυκλίνη.

## V. Μπαμπεσίωση

Η μπαμπεσίωση οφείλεται σε είδη του παρασίτου *Babesia spp.* (κυρίως *B. microti* and *B. divergens*), που προσβάλλουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Τα παράσιτα μεταδίδονται κυρίως μέσω κροτώνων (*Ixodes ricinus* στην Ευρώπη), ενώ έχουν καταγράψει περιπτώσεις μετάδοσης μέσω μετάγγισης αίματος και σπάνιες περιπτώσεις κάθετης μετάδοσης. Οι κρότωνα μολύνονται από μολυσμένα ζώα (βασικές δεξαμενές/ reservoir είναι βοοειδή, ελάφια και τρωκτικά, καθώς και οι ίδιοι οι κρότωνα σε ορισμένα είδη *Babesia*). Οι περισσότερες λοιμώξεις είναι ασυμπτωματικές. Στις κλινικές περιπτώσεις, ο χρόνος επώασης κυμαίνεται από μία έως οκτώ εβδομάδες, αλλά μπορεί να συμβεί καθυστερημένη εμφάνιση συμπτωμάτων μετά από παρατεταμένη ασυμπτωματική λοίμωξη, μετά από αρκετούς μήνες. Η ένταση των συμπτωμάτων ποικίλλει. Η οξεία νόσος ξεκινά με μη ειδικά συμπτώματα γριπώδους συνδρομής και γενικά παρουσιάζεται με ενδαγγειακή αιμόλυση που προκαλεί αιμοσφαινουρία και ήπια έως σοβαρά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένου ίκτερου λόγω αιμόλυσης, μη περιοδικό υψηλό πυρετό, κεφαλαλγία, ρίγος, μυαλγίες. Αυτή η εικόνα μπορεί να διαρκέσει από μερικές ημέρες έως λίγους μήνες. Σύνδρομο με εικόνα καταπληξίας με νεφρική ανεπάρκεια και πνευμονικό οίδημα μπορεί να συμβεί και μπορεί να είναι θανατηφόρο. Τα περιστατικά σε ανθρώπους αφορούν κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένους ή σπληνεκτομηθέντες ασθενείς (αλλά όχι μόνο). Είναι σημαντική η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των ασθενών βάσει κλινικής υποψίας της λοίμωξης, καθώς η νόσος στην Ευρώπη είναι δυνητικά πολύ σοβαρή. Η διάγνωση γίνεται μέσω μικροσκοπικής εξέτασης επιχρίσματος αίματος, καλλιέργειας και μοριακού ελέγχου με PCR. Κριτήρια που σχετίζονται με υψηλή θνητότητα είναι παρασιταίμια >10%, αιμοσφαιρίνη <10 g/dl, προηγηθείσα σπληνεκτομή, ARDS και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η τυπική θεραπεία περιλαμβάνει συνδυασμό κλινδαμυκίνης και κινίνης (σε συνδυασμό με αφαιματομεταγγίσεις σε σοβαρές περιπτώσεις), ενώ ο συνδυασμός ατοβακόνης και αζιθρομυκίνης είναι επίσης αποτελεσματικός.

### Προφύλαξη – Πρόληψη νοσημάτων που μεταδίδονται με κρότωνα ή ψύλλους

Συνήθως δεν συνιστάται προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή μετά το νύγμα κρότωνα ή ψύλλου στην Ελλάδα. Η αποφυγή των νυγμάτων κροτώνων και της επαφής με κρότωνα και η σωστή και έγκαιρη απομάκρυνση των προσκολλημένων κροτώνων αποτελούν τα βασικά μέτρα πρόληψης των νόσων που μεταδίδονται με κρότωνα. [Αναλυτικές οδηγίες για την αποφυγή της επαφής με κρότωνα](#) και την πρόφύλαξη από τα νύγματα κροτώνων υπάρχουν διαθέσιμες στην ιστοσελίδα του Ε.Ο.Δ.Υ. (Ευρετήριο Α-Ω > Κ ή Τ > «Τσιμπούρια - Κρότωνα») και περιλαμβάνουν (επιγραμματικά): προσοχή κατά τη διαμονή στην ύπαιθρο, κατάλληλο ρουχισμό, χρήση εντομοαπωθητικού, προσεκτικό και συχνό έλεγχο του σώματος και των ρούχων για κρότωνα κατά τη διαμονή στην ύπαιθρο και μετά την επιστροφή στο σπίτι, προστασία των κατοικίδιων και οικόσιτων ζώων από κρότωνα, καθημερινός έλεγχος ζώων για κρότωνα, προσεκτική και γρήγορη απομάκρυνση του προσκολλημένου κρότωνα με ορθό τρόπο κτλ. **Είναι σημαντικό οι κρότωνα να εντοπίζονται και να αφαιρούνται -σύμφωνα με τις συνιστώμενες οδηγίες και προφυλάξεις- όσο το δυνατόν γρηγορότερα.**

Επίσης, στην ιστοσελίδα του Ε.Ο.Δ.Υ. υπάρχουν διαθέσιμες [οδηγίες για την προστασία από τους ψύλλους](#) και τα μέτρα καταπολέμησης των ψύλλων.

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

## Ενδεικτική βιβλιογραφία

1. ECDC, Factsheet about Borreliosis (Διαθέσιμο από: <https://www.ecdc.europa.eu/en/borreliosis/facts/factsheet>)
2. ECDC, Lyme borreliosis, Factsheet for health professionals, Διαθέσιμο από: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/healthtopics/emerging\\_and\\_vector-borne\\_diseases/tick\\_borne\\_diseases/public\\_health\\_measures/Documents/HCP\\_factsheet\\_LB\\_highres.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/healthtopics/emerging_and_vector-borne_diseases/tick_borne_diseases/public_health_measures/Documents/HCP_factsheet_LB_highres.pdf)
3. Public Health England. Lyme disease: resources and guidance. Διαθέσιμο από: <https://www.gov.uk/government/collections/lyme-disease-guidance-data-and-analysis>
4. WHO, Regional Office for Europe. Lyme Borreliosis in Europe. Διαθέσιμο από: [https://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0008/246167/Fact-sheet-Lyme-borreliosis-Eng.pdf](https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/246167/Fact-sheet-Lyme-borreliosis-Eng.pdf).
5. ECDC, Facts about tickborne relapsing fever (Διαθέσιμο από: <https://www.ecdc.europa.eu/en/tick-borne-relapsing-fever/facts>)
6. ECDC, Facts about louse-borne relapsing fever (Διαθέσιμο από: <https://www.ecdc.europa.eu/en/louse-borne-relapsing-fever/facts>)
7. ECDC, Technical report. Epidemiological situation of rickettsioses in EU/EFTA countries. (Διαθέσιμο από: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/epidemiological-situation-rickettsioses-euefta-countries>)
8. CDC, Yellow Book, “Rickettsial Diseases (Including Spotted Fever & Typhus Fever Rickettsioses, Scrub Typhus, Anaplasmosis, and Ehrlichioses)” (Διαθέσιμο από: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/rickettsial-including-spotted-fever-and-typhus-fever-rickettsioses-scrub-typhus-anaplasmosis-and-ehr>)
9. CDC, Other Spotted Fever Group Rickettsioses. Information for Health Care Providers (Διαθέσιμο από: <https://www.cdc.gov/other spotted fever/healthcare-providers/index.html>).
10. ECDC, Factsheet on Human granulocytic anaplasmosis (Διαθέσιμο από: <https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-diseases-public-health/human-granulocytic-anaplasmosis/factsheet-human-granulocytic>)
11. CDC, Typhus Fevers, Information for Healthcare Providers (Διαθέσιμο από: <https://www.cdc.gov/typhus/healthcare-providers/index.html>).
12. CDC, Ehrlichiosis. Information for Healthcare Providers (Διαθέσιμο από: <https://www.cdc.gov/ehrlichiosis/healthcare-providers/index.html>).
13. CDC. MMWR. “Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever and Other Spotted Fever Group Rickettsioses, Ehrlichioses, and Anaplasmosis — United States A Practical Guide for Health Care and Public Health Professionals”, May 2016 (Διαθέσιμο από: [rr6502.pdf \(cdc.gov\)](https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6502.pdf)).
14. ECDC. Facts about babesiosis (Διαθέσιμο από: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/babesiosis/facts-about-babesiosis>).
15. Philippe Parola, Christopher D. Paddock, Cristina Socolovschi, Marcelo B. Labruna, Oleg Mediannikov, Tahar Kernif, Mohammad Yazid Abdad, John Stenos, Idir Bitam, Pierre-Edouard Fournier, and Didier Raoult. Update on Tick-Borne Rickettsioses around the World: a Geographic Approach. *Clin Microbiol Rev.* 2013 Oct; 26(4): 657–702.
16. Brouqui P, Parola P, Fournier PE, Raoult D. Spotted fever rickettsioses in southern and eastern Europe. *FEMS Immunol Medl Microbiol.* 2007 Feb;49(1):2-12.
17. Heyman P, Cochez C, Hofhuis A, van der Giessen J, Sprong H, Porter SR, Losson B, Saegerman C, Donoso-Mantke O, Niedrig M, Papa A. A clear and present danger: tick-borne diseases in Europe. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 Jan;8(1):33-50.
18. Socolovschi C, Mediannikov O, Raoult D, Parola P. Update on Tick-Borne Bacterial Diseases in Europe. *Parasite.* 2009 Dec;16(4):259-73.

19. Chochlakis D, Psaroulaki A, Kokkini S, Kostanatis S, Arkalati E, Karagrannaki E, Tsiatis K, Tselentis Y, Gikas A. First evidence of Anaplasma infection in Crete, Greece. Report of six human cases. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Dec;15 Suppl 2:8-9.
20. Germanakis A, Chochlakis D, Angelakis E, Tselentis Y, Psaroulaki A. Skin lesions and inoculation eschars at the tick bite site in spotted fever group rickettsioses: experience from a patient series in eastern Crete, Greece. *Dermatology.* 2014;228(4):332-7.
21. Germanakis A, Chochlakis D, Angelakis E, Tselentis Y, Psaroulaki A. *Rickettsia aeschlimannii* infection in a man, Greece. *Emerg Infect Dis.* 2013 Jul;19(7):1176-7.
22. Germanakis A, Psaroulaki A, Gikas A, Tselentis Y. Mediterranean spotted fever in Crete, Greece: clinical and therapeutic data of 15 consecutive patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Oct;1078:263-9.
23. Psaroulaki A, Germanakis A, Gikas A, Scoulica E, Tselentis Y. Simultaneous detection of "*Rickettsia mongolotimonae*" in a patient and in a tick in Greece. *J Clin Microbiol.* 2005 Jul;43(7):3558-9.
24. Psaroulaki A, Germanakis A, Gikas A, Scoulica E, Tselentis Y. First isolation and genotypic identification of *Rickettsia conorii* Malish 7 from a patient in Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005 Apr;24(4):297-8.
25. Tsioutis C, Chaliotis G, Kokkini S, Doukakis S, Tselentis Y, Psaroulaki A, Gikas A. Murine typhus in elderly patients: a prospective study of 49 patients. *Scand J Infect Dis.* 2014 Nov;46(11):779-82.
26. Gikas A, Kokkini S, Tsioutis C, Athenessopoulos D, Balomenaki E, Blasak S, Matheou C, Tselentis Y, Psaroulaki A. Murine typhus in children: clinical and laboratory features from 41 cases in Crete, Greece. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Dec;15 Suppl 2:211-2.
27. Gikas A, Doukakis S, PEDIADITIS J, KASTANAKIS S, PSAROULAKI A, TSELENTIS Y. Murine typhus in Greece: epidemiological, clinical, and therapeutic data from 83 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002 May-Jun;96(3):250-3.
28. Papa A, Dalla V, Petala A, Maltezou HC, Maltezos E. 2010. Fatal Mediterranean spotted fever in Greece. *Clin. Microbiol. Infect.* 16:589–592.
29. Labropoulou S, Charvalos E, Chatzipanagiotou S, Ioannidis A, Sylignakis P, Taka S, Karageorgou I, Linou M, Mpizta G, Mentis A, Edouard S, Raoult D, Angelakis E. Sunbathing, a possible risk factor of murine typhus infection in Greece. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021 Mar 12;15(3):e0009186. doi: 10.1371/journal.pntd.0009186. PMID: 33711035; PMCID: PMC7990230.
30. Sarikloglou E, Goula A, Sidiropoulos C, Tsofia M, Papa A. Murine Typhus with Marked Thrombocytopenia in a Child in Northern Greece and Literature Review. *Jpn J Infect Dis.* 2018 Sep 21;71(5):368-369. doi: 10.7883/yoken.JJID.2018.091. Epub 2018 May 31. PMID: 29848847.