

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

Β΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Μ.ΤΣΟΛΙΑ

**Υποκλινική αναζωπύρωση του ιού της ανεμευλογιάς
σε παιδιά μετά από σοβαρό stress .**

**ΠΑΠΑΛΟΥΚΑΣ ΕΥΘΥΜΙΟΣ-ΟΡΕΣΤΗΣ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2016

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Παπαευαγγέλου Βασιλική: Αναπληρώτρια καθηγήτρια

Τσολιά Μαρίζα: Αναπληρώτρια καθηγήτρια

Καφετζής Δημήτρης: Καθηγητής

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ:

Πέτρος Π. Σφηκάκης

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Βασιλική Παπαευαγγέλου**, Καθηγήτρια Παιδιατρικής
2. **Δημήτρης Καφετζής**, Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής
3. **Μαρίζα Τσολιά**, Καθηγήτρια Παιδιατρικής
4. **Νίκος Σπυρίδης**, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής
5. **Βασιλική Σπούλου**, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής
6. **Κωνσταντίνος Πρίφτης**, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής
7. **Αχιλλέας Αττιλάκος**, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής

Βιογραφικό Σημείωμα

Παπαλουκάς Ευθύμιος-Ορέστης

I. Προσωπικά Δεδομένα:

Όνοματεπώνυμο : Παπαλουκάς Ευθύμιος-Ορέστης
Ημ. Γέννησης : 05/01/1980
Οικογ. Κατάσταση : Έγγαμος με ένα παιδί
Διεύθυνση κατοικίας : Άνω Μερά, Μύκονος, τκ 84600.(τθ.823)
Τηλέφωνα: 6932484499, 2289400391
Email: orestispapaloukas@yahoo.com

II. Σπουδές:

1997-2003: Ιατρική σχολή «Karol Marcinkowski» ,Ποζναν (Poznan), Πολωνία.

1991-1997: 1^ο Γενικό Γυμνάσιο και Λύκειο Γλυφάδας.

III.Επαγγελματική εμπειρία:

Σεπτέμβριος 2013-παρόν: Ιδιώτης παιδίατρος.

Μάρτιος 2009-Δεκέμβριος 2012: Ειδικευόμενος Παιδιατρικής στο Νοσοκομείο Παίδων 'Π&Α Κυριακού' , Β Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα.

Απρίλιος 2005-Απρίλιος 2006: Υποχρεωτική υπηρεσία υπαίθρου στο Κ.Υ. Μυκόνου, αρμοδιότητας του Γενικού Νοσοκομείου Σύρου.

Ιανουάριος 2005-Απρίλιος 2005: Τρίμηνη εκπαίδευση στο Γενικό Νοσοκομείου Σύρου.

IV. Επιστημονικό Έργο:

A. Υποψήφιος Διδάκτωρας της Ιατρικής Σχολής Αθηνών.

Ο τίτλος της διδακτορικής διατριβής είναι « Προοπτική μελέτη για την αναζωπύρωση του ιού της ανεμευλογιάς με τη μορφή του Έρπη ζωστήρα (VZV) σε παιδιά υπό σοβαρό stress » με ημερομηνία έναρξης την 5^η Νοεμβρίου 2009.

B. Δημοσιεύσεις σε ξένα περιοδικά

1. Successes and challenges in varicella vaccine.

Papaloukas O, Giannouli G , Papaevangelou V

Ther Adv Vaccines. 2014 Mar;2(2):39-55.

2. Subclinical VZV reactivation in immunocompetent children

hospitalized in the ICU associated with prolonged fever duration.

Papaevangelou V, Quinlivan M, Lockwood J, Papaloukas O, Sideri G, Critselis E, Papassotiriou I, Papadatos J, Breuer J.

Clin Microbiol Infect. 2013 May;19(5):E245-51.

Πρόλογος

Η ανεμευλογιά είναι μια καλοήθης, αυτοπεριοριζόμενη νόσος της παιδικής ηλικίας, που ως αίτιο έχει τον ιό της Ανεμευλογιάς-Έρπη ζωστήρα (VZV). Η νόσος παρουσιάζει σοβαρότερη εικόνα στη νεογνική- βρεφική ηλικία, στους ενήλικες, στους ηλικιωμένους και στους ανοσοκατεσταλμένους.

Κυριότερες επιπλοκές της ανεμευλογιάς είναι η πνευμονία, η εγκεφαλίτιδα και οι δευτεροπαθείς λοιμώξεις δέρματος από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Α. Επαναλοίμωξη από ανεμευλογιά οδηγεί στην εμφάνιση Έρπη-ζωστήρα, κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένους και ηλικιωμένους.

Η ανεμευλογιά αποτελούσε πολύ κοινό νόσημα πριν την εφαρμογή μαζικού εμβολιασμού. Στις ΗΠΑ ο αριθμός των περιστατικών της νόσου άγγιξε ποσό ίσο με τον αριθμό των γεννήσεων. Το 1995 ξεκίνησε το πρόγραμμα εμβολιασμού κατά της ανεμευλογιάς, γεγονός, που είχε σαν αποτέλεσμα να μειωθούν δραματικά η επίπτωση, οι νοσηλείες και η θνησιμότητα, μέσα σε λίγα χρόνια. Οι ηλικίες, που παρατηρήθηκε η μεγαλύτερη πτώση της επίπτωσης αφορούσαν αυτές μεταξύ ενός και τεσσάρων ετών.

Εμβόλιο ζώντων εξασθενημένων ιών κυκλοφορεί σε αρκετές χώρες. Είναι ασφαλές και αποτελεσματικό. Ο εμβολιασμός έναντι του ιού δεν εφαρμόζεται σε αρκετές χώρες. Η αντίληψη της νόσου ως καλοήθους, ο κίνδυνος μεταφοράς της επίπτωσης της νόσου σε μεγαλύτερες ηλικίες, όπου η ανεμευλογιά εμφανίζει σοβαρότερες επιπλοκές και η πιθανή αύξηση της επίπτωσης του Έρπη ζωστήρα είναι μερικοί μόνο από τους προβληματισμούς, που έχουν ειπωθεί από τους σκεπτικιστές έναντι του μαζικού εμβολιασμού.

Στην προσπάθεια να συμβάλουμε καλύτερα στη γνώση της συμπεριφοράς του ιού και τον τρόπο, που εξασφαλίζεται η ανοσία, η συγκεκριμένη μελέτη θέλει να διερευνήσει την πιθανότητα αναζωπύρωσης του ιού σε έντονο στρες, όπως αυτό στο οποίο υπόκεινται οι ασθενείς σε Μ.Ε.Θ. και τις κλινικές εκφάνσεις της πιθανής αναζωπύρωσης (εμφάνιση Έρπη ζωστήρα, κ.α.). Επίσης, η μελέτη συνδέει το ιστορικό έκθεσης στον ιό, (φυσική νόσηση ή εμβολιασμός), με την πιθανότητα αναζωπύρωσης του ιού και των κλινικών επιπτώσεων, που μπορούν να εμφανιστούν.

Θεωρώ βαθύτατη υποχρέωση μου να εκφράσω τις ευχαριστίες και τον απέραντο σεβασμό μου στα πρόσωπα, που με βοήθησαν στη συγγραφή αυτής της διατριβής.

Τον Ομότιμο Καθηγητή Παιδιατρικής, κύριο Δημήτρη Καφετζή, για την ευκαιρία, που μου έδωσε να εκπονήσω την παρούσα διατριβή.

Την Καθηγήτρια Παιδιατρικής, κυρία Βασιλική Παπαευαγγέλου για την συμβολή της στον σχεδιασμό, την εκτέλεση, την καθοδήγηση και την ολοκλήρωση της μελέτης. Η συμμετοχή της σε όλη τη διαδικασία της διατριβής ήταν καταλυτική, καίρια και αποτελεσματική και η συμπαράσταση της απεριόριστη. Αποτελεί ύψιστη τιμή και προνόμιο η συνεργασία μου μαζί της.

Τον Διευθυντή της Μ.Ε.Θ του Νοσοκομείου Παίδων 'Π&Α' Κυριακού, κύριο Ιωάννη Παπαδάτο και όλο το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της Μ.Ε.Θ. για τη μεγάλη βοήθεια στη συλλογή των δεδομένων.

Την κυρία Ελένη Κριτσέλη για την πολύτιμη βοήθεια της στο στατιστικό μέρος της διατριβής.

Όλους όσους συνεργάστηκαν για την ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης και φυσικά τους γονείς και τα παιδιά, που πήραν μέρος σε αυτή με υπομονή και συνεργατικότητα.

Περιεχόμενα

Α΄ ΜΕΡΟΣ

Γενικό Μέρος

Πρόλογος.....	5
Α΄ ΜΕΡΟΣ.....	7
Α΄ ΜΕΡΟΣ.....	10
1. Ο Ιός.....	10
2. Παθογένεια Ανεμευλογιάς.....	13
3. Επιδημιολογία	16
3.1. Λοίμωξη από τον ιό.....	16
3.2. Νοσηρότητα από ανεμευλογιά.....	18
3.3. Μεταβολές στην επιδημιολογία της νόσου μετά την εφαρμογή μαζικού εμβολιασμού.....	19
3.3.1 Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου στις ΗΠΑ.....	19
4. Κλινική Εικόνα Ανεμευλογιάς.....	22
4.1. Κλινική εικόνα	22
4.1.1. Τυπικά ευρήματα.....	22
4.1.2 Επιπλοκές ανεμευλογιάς.....	23
4.2 Ανεμευλογιά και εγκυμοσύνη.....	28
5. Έρπης Ζωστήρας.....	32
5.1. Γενικά για τον ΕΖ.....	32
5.2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΕΖ	33
6. Διάγνωση / Εργαστηριακός Έλεγχος.....	36
7. Θεραπεία Ανεμευλογιάς Και Έρπητα Ζωστήρα	38
8. Πρόληψη	41
8.1. Πρωτογενής πρόληψη.....	41
8.1.1 Αποτελεσματικότητα του εμβολίου πριν την εφαρμογή του προγράμματος μαζικού εμβολιασμού.....	43
8.1.2 Αποτελεσματικότητα του εμβολίου μετά την εφαρμογή του προγράμματος του εμβολιασμού.....	44
8.2. Δευτερογενής πρόληψη.....	47

9. Λόγοι μη εφαρμογής μαζικού εμβολιασμού έναντι ανεμευλογιάς στην Ευρώπη.....	49
9.1 Πιθανή μετακίνηση της νόσου σε μεγαλύτερες ηλικίες.....	50
9.2 Πιθανή αύξηση της επίπτωσης του Έρπη ζωστήρα λόγω μειωμένης κυκλοφορίας του ιού.....	52
B' ΜΕΡΟΣ.....	58
1. Σκοπός μελέτης	58
2. Μεθοδολογία	58
2.1. Σχεδιασμός μελέτης	59
2.2. Πληθυσμός μελέτης	59
2.3. Μεθοδολογία μελέτης	59
2.4. Ομάδα μαρτύρων.....	61
2.5. Ορολογικός έλεγχος.	61
2.6. Ανίχνευση ιικού DNA.....	62
2.7. Στατιστική ανάλυση.....	62
3. Αποτελέσματα.....	63
3.1. Δημογραφικά δεδομένα και ορολογικός έλεγχος.	63
3.2. Ανίχνευση ιικού DNA σε ασθενείς ΜΕΘ και υγιείς μάρτυρες	64
3.2.1. Ανίχνευση VZV DNA σε παιδιατρικούς ασθενείς ΜΕΘ.....	64
3.2.2. Ανίχνευση HSV DNA σε παιδιατρικούς ασθενείς ΜΕΘ.....	64
3.2.3. Ανίχνευση VZV DNA σε υγιείς μάρτυρες.....	65
3.3. Παραγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την αναζωπύρωση ερπητοιών σε παιδιατρικούς ασθενείς ΜΕΘ.	65
4. Συζήτηση.....	66
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	72
SUMMARY	73
Βιβλιογραφία	74

Πίνακες

Πίνακας 1. Ερπητοιοί.....	10
Πίνακας 2. Ηλικιακή επιπτώση Ανεμευλογιάς σε Ευρωπαϊκές χώρες	18
Πίνακας 3. Ετήσιος ηλικιακός δείκτης θνησιμότητας από ανεμευλογιά.	22
Πίνακας 4. Αποτελεσματικότητα εμβολιαστικού σχήματος μίας (1) δόσης σε συνάρτηση τύπων εμβολίου και σοβαρότητας της νόσου.	45
Πίνακας 5. Αποτελεσματικότητα εμβολιαστικού σχήματος δύο (2) δόσεων (μονοδύναμο εμβόλιο) ^α ..	47
Πίνακας 6.....	51
Πίνακας 7.....	54
Πίνακας 8. Ιικό φορτίο VZV-DNA σε παιδιά που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ.	69
Πίνακας 9. Ιστορικό έκθεσης στον VZV και ανίχνευση VZV-DNA σε δείγματα αίματος και σάλιου.	70
Πίνακας 10. Κλινικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακά ευρήματα.	71

Εικόνες

Εικόνα 1. Δομή των Ερπητοϊών	11
Εικόνα 2. VZV μέσω ηλεκτρονικού μικροσκοπίου.....	12
Εικόνα 3. Παθογένεια Ανεμευλογιάς	14
Εικόνα 4. Η κίνηση του VZV στο δέρμα κατά τη νόσηση από Ανεμευλογιά και Έρπη Ζωστήρα.	15
Εικόνα 5. Έρπης Ζωστήρας	33
Εικόνα 6. Δερματομική κατανομή ΕΖ	34
Εικόνα 7. Φυσαλιδώδες εξάνθημα από VZV.....	34
Εικόνα 8. Δερματομική κατανομή	35

Α΄ ΜΕΡΟΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ο Ιός

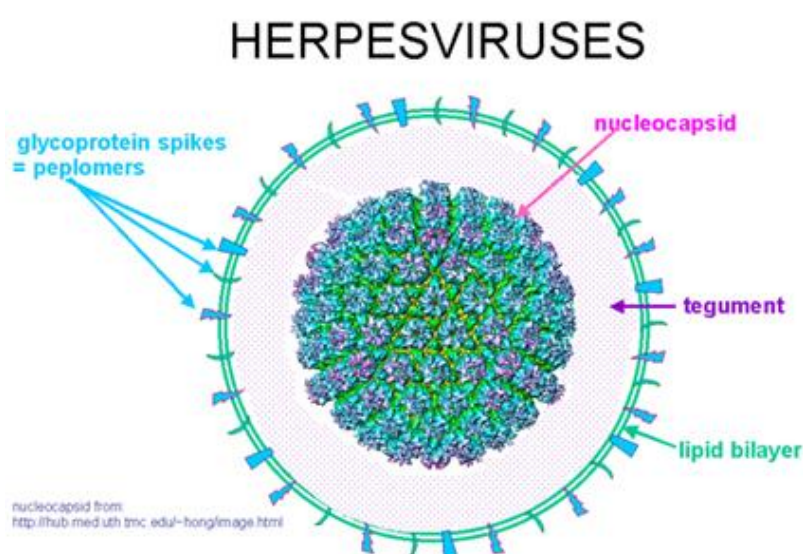
Ο ιός της ανεμευλογιάς – έρπη ζωστήρα (VZV), ανήκει στην οικογένεια των άλφα ερπητοϊών και είναι ένας από τους 8 ερπητοϊούς που προσβάλλουν τον άνθρωπο.

Στον Πίνακα 1 φαίνονται αναλυτικά όλοι οι ερπητοϊοί.

Πίνακας 1.Ερπητοιοί

Human Herpesvirus (HHV) classification						
Τύπος	Ονομασία	Υποκατηγορία	Κύτταρο στόχος	Παθοφυσιολογία	Λανθάνων σε	Τρόπος μετάδοσης
HHV-1	Herpes simplex virus-1	α (Αλφα)	Επιθηλιακά κύτταρα βλενογόννου.	Επιχειλίδιο και έρπης των γεννητικών οργάνων (κυρίως), άλλες ερπητικές λοιμώξεις.	Νευρώνες	Στενή επαφή (σεξουαλική επαφή, αιωρούμενα σωματίδια)
HHV-2	Herpes simplex virus-2	A	Επιθηλιακά κύτταρα βλενογόννου.	Επιχειλίδιο και έρπης των γεννητικών οργάνων (κυρίως), άλλες ερπητικές λοιμώξεις.	Νευρώνες	Στενή επαφή (σεξουαλική επαφή, αιωρούμενα σωματίδια)
HHV-3	Varicella zoster virus (VZV)	A	Επιθηλιακά κύτταρα βλενογόννου.	Ανεμευλογιά και Έρπης ζωστήρας.	Νευρώνες	Αναπνευστικό, στενή επαφή (και η σεξουαλική επαφή)
HHV-4	Epstein-Barr virus (EBV)	γ (Γάμμα)	B κύτταρα και επιθηλιακά κύτταρα	Λοιμώδης μονοπυρήνωση, λέμφωμα Burkitt, Λέμφωμα του ΚΝΣ σε ασθενείς με AIDS	B κύτταρα	Στενή επαφή, μεταγγίσεις, μεταμόσχευση ιστού και συγγενώς
HHV-5	Cytomegalovirus (CMV)	β (Βήτα)	Μονοκύτταρα, Λεμφοκύτταρα, και επιθηλιακά κύτταρα	Λοιμώδης σύνδρομο, Ιριδίτιδα	Μονοκύτταρα, Λεμφοκύτταρα	Σάλιο, ούρα, μητρικό γάλα.
HHV-6A , 6B	Roseolovirus , Herpes lymphotropic virus	β	T κύτταρα	6 ^η νόσος (αιφνίδιο εξάνθημα)	T κύτταρα	Αναπνευστικό και στενή επαφή.
HHV-7		β	T κύτταρα	6 ^η νόσος (αιφνίδιο εξάνθημα)	T κύτταρα	
HHV-8	Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)	γ	Λεμφοκύτταρα και άλλα κύτταρα	Σάρκωμα Kaposi, Λέμφωμα (primary effusion lymphoma) , νόσος Castleman	B κύτταρα	Στενή επαφή (σεξουαλική), σάλιο

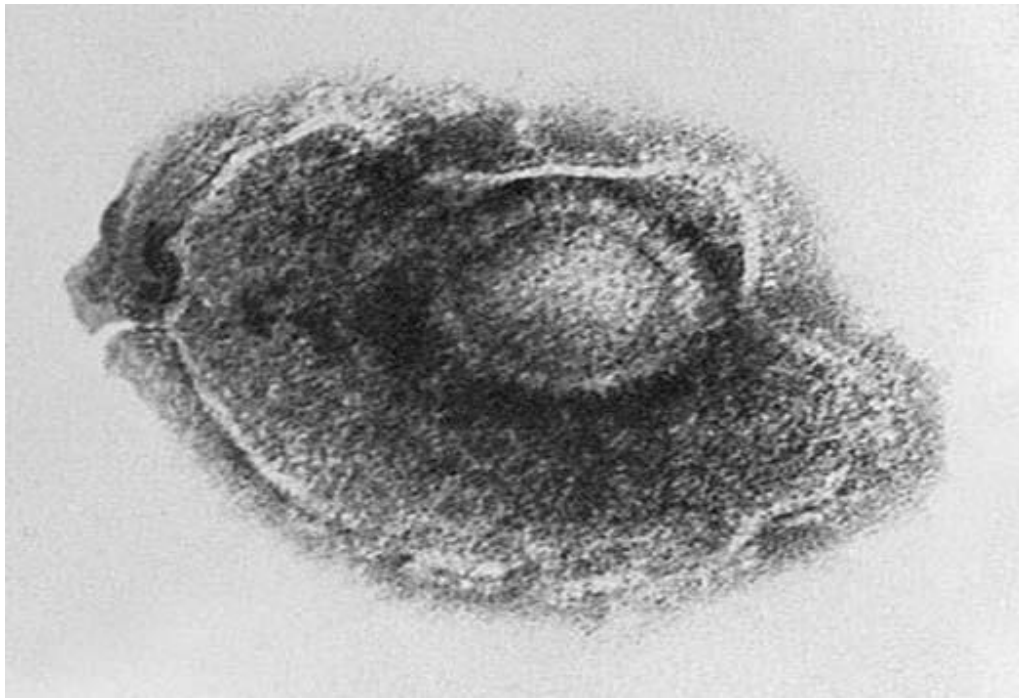
Δομικά, ο VZV αποτελείται από 4 μέρη (Εικόνα 1): **1) τον πυρήνα** (core), που αποτελείται από γραμμοειδές DNA διπλής έλικας. **2) το καψίδιο**, **3) άμορφο υλικό**, που περιβάλλει το καψίδιο και τέλος **4) το έλυτρο**, ένα περίβλημα, που περιβάλλει με τη σειρά του το άμορφο υλικό και έχει στην επιφάνεια του γλυκοπρωτεϊνικές προσεκβολές [1, 2].



Εικόνα 1. Δομή των Ερπητοιών

Το σχήμα του VZV είναι σφαιρικό με διάμετρο 180-200 nm (Εικόνα 2). Ο πυρήνας περιέχει DNA με 125.000 ζεύγη βάσεων και διάμετρο 120.000 nt. Το καψίδιο, που περιβάλλει τον πυρήνα, είναι περίπου 100 nm σε διάμετρο και περιέχει 160 καψομερίδια, η πλειοψηφία των οποίων είναι εξαμερή (150) και τα υπόλοιπα πενταμερή (10). Το άμορφο υλικό βρίσκεται ανάμεσα στο καψίδιο και το έλυτρο, αποτελείται από πρωτεΐνες, που μερικές είναι υπεύθυνες για την αναπαραγωγή του ιού, ενώ άλλες είναι υπεύθυνες για την προσκόλληση του περιβλήματος στο άμορφο υλικό. Τέλος, κάποιες πρωτεΐνες του άμορφου υλικού των προσφάτως μολυσμένων κυττάρων από τον VZV παίζουν σημαντικό ρόλο στην τροποποίηση του περιβάλλοντος του ξενιστή σύμφωνα με τις ανάγκες του ιού. Το έλυτρο (envelope) φέρει γλυκοπρωτεϊνικές προεξοχές με μήκος περίπου 8 nm η καθεμία, οι οποίες είναι σημαντικές για τη βιολογική δραστηριότητα του ιού. Συγκεκριμένα, οι προσεκβολές

αυτές συνδέονται με υποδοχείς της μεμβράνης του κυττάρου του ξενιστή, με τελικό αποτέλεσμα την έναρξη της λοίμωξης.



Εικόνα 2. VZV μέσω ηλεκτρονικού μικροσκοπίου. [CDC Public Health Image]

Ο ιός είναι ευαίσθητος, αλλά μπορεί να διατηρηθεί για αρκετό καιρό σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες (-70°C). Όταν καλλιεργηθεί σε ανθρώπινα κύτταρα (πνευμόνων και νεφρών), αναπτύσσεται βραδέως και τότε ο ιός εμφανίζεται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σαν ενδοπυρηνικά έγκλειστα. Δεν είναι παθογόνος για τα πειραματόζωα ούτε αναπτύσσεται σε έμβρυο όρνιθας, όπως ο ιός του απλού έρπητα.

2. Παθογένεια Ανεμευλογιάς

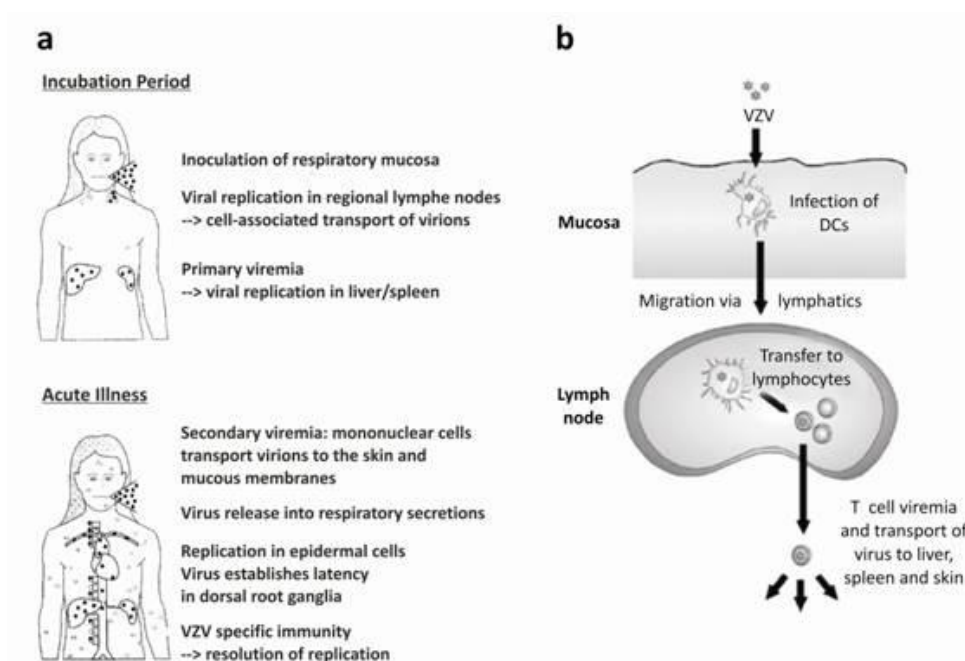
Πρωτοπαθής λοίμωξη από τον ιό προκαλεί ανεμευλογιά. Μετά το τέλος της νόσου ο ιός παραμένει σε λανθάνουσα μορφή στα γάγγλια των οπισθίων ριζών του νωτιαίου μυελού. Ο έρπητας ζωστήρας προκαλείται από αναζωπύρωση του ιού.[1, 2] [Εικόνα 4]

Η ανεμευλογιά, είναι μια συχνή, παιδική ασθένεια, με ιδιαίτερη μεταδοτικότητα. Προκαλεί ήπια κλινική συμπτωματολογία, που περιλαμβάνει πυρετό, κακουχία και φυσαλιδώδες εξάνθημα, που διαρκεί 3 με 5 ημέρες. Καταλείπει μόνιμη ανοσία μετά τη νόσηση και η επανεμφάνιση της αποτελεί σπάνιο φαινόμενο. Η θνητότητα της, αν και υπάρχει, είναι χαμηλή (0.05/ εκατομμυρίου πληθυσμού στις ΗΠΑ τώρα, μετά την εισαγωγή του εμβολίου, ενώ πριν ήταν 0.41/ εκατομμυρίου πληθυσμού) [3] .

Ο VZV βρίσκεται στις εκκρίσεις του ανώτερου αναπνευστικού, στο υγρό των δερματικών φυσαλίδων και σε αιωρούμενα σωματίδια . Η μετάδοση γίνεται κυρίως με την άμεση επαφή σταγονιδίων μολυσμένων με τον ιό και την εισπνοή αιωρούμενων σωματιδίων, που εμπεριέχουν τον ιό. Ακόμα, η μετάδοση συμβαίνει μετά από επαφή με τον ρινοφαρυγγικό βλενογόνο ή τον επιπεφυκότα ασθενών, καθώς και μετά από επαφή με το υγρό μολυσματικών φυσαλίδων του δέρματος.

Μετά την είσοδο του στον οργανισμό, ο ιός πολλαπλασιάζεται στους επιχώριους λεμφαδένες, στις αμυγδαλές και πιθανώς στους σιελογόνους αδένες έως και την 6^η ημέρα. Ακολουθεί η αρχική φάση ιαιμίας, κατά την οποία ο ιός διασπείρεται στο ήπαρ, στον σπλήνα και σε άλλα όργανα του ΔΕΣ. Περίπου την 9^η ημέρα μετά την μόλυνση ξεκινά η δεύτερη φάση ιαιμίας κατά την οποία το ιικό φορτίο είναι υψηλότερο και έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση των κλασικών συμπτωμάτων του ιού, δηλαδή κακουχία, πυρετό και διασπορά του ιού στο δέρμα με την εμφάνιση εξανθήματος. Σχηματικά η παθογένεια της ανεμευλογιάς φαίνεται στην Εικόνα 3.

Εικόνα 3. Παθογένεια Ανεμευλογιάς [4]



- a) Περίοδος επώασης: 1) εμφύτευση στον πνευμονικό βλενογόνο, 2)πολλαπλασιασμός του ιού στους επιχώριους λεμφαδένες → κυτταρική μεταφορά των σωματιδίων του ιού, 3)Πρωτοπαθής ιαιμία → πολλαπλασιασμός του ιού στο ήπαρ / σπλήνα.

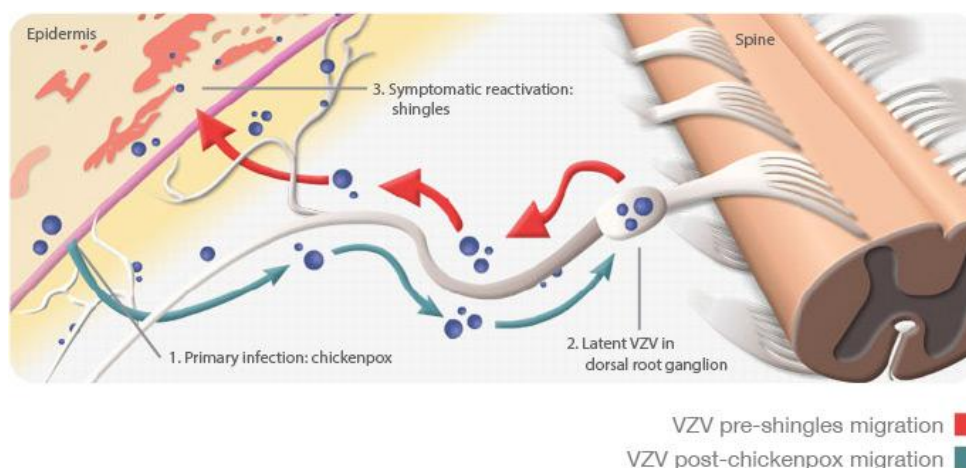
Οξεία λοίμωξη: 1) δευτερογενής ιαιμία → Μακροφάγα κύτταρα μεταφέρουν τμήματα του ιού (virion) στο δέρμα και στους βλενογόνους. 2) Απελευθέρωση του ιού στις αναπνευστικές εκκρίσεις, 3) πολλαπλασιασμός του ιού στα επιδερμικά κύτταρα, εγκατάσταση του ιού στα γάγγλια των οπισθίων ριζών του νωτιαίου μυελού και παραμονή σε λανθάνουσα κατάσταση, εγκατάσταση VZV ειδικής ανοσίας.

- b) Πιστεύεται πως ο ιός μολύνει δένδριτικά κύτταρα του αναπνευστικού βλενογόνου (DC's) και αυτά μεταφέρουν τον ιό στους λεμφαδένες, από εκεί ο ιός μεταφέρεται στα T λεμφοκύτταρα και από' κεί , ο ιός μεταφέρεται στον σπλήνα, στο ήπαρ και στο δέρμα κατά τη φάση ιαιμίας.

Ο ιός μπορεί να μεταδοθεί 2 ημέρες πριν έως και 48 ώρες μετά από την έκθυση του εξανθήματος και μέχρι να εφελκιδοποιηθούν όλες οι δερματικές βλάβες.

Κατά τη διάρκεια της λοίμωξης ενεργοποιούνται οι μηχανισμοί της χυμικής και της κυτταρικής ανοσίας και παρέχεται στον ξενιστή μόνιμη προστασία απέναντι σε νέα λοίμωξη από ανεμευλογιά. Η εμφάνιση δεύτερης λοίμωξης από τον ιό με την κλινική εικόνα της πρωτοπαθούς λοίμωξης είναι πολύ σπάνια και παρατηρείται συνήθως σε άτομα με βαρεία ανοσοκαταστολή [5, 6]. Παλαιότερη μελέτη [Antelope Valley 1995-1999] έδειξε πως παρά τη σημαντική πτώση, που παρουσίασε η συνολική επίπτωση της ανεμευλογιάς στον συγκεκριμένο πληθυσμό μετά την εφαρμογή του εμβολιαστικού προγράμματος, το ποσοστό των παιδιών, που επανεμφάνισαν ανεμευλογιά, ενώ είχαν θετικό ιστορικό νόσησης από τον ιό, αυξήθηκε από 4,5% σε 13,3%. Πρέπει όμως να σημειωθεί πως κανένα από τα παιδιά αυτά δεν είχε εμβολιασθεί, όπως επίσης και η νόσηση τους από τον ιό δεν είχε τεκμηριωθεί εργαστηριακά ή με την λήψη αντισωμάτων, παρόλο που τα περισσότερα από τα πρώτα επεισόδια είχαν διαγνωσθεί από επαγγελματίες υγείας.

Εικόνα 4. Η κίνηση του VZV στο δέρμα κατά τη νόσηση από Ανεμευλογιά και Έρπη Ζωστήρα. [shinglesaware.co.uk]



1. Πρωτοπαθής λοίμωξη: ανεμευλογιά
2. Εν υπνώσει ιός στα ραχιαία γάγγλια του νωτιαίου μυελού
3. Συμπτωματική αναζωπύρωση: Έρπη ζωστήρας.

3. Επιδημιολογία

3.1. Λοίμωξη από τον ιό.

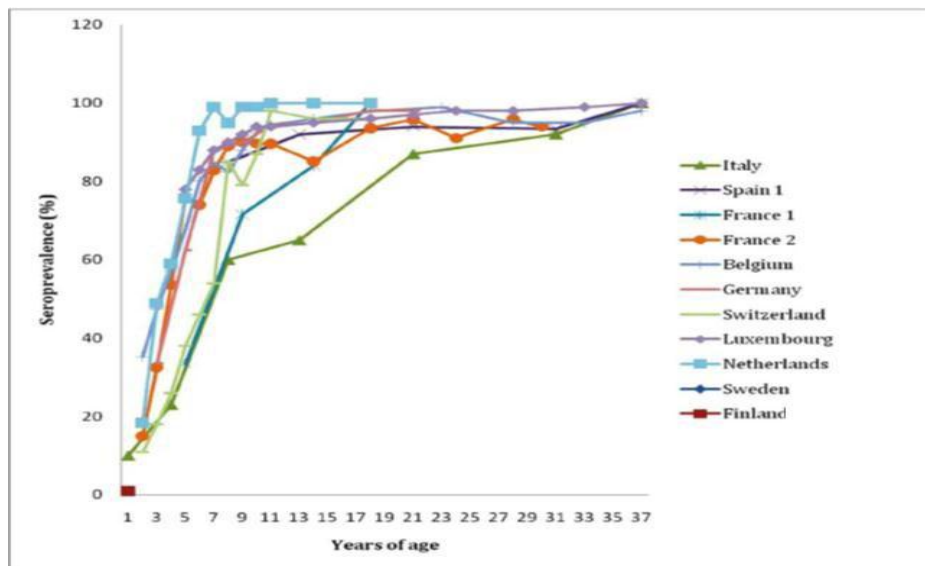
Η ανεμευλογιά είναι ένα πολύ συχνό λοιμώδες νόσημα της παιδικής ηλικίας. Πριν την έναρξη του μαζικού εμβολιασμού, υπολογίζεται, ότι η ετήσια επίπτωση της νόσου έφτανε τα 60 εκατομύρια νέα κρούσματα σε όλο τον κόσμο [7]. Στις Η.Π.Α., μελέτες επίπτωσης κατά την περίοδο πριν την εφαρμογή του μαζικού εμβολιασμού, αναφέρουν 4 εκατομμύρια νέων περιστατικών ετησίως (επίπτωση περίπου 15-16 / 100.000), όσο δηλαδή και ο αριθμός των γεννήσεων ετησίως [8]. Αντιστοίχως, στη Γερμανία , με ρυθμό γεννήσεων 800.000 παιδιών ετησίως, τα νέα περιστατικά ανεμευλογιάς ανέρχονταν στις 760.000 το χρόνο [9].

Ο ιός προσβάλλει κυρίως παιδιά μέχρι την ηλικία των 12 ετών. Παλαιότερα, η ανεμευλογιά παρατηρούνταν σε μεγαλύτερες ηλικίες, μεταξύ 5 και 9 ετών. Τα τελευταία χρόνια η αιχμή της επίπτωσης της νόσου βρίσκεται στις ηλικίες μεταξύ 12 μηνών και 4 ετών. Αυτό φέρεται να οφείλεται στην αυξημένη συχνότητα φοίτησης όλο και περισσότερων παιδιών σε παιδικούς σταθμούς. Επίσης παρατηρήθηκε αύξηση της νόσου στα νεογνά [10].

Η επιδημιολογία της ανεμευλογιάς παρουσιάζει έντονες διαφορές μεταξύ εύκρατων και τροπικών περιοχών [11, 12]. Από τα αποτελέσματα των μελετών γίνεται εμφανές, πως η επίπτωση είναι σημαντικά μικρότερη σε παιδιά, που ζούσαν σε τροπικές περιοχές [13]. Παρατηρώντας τη σχέση μεταξύ ηλικίας εμφάνισης της ανεμευλογιάς και περιοχής διαμονής, φαίνεται, ότι η ανεμευλογιά στις εύκρατες περιοχές είναι νόσος της προσχολικής και σχολικής ηλικίας, που εμφανίζεται κυρίως τους ανοιξιάτικους και τους χειμερινούς μήνες, ενώ αντίθετα σε περιοχές με τροπικές κλιματικές συνθήκες είναι νόσος, που εμφανίζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες και όλο τον χρόνο [14-16]. Επιπλέον, στις τροπικές περιοχές, η ανοσογονικότητα του ιού είναι μεγαλύτερη στις αστικές περιοχές συγκρινόμενες με τις αγροτικές- υπαίθριες περιοχές, γεγονός, που δεν συμβαίνει στα εύκρατα κλίματα [16, 17]. Πρόσφατα ευρωπαϊκά επιδημιολογικά στοιχεία αποκαλύπτουν, πως το ποσοστό των ασθενών με θετικά αντισώματα στον ιό στις Μεσογειακές χώρες είναι χαμηλότερο συγκρινόμενο με αυτό των υπόλοιπων ψυχρότερων Ευρωπαϊκών χωρών [18]. Παρότι η σύνδεση κλιματικών συνθηκών και της επίπτωσης της ανεμευλογιάς έχει μελετηθεί κυρίως σε θερμότερες περιοχές, η δραματική αλλαγή του παγκοσμίου κλίματος επηρέασε την επίπτωση της νόσου στις ψυχρότερες χώρες. Ειδικότερα, βάσει δεδομένων, που αφορούν την Ελλάδα, τις τελευταίες δυο δεκαετίες (1982-2003) παρατηρήθηκε αύξηση των εισαγωγών σε νοσοκομεία λόγω ανεμευλογιάς

τους καλοκαιρινούς μήνες με αντίστοιχη μείωση τους φθινοπωρινούς μήνες. Επίσης, η συχνότητα των εισαγωγών αυτών συνδέθηκε θετικά με την ταχύτητα του ανέμου, αρνητικά με τη θερμότητα του περιβάλλοντος. Το ποσοστό υγρασίας δεν φάνηκε να έχει καμία επίπτωση [19]. Συνοπτικά, κανείς μπορεί να υποστηρίξει, πως η αλλαγή του παγκόσμιου κλίματος προς το θερμότερο, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του ποσοστού των επίνουσων εφήβων.

Μελετώντας την επιδημιολογία της ανεμευλογιάς στην Ευρώπη, διαπιστώνεται, πως το 90 % των παιδιών έως 10 – 12 ετών έχουν νοσήσει από τον ιό. Η δήλωση των νέων περιστατικών ανεμευλογιάς διαφέρει από χώρα σε χώρα. Υποχρεωτική είναι η δήλωση τους σε Κύπρο, Ιταλία, Μάλτα, Σλοβενία, Λεττονία, Σλοβακία, Σκωτία, Ισπανία (σε κάποιες περιοχές της χώρας μόνο) και Βόρεια Ιρλανδία. Αναφορά μόνο των επιδημιών της νόσου έχουμε στις Λιθουανία, Βουλγαρία, Ρουμανία, Ισπανία. Στην Αγγλία και την Ουαλία τα περιστατικά ανεμευλογιάς δεν δηλώνονται. Τα επιδημιολογικά στοιχεία σε αυτές τις δυο χώρες προέρχονται από τα ιστορικά που λαμβάνονται στα ιατρεία των γενικών ιατρών. Η Γερμανία υιοθέτησε παρόμοιο σύστημα προοπτικής παρακολούθησης της ανεμευλογιάς και του έρπη ζωστήρα το 2005 ([20, 21]. Επίσης στην Γερμανία, για να υπολογιστεί η επίπτωση της ανεμευλογιάς και το πιθανό κόστος και επειδή παλαιότερα επιδημιολογικά δεδομένα δεν υπήρχαν, δημιουργήθηκαν 2 μαθηματικά μοντέλα για να μελετηθεί η διασπορά της νόσου και το συνδεόμενο ιατρικό κόστος. Τα στοιχεία συγκεντρώθηκαν από μια αναδρομική επιδημιολογική έρευνα 1,334 περιπτώσεων ανεμευλογιάς. Ετσι, οι υπολογισμοί προέβλεψαν, πως θα υπήρχαν 740.000 περιπτώσεις ανεμευλογιάς το χρόνο, 40.000 από αυτές θα παρουσιάσουν επιπλοκές και 5700 περιπτώσεις θα χρειαστούν νοσηλεία. Το άμεσο κόστος υπολογίστηκε πως θα άγγιζε τα 78 εκ. ευρώ (κυρίως από χαμένες εργατο-ώρες) και το ευρύτερο κοινωνικό κόστος θα έφτανε τα 187,5 εκ.ευρώ.[22]



Πίνακας 2. Ηλικιακή επιπτωση Ανεμευλογιάς σε Ευρωπαϊκές χώρες. (Current Pediatric Review 2009)

3.2. Νοσηρότητα από ανεμευλογιά

Παρά το γεγονός ότι η ανεμευλογιά είναι ένα ήπιο νόσημα, μπορεί να οδηγήσει μερικές φορές σε σοβαρές επιπλοκές, νοσηλεία αλλά και θνητότητα. Το ποσοστό επιπλοκών αυτό αγγίζει το 2-6% των παιδιών, που νόσησαν [23]. Πρέπει να σημειωθεί, πως η πλειοψηφία των παιδιών, που νοσηλεύθηκαν ήταν προηγουμένως υγιή χωρίς ιστορικό χρόνιου νοσήματος [24].

Στις Η.Π.Α., την περίοδο πριν την έναρξη του μαζικού εμβολιασμού, η ετήσια επίπτωση νοσηλειών λόγω του ιού ήταν 2,3 - 6,3 / 100.000 [25]. Σημαντικό ποσοστό, που ανέρχεται στο 40 %, των παιδιών, που χρειάστηκε να νοσηλευτούν, ήταν ηλικίας μικρότερης των 5 ετών. επίσης, νοσηλεύτηκαν άτομα, που ανήκαν σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες, όπως νεογνά αλλά και ενήλικες άνω των 20 ετών, λόγω του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης επιπλοκών της νόσου. Αυτός ο κίνδυνος μπορεί να είναι 6 με 13 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες [25, 26]. Η συχνότητα νοσηλείας λόγω ανεμευλογιάς στην Ευρώπη κυμαίνεται από 1,3 – 4,5/100.000 περιπτώσεις με μεγαλύτερη επίπτωση σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 16 ετών (12,9–28/100.000) [23] με μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο 3 με 8 ημέρες.

Η ανεμευλογιά σπάνια είναι θανατηφόρα. Κυριότερες αιτίες θνητότητας της ανεμευλογιάς είναι η πνευμονία, οι επιπλοκές από το Κ.Ν.Σ. (εγκεφαλίτιδα),

συστηματικές δευτερογενείς βακτηριακές λοιμώξεις (κυρίως σταφυλοκοκκικές αλλά και στρεπτοκοκκικές), αιμορραγική νόσος και επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα (μυοκαρδίτιδα). Κατά την περίοδο 1970-1994 (25 έτη), σύμφωνα με στοιχεία από τις Η.Π.Α. , ο μέσος όρος των θανάτων από ανεμευλογιά ανήλθε στους 105 ετησίως (συχνότητα 0,04 / 100.000) [27]. Αυξημένο κίνδυνο εμφανίζουν ενήλικες άνω των 20 ετών. Συγκεκριμένα αυτή η ηλικιακή ομάδα εμφανίζει μέχρι και 25 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από ένα παιδί ηλικίας 1 – 4 ετών. (21,3 και 0,8 θάνατοι / 100.000 πληθυσμού αντίστοιχα) [28]. Στην Ευρώπη, η ετήσια επίπτωση θανάτων είναι μικρότερη από 0,05 / 100.000 περιπτώσεις, με τους ενήλικους και πάλι να εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων σε σύγκριση με τα νεότερα παιδιά [23, 29]. Ειδικότερα, στην Αγγλία και την Ουαλία, η θνητότητα αναφέρεται 0,04 – 0,05 / 100.000 περιπτώσεις ετησίως [30], στη Γαλλία 0,04 / 100.000 ετησίως [31, 32] και στη Γερμανία 0,08 / 100.000 ετησίως [33].

3.3. Μεταβολές στην επιδημιολογία της νόσου μετά την εφαρμογή μαζικού εμβολιασμού.

3.3.1 Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου στις ΗΠΑ

Το πρόγραμμα μαζικού εμβολιασμού κατά της ανεμευλογιάς στις ΗΠΑ ξεκίνησε το 1995. Αρχικά , εφαρμόστηκε 1 δόση για όλα τα παιδιά των ηλικιών μεταξύ 12 με 18 μηνών και μια αναμνηστική (catch – up) δόση για όλα τα ευπαθή παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών [34]. Η εμβολιαστική κάλυψη αυξήθηκε στις ηλικίες 19-35 μηνών, από κάτι λιγότερο του 30% το 1997, σε περισσότερο από 80% το 2006 [8]. Αξίζει να αναφερθεί πως μελέτες έδειξαν πως η εμβολιαστική κάλυψη δεν παρουσίασε διαφορές μεταξύ διαφορετικών εθνοτήτων ή φυλών [35]. Η επίπτωση της νόσου παρουσίασε σημαντική πτώση σε 2 πολιτείες, όπου η ανεμευλογιά ήταν υποχρεωτικά δηλούμενη νόσος. Σε σύγκριση με το 1995 (εποχή πριν το εμβόλιο), το 2000 παρατηρήθηκε πτώση 77% ενώ το 2005 παρατηρήθηκε περαιτέρω πτώση κατά 90% αντίστοιχα.[36, 37]. Αν και η μεγαλύτερη μείωση της επίπτωσης του ιού παρατηρήθηκε στις ηλικίες 1 έως 9 ετών, μείωση παρατηρήθηκε και σε άλλες ηλικιακές ομάδες που προστατεύτηκαν από τον ιό λόγω της εμφάνισης ανοσίας αγέλης. Τα ποσοστά μειώθηκαν ακόμη και στους ενήλικες [36, 38]. Επίσης , πτώση της επίπτωσης του VZV κατά 90% παρατηρήθηκε και στη νεογνική ηλικία , μια πολύ ευαίσθητη ομάδα που δεν δύναται να εμβολιασθεί [39].

Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της πρώτης δεκαετίας εφαρμογής του προγράμματος, πέρα από την επίπτωση, πτώση παρατηρήθηκε και στις νοσηλείες, τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα της ανεμευλογιάς [3, 26, 40-42] [Πίνακας 4] . Οι επισκέψεις στα εξωτερικά ιατρεία λόγω ανεμευλογιάς μειώθηκαν σημαντικά. Συγκεκριμένα , παρουσίασαν μείωση 66% (από 106.6 σε 36.4 / 100.000 άτομα) και όπως αναμενόταν , ήταν πιο σημαντική στις ηλικίες 1 έως 4 ετών [42]. Επίσης μείωση παρατηρήθηκε και στις νοσηλείες [32, 40, 43]. Όσο ο αριθμός των νοσηλειών στον παιδικό πληθυσμό μειωνόταν, οι περιπτώσεις ανεμευλογιάς στον ενήλικο πληθυσμό αυξάνονταν [40]. Το συνολικό κόστος σχετιζόμενο με την ανεμευλογιά παρουσίασε ,και αυτό, σημαντική μείωση [38].

Παρά την επιτυχία του προγράμματος , επιδημίες ανεμευλογιάς συνέχισαν να ξεσπούν , παρά την υψηλή εμβολιαστική κάλυψη. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων αποτελούνταν από ηπιότερη μορφή της νόσου , που εμφανίστηκε σε παιδιά που είχαν λάβει μία δόση του εμβολίου τουλάχιστον 42 ημέρες πριν την εμφάνιση χαρακτηριστικού εξανθήματος [44]. Οι περιπτώσεις αυτές χαρακτηρίστηκαν ως παιδιά με νόσο εκ διαφυγής (breakthrough). Σύντομα, έγινε εμφανές πως τα παιδιά με breakthrough ανεμευλογιά μπορούσαν να μεταδώσουν τον ιό στο άμεσο περιβάλλον τους. Έτσι επιδημίες εμφανίστηκαν σε νηπιαγωγεία, παιδικούς σταθμούς και σχολεία των ΗΠΑ , υψηλή εμβολιαστική κάλυψη. Η αποτελεσματικότητα του προγράμματος κατά τη διάρκεια αυτών των επιδημιών έφτασε μέχρι και 44% , αλλά στις περισσότερες κυμαίνονταν στα επίπεδα του 80%- 89% [45].

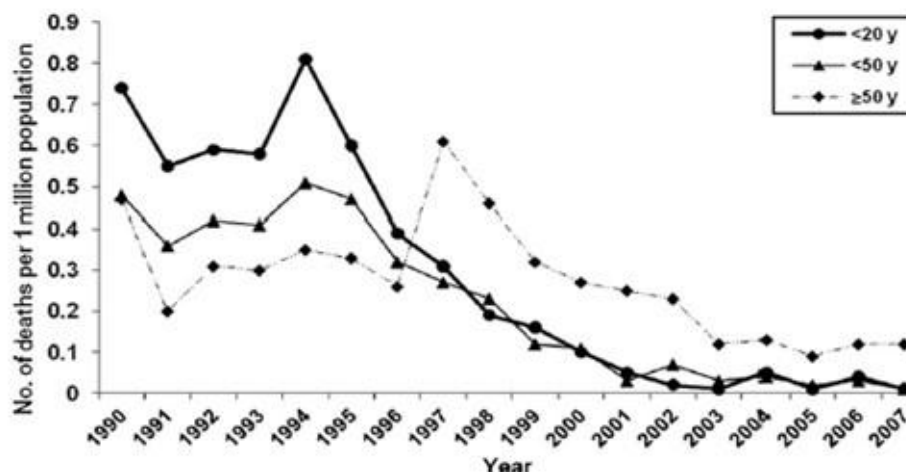
Βασιζόμενοι μόνο στην κλινική εμφάνιση της νόσου είναι δύσκολο να ξεχωρίσεις μεταξύ της πρωτογενούς και της δευτερογενούς αποτυχίας. Πρωτογενής αποτυχία καλείται η αποτυχία του εμβολίου να εγκαταστήσει επαρκή ανοσία μετά τον εμβολιασμό, ενώ δευτερογενής είναι η αποτυχία του εμβολίου να διατηρήσει την ανοσία που προκαλεί για επαρκές (επιθυμητό) χρονικό διάστημα [46].

Διενεργήθηκαν αρκετές μελέτες με σκοπό να διασαφηνίσουν εάν η νόσος εκ διαφυγής (breakthrough) είναι αποτέλεσμα πρωτογενούς ή δευτερογενούς αποτυχίας του εμβολίου. Επίσης ,αρκετές μελέτες προσπαθήσαν να εντοπίσουν άλλους παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά την διάρκεια αυτών των επιδημιών [45]. Μερικοί από αυτούς τους παράγοντες που μελετήθηκαν ήταν ο εμβολιασμός σε νεότερη ηλικία (<15 μηνών), ο χρόνος από τον εμβολιασμό, ο εμβολιασμός μέσα σε 28 ημέρες από χορήγηση MMR εμβολίου και το ιστορικό εκζέματος , άσθματος και χορήγηση στεροειδών [45, 47-51].

Κατά την πρώτη δεκαετία μετά την έναρξη του μαζικού εμβολιασμού στοιχεία από κέντρα επιτήρησης της νόσου έδειξαν πως η αναλογία των περιπτώσεων της νόσου σε εμβολιασμένα παιδιά αυξήθηκε και το 2004 έφθασε μέχρι και το 60% των περιπτώσεων. Επιπλέον, η ηλικιακή κατανομή της νόσου μετακινήθηκε προς μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες. Η συχνότερη ηλικία εμφάνισης της νόσου πριν το πρόγραμμα ήταν οι ηλικίες μεταξύ 3 με 6 ετών, ενώ μετά το πρόγραμμα υψηλότερη νόσηση εμφανίστηκε στις ηλικίες μεταξύ 6 και 9 ετών για τα εμβολιασμένα και μεταξύ 9 και 12 για τα ανεμβολίαστα παιδιά [44]. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα παραπάνω στοιχεία η Εθνική Συμβουλευτική Επιτροπή Εμβολιασμών των ΗΠΑ (ACIP) πρότεινε ένα νέο δοσολογικό σχήμα με 2 δόσεις του εμβολίου [8, 52]. Οι νέες συστάσεις περιελάμβαναν μια δόση (1^η) μεταξύ των ηλικιών 12-15 μηνών και μια δεύτερη (2^η) δόση στις ηλικίες μεταξύ 4 και 6 ετών. Επιπλέον, συνεστήθη μια επιπλέον δόση σε όσους είχαν λάβει ήδη μία δόση του εμβολίου. Η νέα αυτή σύσταση για 2^η δόση υποστηρίχθηκε από ευρήματα, που κατέδειξαν, ότι η επαναληπτική δόση οδηγούσε σε αυξημένη ανοσιακή απάντηση, τόσο χυμική όσο και κυτταρική, προσφέροντας πολύ μεγαλύτερη προστασία απέναντι στον ιό [53-55]. Πολύ σημαντικό γεγονός αποτελούν τα ευρήματα των Kuter και συνεργατών τα οποία δείχνουν, πως ο κίνδυνος εμφάνισης ανεμευλογιάς εκ διαφυγής είναι 33 φορές χαμηλότερος σε παιδιά, που είχαν λάβει 2 δόσεις από το εμβόλιο σε σύγκριση με αυτά, που έλαβαν μια μόνο δόση [55]. Τέλος, οι Shapiro και συνεργάτες υπολόγισαν, πως η αποτελεσματικότητα των 2 δόσεων του εμβολίου αγγίζει το 98.3%, ενώ η πιθανότητα ανάπτυξης ανεμευλογιάς σε παιδιά, που έλαβαν 2 δόσεις εμβολίου είναι 95% μικρότερη από εκείνα, που έλαβαν 1 δόση (odds ratio 0.053.) [56].

Στις χώρες, όπου ο μαζικός εμβολιασμός έναντι της ανεμευλογιάς εφαρμόστηκε, η επιδημιολογία της νόσου μεταβλήθηκε σημαντικά. Παρόλα αυτά, πολλές ευρωπαϊκές χώρες δεν έχουν συμπεριλάβει το εμβόλιο αυτό στο εμβολιαστικό τους πρόγραμμα. Η δυσαρμονία στις εφαρμοζόμενες πολιτικές εμβολιασμού οφείλεται στη διαφορετική άποψη, που έχει η κάθε χώρα αναφορικά με τη σοβαρότητα της ανεμευλογιάς και το όφελος, που μπορεί να παρέχει ο μαζικός εμβολιασμός τόσο σε υγειονομικό όσο και σε οικονομικό επίπεδο αντίστοιχα. Οι κυριότεροι λόγοι, που προβάλλονται από τις χώρες, που δεν έχουν εισάγει τον εμβολιασμό έναντι της ανεμευλογιάς, είναι ο φόβος μετατόπισης της ηλικίας νόσησης σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες, όπου και οι επιπλοκές είναι συχνότερες και πιο επικίνδυνες καθώς και η πιθανή αύξηση της συχνότητας του έρπη ζωστήρα λόγω μείωσης του κυκλοφορούντος ιού. Τα παραπάνω καταδεικνύουν την ανάγκη για συστηματικότερη μελέτη της επιδημιολογίας του ιού της ανεμευλογιάς, την

εναρμόνιση των πρακτικών δήλωσης και εξακρίβωσης, καθώς και αντιμετώπισης των περιστατικών της νόσου.



Πίνακας 3. Ετήσιος ηλικιακός δείκτης θνησιμότητας από ανεμευλογιά. (Marin et al, Pediatrics 2011)

4. Κλινική Εικόνα Ανεμευλογιάς

4.1. Κλινική εικόνα

4.1.1. Τυπικά ευρήματα.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ανεμευλογιάς τυπικά περιλαμβάνουν ένα πρόδρομο στάδιο με χαμηλό πυρετό, κακουχία ή φαρυγγίτιδα, που ακολουθείται από την έκλυση φυσαλιδώδους κνησμώδους εξανθήματος, που μπορεί να περιλαμβάνει 250 – 500 βλάβες και εμφανίζεται τις πρώτες 24 ώρες.

Το εξάνθημα είναι πυκνότερο στον κορμό και στο πρόσωπο και αραιότερο στα άκρα. Χαρακτηριστικό για τη νόσο εύρημα είναι η ύπαρξη δερματικών φυσαλίδων στο τριχωτό της κεφαλής. Οι δερματικές βλάβες ακολουθούν συγκεκριμένη εξελικτική πορεία. Ξεκινούν σαν κηλίδες, μετατρέπονται σε βλατίδες,

μετά σε φυσαλίδες με υγρό και ερυθρά άλω, μεταπηδούν σε φλύκταινες και τέλος καταλήγουν σε εφελκίδες. Η εφελκιδοποίηση ξεκινά από το κέντρο της βλάβης και ολοκληρώνεται σε 24 –48 ώρες από την έκθεση του εξανθήματος. Οι βλάβες εμφανίζονται επίσης στους βλεννογόνους, στα γεννητικά όργανα και στους επιπεφυκότες. Τυπικό επίσης εύρημα αποτελεί και το εξάνθημα σε διαφορετικά στάδια εξέλιξης σε πρόσωπο, κορμό και άκρα. Η έκθεση νέων εξανθημάτων ολοκληρώνεται συνήθως σε 4 ημέρες, ενώ σε 6 ημέρες , όλες οι δερματικές βλάβες έχουν εφελκιδοποιηθεί. Μέσος αριθμός βλαβών είναι 300, αλλά υγιή παιδιά μπορεί να εμφανίσουν από λιγότερες από 10 έως και 1500 δερματικές βλάβες. Μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες, συνήθως, εμφανίζουν μεγαλύτερο αριθμό φυσαλίδων από το μέσο όρο. Άλλο χαρακτηριστικό του εξανθήματος είναι ο έντονος κνησμός, που μπορεί να οδηγήσει σε ουλές. Σε σοβαρή, επιπλεγμένη νόσο οι φυσαλίδες μπορεί να είναι αιμορραγικές ή και νεκρωτικές. Οι βλάβες αυτές παρατηρούνται κυρίως σε άτομα με συγγενή ή επίκτητη ανοσολογική ανεπάρκεια.

4.1.2 Επιπλοκές ανεμευλογιάς

Οι επιπλοκές της ανεμευλογιάς περιλαμβάνουν τη βακτηριακή επιμόλυνση των δερματικών βλαβών, πνευμονία, αρθρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα, μυοκαρδίτιδα, οφθαλμική νόσο, επινεφριδιακή ανεπάρκεια και επιπλοκές από το Κ.Ν.Σ. (καλοήθους παραεγκεφαλιδική αταξία, συνδρ. Reye, συνδρ. Guillain Barre). Σε σπάνιες περιπτώσεις, όπως προαναφέρθηκε, η νόσηση μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.

Οι λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων είναι ίσως η πιο συχνή επιπλοκή της νόσου. Το κυριότερο αιτιοπαθογόνο σε αυτές τις μολύνσεις είναι ο β αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Α [57-59] και ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος. Άλλες εκδηλώσεις των λοιμώξεων στα μαλακά μόρια περιλαμβάνουν την κυτταρίτιδα, τη λεμφαδενίτιδα και τα υποδόρια αποστήματα. Ιδιαίτερα επικίνδυνη επιπλοκή αποτελεί η γαγγραινώδης ανεμευλογιά, που είναι αποτέλεσμα δευτεροπαθούς διεισδυτικής λοίμωξης από β αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Α.

Σοβαρές είναι **οι εκδηλώσεις από το ΚΝΣ**, με σοβαρότερη την εγκεφαλίτιδα και συχνότερη την οξεία παραεγκεφαλιδική αταξία. Άλλες σοβαρές αλλά σπανιότερες επιπλοκές είναι η μηνιγγίτιδα, η εγκάρσια μυελίτιδα, η οπτική νευρίτιδα, η ισχαιμική αγγειοπάθεια, το σύνδρομο Ramsay-Hunt. Πολύ σπάνια επιπλοκή, είναι το σύνδρομο Guillain-Barre (οξεία φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια) καθώς και το σύνδρομο Reye.

Η εγκεφαλίτιδα από ανεμευλογιά είναι η σοβαρότερη επιπλοκή της νόσου. Από τις 10.000 περιπτώσεις ανεμευλογιάς 4 θα εμφανίσουν εγκεφαλίτιδα [60]. Σε κάποιες μελέτες η επίπτωση της εγκεφαλίτιδας παρουσιάζεται αυξημένη, γιατί συνυπολογίζεται και η επίπτωση της παραγκεφαλιδικής αταξίας.

Η εγκεφαλίτιδα εμφανίζεται την πρώτη εβδομάδα από την έκθεση του εξανθήματος, μεταξύ 2^{ης} και 8^{ης} ημέρας της νόσου, ενώ σε σπάνιες μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να προηγηθεί του εξανθήματος από 3 έως και 5 ημέρες [61, 62]. Έχει περιγραφεί και περίπτωση που προηγήθηκε του εξανθήματος 18 ημέρες [10]

Οι ασθενείς εμφανίζουν διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, πυρετό, κεφαλαλγία, εμέτους, σπασμούς και εστιακή νευρολογική σημειολογία. Διαγνωστικά, παρατηρείται αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων, μικρή αύξηση στην ενδοκράνια πίεση και της πρωτεΐνης στο CSF. Όσον αφορά στην ακτινολογική απεικόνιση μέσω μαγνητικής τομογραφίας (MRI), εμφανίζονται περιοχές αυξημένου σήματος στην ακολουθία T2 στη λευκή και φαιά ουσία, στα βασικά γάγγλια και την παραεγκεφαλίδα, ενώ κάποιες φορές μπορεί η ακτινολογική εικόνα να είναι φυσιολογική.

Η αντιμετώπιση της εγκεφαλίτιδας είναι κυρίως υποστηρικτική. Μεγάλη βελτίωση στην πρόγνωση και στην αντιμετώπιση της εγκεφαλίτιδας παρατηρήθηκε με τη χρήση της ακυκλοβίρης.

Η πρόγνωση της νόσου είναι επιφυλακτική αλλά ευνοϊκότερη από παλαιότερα. Η θνητότητα της νόσου πριν την ανακάλυψη της ακυκλοβίρης ήταν κοντά στο 15% [63]

Η συχνότερη επιπλοκή της ανεμευλογιάς είναι η *οξεία παραεγκεφαλιδική αταξία*. Αφορά 1/4,000 παιδιά με ανεμευλογιά κάτω των 15 ετών [64]. Εμφανίζεται κυρίως μετά την πρωτολοίμωξη. Μετά από 1 με 3 εβδομάδες από το εξάνθημα ξαφνικά παρουσιάζεται αδυναμία βάδισης, κεφαλαλγία, τρόμος, ναυτία, που συνοδεύονται, συνήθως, από καλό επίπεδο συνείδησης. Χαρακτηριστικό της επιπλοκής είναι η ξαφνική εγκατάσταση της αταξίας. Συνήθως, δεν χρειάζεται θεραπεία, παρά μόνο εάν υπάρχει ενεργή λοίμωξη (δηλαδή έκθεση νέων εξανθημάτων). Η πρόγνωση είναι άριστη.

Η *μηνιγγίτιδα* αποτελεί μια σπάνια επιπλοκή της ανεμευλογιάς. Ενδέχεται η συχνότητα της να έχει υποεκτιμηθεί. Μελέτες σε ενήλικους ασθενείς με PCR ανέδειξαν τον VZV ως αιτιολογικό παράγοντα σε ποσοστό έως και 10% των ιογενών μηνιγγιτίδων. Αξιοσημείωτη είναι επίσης η απουσία δερματικών βλαβών στο 1/3 των περιπτώσεων [65-67]. Οι ασθενείς εμφανίζουν πυρετό, κεφαλαλγία και μηνιγγισμό.

Διαγνωστικά, στο ENY παρατηρείται μέτρια λευκοκυττάρωση, μικρή άνοδος της πρωτεΐνης και φυσιολογική γλυκόζη. Θεραπευτικά, η αντιμετώπιση είναι υποστηρικτική και η πρόγνωση της νόσου άριστη.

Η *εγκάρσια μυελίτιδα* αποτελεί ακόμα μια σπάνια επιπλοκή της νόσου, ενώ συχνότερα αναφέρεται μετά από την εμφάνιση έρπη ζωστήρα. Παρατηρείται παραπάρεση και επίπεδο υπαισθησίας, καθώς επίσης πρόβλημα στον έλεγχο των σφιγκτήρων και κατακράτηση ούρων. Μελέτες, που αφορούσαν ενήλικους ασθενείς με EZ έδειξαν πως κατά την κλινική εξέταση παρουσίασαν μειωμένη ισχύ κάτω άκρων, έντονα εν τω βάθει τενόντια αντανάκλαστικά και επίπεδο υπαισθησίας (54%). Οι ασθενείς παρέμειναν ασυμπτωματικοί και είχαν πλήρη ανάκαμψη [68]. Η πρόγνωση για την εγκάρσια μυελίτιδα, κατά το μεγαλύτερο ποσοστό, είναι ευνοϊκή. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να παραμείνουν νευρολογικά κατάλοιπα.

Ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια παρατηρείται σε 1 για κάθε 15,000 παιδιά, που νοσούν από ανεμευλογιά [69]. Η εκτίμηση της συχνότητας είναι δύσκολη λόγω του μεγάλου διαστήματος, που μεσολαβεί σε κάποιες περιπτώσεις μεταξύ της εμφάνισης της νόσου και της εκδήλωσης του εγκεφαλικού επεισοδίου [70]. Οι ασθενείς εμφανίζουν ημιπάρεση ή ημιπληγία σε χρονικό διάστημα εβδομάδων ή ακόμα και μηνών [70]. Διαγνωστικά στην MRI εμφανίζονται περιοχές εγκεφαλικής ισχαιμίας. Στην αγγειογραφία (μαγνητική ή συμβατική) παρατηρείται μονήρης στένωση μεγάλης αρτηρίας του ΚΝΣ ή εκτεταμένες βλάβες με πολλαπλά σημεία στένωσης (beading) στην μέση και πρόσθια μηνιγγική αρτηρία. Ως κυριότερος παθοφυσιολογικός μηχανισμός προκρίνεται η ανάπτυξη κοκκιωματώδους αγγειίτιδας στα εγκεφαλικά αγγεία. Η βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων οδηγεί σε θρόμβωση. Ρόλο στην παθοφυσιολογία της αγγειοπάθειας από VZV έχει αποδοθεί και στη ανεπάρκεια των πρωτεϊνών C και S (επίκτητη ή παροδική) [71]. Θεραπευτικά, ακολουθείται αντιθρομβωτική αγωγή, κυρίως ακετοσαλυκυλικό οξύ αλλά και ηπαρίνη και άλλα αντιπηκτικά. Αποφεύγεται η θρομβολυτική αγωγή λόγω της καθυστερημένης διάγνωσης και ο κίνδυνος να μεταπέσει ένα ισχαιμικό εγκεφαλικό σε αιμορραγικό [72]. Η πρόγνωση για την ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια είναι καλή, με την επανασηραγγοποίηση του θρομβωμένου αγγείου. Παρόλα αυτά, 25 % των ασθενών ενδέχεται να υποτροπιάσουν.

Ακόμα μία σπάνια επιπλοκή της ανεμευλογίας είναι το *συνδρομο Guillain-Barre* (οξεία φλεγμονώδης απομυελυνωτική πολυνευροπάθεια). Είναι φλεγμονώδης απομυελυνωτική νόσος, που προσβάλλει τις οπίσθιες ρίζες του νωτιαίου μυελού. Οι ασθενείς παρουσιάζουν προοδευτικά ανιούσα παράλυση, που μπορεί να προσβάλλει και τους αναπνευστικούς μύες και να οδηγήσει σε αναπνευστική

ανεπάρκεια. Άλλα συμπτώματα είναι η εμφάνιση αδυναμίας βάδισης, έλλειψη των εν τω βάθει τενοντίων αντανάκλαστικών (αλλά στα αρχικά στάδια του συνδρόμου μπορεί αυτά να εκλύονται φυσιολογικά) και συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (καρδιακές αρρυθμίες, ασταθής αρτηριακή πίεση). Ο VZV είναι σπάνια αιτία του συνδρόμου. Σε μελέτη που έγινε από τον Leneman, μόνο 10 από τα 1100 άτομα, που εμφάνισαν το σύνδρομο είχαν ιστορικό πρόσφατης λοίμωξης από τον ιό [73]. Επίσης, ο Winer, σε 99 άτομα, που μελέτησε με GB δεν υπήρχε ιστορικό ανεμευλογιάς ή ΕΖ [74].

Η *οπτική νευρίτιδα* αποτελεί ακόμη μια σπάνια επιπλοκή από το ΚΝΣ. Συμπτώματα της νόσου αποτελούν η μείωση της οπτικής οξύτητας, βύθιος πόνος στην κίνηση των οφθαλμών και αδυναμία διάκρισης των χρωμάτων. Εξετάζοντας τον οφθαλμό διαπιστώνεται διαστολή και επηρεασμένα οφθαλμοκινητικά αντανάκλαστικά. Στη βυθοσκόπηση παρατηρείται ωχρότητα της οπτικής θηλής. Στην MRI απεικονίζονται βλάβες στην περιοχή του αντίστοιχου νεύρου. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της φαίνεται να είναι ανοσολογικής φύσης, καθώς η οπτική νευρίτιδα εμφανίζεται κυρίως μετά τη λοίμωξη με ανεμευλογιά. Εμφανίζει καλή ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή. Έχουν αναφερθεί και λίγες περιπτώσεις, που η νευρίτιδα εμφανίζεται ταυτόχρονα με την λοίμωξη, και τότε η αιτία της εντοπίζεται στον ιό. Η πρόγνωση είναι καλή και η θεραπεία με κορτικοστεροειδή οδηγεί σε ίαση, εκτός από εκείνες τις λίγες περιπτώσεις που η νευρίτιδα οφείλεται στον VZV.

Το *σύνδρομο Ramsay-Hunt* αποτελεί μία σπάνια επιπλοκή. Εμφανίζεται σαν φυσαλιδώδες εξάνθημα στον έξω ακουστικό πόρο και ταυτόχρονα ενυπάρχει πάρεση προσωπικού νεύρου. Αιτιολογία του συνδρόμου αποτελεί η ενεργοποίηση του VZV στην περιοχή του γονατίου γαγγλίου.

Το *σύνδρομο Reye* αποτελεί μια επιπλοκή, που έχει εκλείψει σήμερα. Η κλασσική κλινική του εικόνα περιλαμβάνει εξάνθημα, ναυτία, έμετο, ηπατική βλάβη, πονοκέφαλο, ευερεθιστότητα και άλλες διαταραχές συνείδησης, που φτάνουν μέχρι το κώμα. Η ανάπτυξη του συνδρόμου έχει σθεναρά συνδεθεί με τη χορήγηση ασπιρίνης σε νοσούντα από ανεμευλογιά, με αποτέλεσμα την, σχεδόν, εξαφάνιση του όταν απαγορεύτηκε η χορήγηση ασπιρίνης σε αυτούς τους ασθενείς.

Η **πνευμονία από ανεμευλογιά** αποτελεί την κυριότερη αιτία νοσηλείας των ενηλίκων από τη νόσο. Είναι ιδιαίτερα σπάνια σε μικρότερα παιδιά. Η πνευμονία από ανεμευλογιά μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο μέχρι και 30 % των ενηλίκων ασθενών [75, 76], ενώ σε ασθενείς που αναπτύσσουν αναπνευστική ανεπάρκεια στα πλαίσια

της νόσου και χρειάζονται μηχανικό αερισμό η θνητότητα μπορεί να αγγίξει και το 50% [76, 77] . Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη πνευμονίας από ανεμευλογιά αποτελούν το κάπνισμα [75, 76], η ανοσοκαταστολή [78] , το άρρεν φύλο [75] και η εγκυμοσύνη [76] . Συνήθως, η πνευμονία ξεκινά μέσα σε έξι ημέρες από την έκθεση του εξανθήματος, με ξηρό βήχα, ταχύπνοια, δύσπνοια και σε μερικές περιπτώσεις αιμόπτυση. Στην ακτινογραφία θώρακος παρουσιάζεται εικόνα με διάχυτες αμφοτερόπλευρες διηθήσεις [76, 79]. Η θεραπεία της πνευμονίας αυτής συνίσταται στη άμεση χορήγηση ενδοφλέβιας ακυκλοβίρης και παράλληλα χορήγηση ενδοφλέβιας αντιβιοτικής αγωγής [76, 77, 79]. Η συγχορήγηση ενδοφλεβίων στεροειδών με το παραπάνω σχήμα αγωγής δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και έχει αμφισβητούμενα αποτελέσματα.

Η **ηπατίτιδα από ανεμευλογιά** αποτελεί ακόμα μία εκδήλωση των επιπλοκών της νόσου και κατά συντριπτικό ποσοστό, προσβάλλει ανοσοκατεσταλμένα άτομα. Η έκβασή της είναι συχνά θανατηφόρα [80-83]. Κλινικά τα παιδιά εμφανίζουν άνοδο των τιμών των τρανσαμινασών [82] και έντονους εμέτους. Άμεση είναι η ανάγκη να διαφοροδιαγνωσθεί η ηπατίτιδα από το συνδρ. Reye. Η εμφάνιση ηπατίτιδας και ηπατικής ανεπάρκειας σε υγιή, ανοσοεπαρκή παιδιά είναι πολύ σπάνια.

Άλλες σπάνιες επιπλοκές της νόσου αποτελούν η *οξεία θρομβοκυτταροπενία*, που εκδηλώνεται με πετέχειες, πορφύρα, αιμορραγικές φουσάλιδες, αιματοουρία και αιμορραγία από το πεπτικό, που συνήθως αυτοπεριορίζεται, η *βακτηριακή σηψαιμία*, το *νεφρωσικό σύνδρομο*, η *αρθρίτιδα*, η *μυοκαρδίτιδα*, η *περικαρδίτιδα*, η *παγκρεατίτιδα* και η *ορχίτιδα*.

Ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας, χρόνιας χρήσης στεροειδών ή άλλων κατασταλτικών θεραπειών, λοίμωξης από HIV ή μεταμόσχευσης οργάνων διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο συστηματικής λοίμωξης από ανεμευλογιά λόγω της ελαττωματικής κυτταρικής ανοσίας. Αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν νόσο με αυξημένη νοσηρότητα αλλά και θνητότητα σε συγκριση με τους ανοσοεπαρκείς ασθενείς. Εντυπωσιακά είναι τα κλινικά δεδομένα πριν την εφαρμογή του μαζικού εμβολιασμού, που δείχνουν πως αν και στον ανοσοκατεσταλμένο πληθυσμό αντιστοιχεί μόνο το 0,1 % των περιστατικών ανεμευλογιάς, το ποσοστό των θανάτων, που οφείλονται στη νόσο, αγγίζει το 25%. [84]. Επίσης, πρέπει να σημειωθεί πως ένα ποσοστό 7 – 14 % των παιδιών που πάσχουν από λευχαιμία, πεθαίνουν από ανεμευλογιά, ενώ σε ενήλικες ασθενείς με κακοήθεια η θνητότητα από τον ιό αγγίζει το 50% [38, 41]. Η κλινική εικόνα της νόσου σε αυτή την ομάδα υψηλού κινδύνου είναι τις περισσότερες φορές άτυπη. Συμπτώματα, που

παρατηρούνται, είναι η συνεχής έκθεση νέων φουσαλίδων για εβδομάδες, μεγάλες και αιμορραγικές δερματικές βλάβες, πνευμονία και συστηματική λοίμωξη, που μπορεί να καταλήξει σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (Δ.Ε.Π.).

4.2 Ανεμευλογιά και εγκυμοσύνη

Η ανεμευλογιά, σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να εμφανιστεί σε εγκυμονούσα γυναίκα ή κατά την περιγεννητική περίοδο. Λοίμωξη από τον ιό μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στην έγκυο, στο έμβρυο και στο νεογνό.

Η εμφάνιση του ιού στις εγκύους είναι 1 – 5 περιστατικά / 10.000 εγκυμοσύνες [85]. Η χαμηλή επίπτωση της ανεμευλογιάς στις εγκύους μάλλον οφείλεται στην ισχυρή ανοσοποίηση του πληθυσμού αυτού από προηγούμενη επαφή του με τον ιό. Συγκεκριμένα, σε μια μελέτη [86] όπου έγινε ορολογικός έλεγχος σε εγκύους με αρνητικό ιστορικό νόσησης, βρέθηκε, ότι πολύ μικρό ποσοστό από αυτές (5%) ήταν επίνουσες. Μεγαλύτερα ποσοστά επίνουσων εγκύων βρέθηκε σε πιο θερμά κλίματα (16 %).

Συνήθως λοιπόν, η πρωτοπαθής νόσηση από τον VZV καταλείπει μόνιμη ανοσία και παρέχει ισχυρή προστασία που αποτρέπει πιθανή επαναλοίμωξη. Παρόλαυτα έχουν αναφερθεί 4 έγκυες, που εμφάνισαν ανεμευλογιά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης , παρόλο που οι ορολογικές εξετάσεις έδειχναν ανοσία από τον ιό [87].

Η κλινική εικόνα στην έγκυο δεν διαφέρει από αυτή των λοιπών ενηλίκων. όμως, η επίπτωση των επιπλοκών στις εγκύους είναι υψηλότερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η συχνότερη και σοβαρότερη επιπλοκή είναι η ιογενής πνευμονία με υψηλή θνησιμότητα, που πριν την εισαγωγή της αντιϊκής αγωγής, κυμαινόταν ανάμεσα στο 20 % - 45 %. Αν και το ποσοστό αυτό μειώθηκε σημαντικά σήμερα λόγω της έγκαιρης χορήγησης αντιϊκής αγωγής, παραμένει σε αξιοσημείωτα επίπεδα (3%-14%) [88-90] . Σημαντικοί παράγοντες εμφάνισης ιογενούς πνευμονίας από ανεμευλογιά αποτελούν το κάπνισμα και η εμφάνιση πάνω από 100 δερματικών βλαβών λόγω της νόσου [8, 89]. Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν την εγκεφαλίτιδα, τη σπειραματονεφρίτιδα αλλά και τις δευτερογενείς βακτηριακές επιμολύνσεις των δερματικών βλαβών.

Κατά τη νόσηση της εγκύου παρατηρείται ιαιμία στην μητέρα, που έχει σαν συνέπεια τη λοίμωξη του πλακούντα, ο οποίος εμφανίζει κοκκιώματα και σημεία

οξείας φλεγμονής στην παθολογοανατομική διερεύνηση, και μετά μολύνεται το έμβρυο. Ο ακριβής μηχανισμός της ενδομήτριας λοίμωξης δεν είναι γνωστός .

Η συγγενής ανεμευλογιά είναι σπάνια [89, 91, 92]. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν, ότι σε έγκυες, που νόσησαν τις πρώτες 20 εβδομάδες της κύησης, μόνο το 2 % των νεογνών τους εμφάνισαν συγγενή ανεμευλογιά [93] [94] [95].

Η κλινική εικόνα της συγγενούς ανεμευλογιάς χαρακτηρίζεται από μία πλειάδα συμπτωμάτων όπως:

1. Δερματικές ουλές με δερματομική κατανομή.
2. Νευρολογικές διαταραχές, όπως μικροκεφαλία, νοητική καθυστέρηση και άλλες.
3. Οφθαλμολογικές διαταραχές, όπως ατροφία οπτικού νεύρου, καταρράκτης και μικροφθαλμία.
4. Ανωμαλίες των άκρων όπως υποπλασία ή ατροφία ή πάρεση αυτών.
5. Χαμηλό βάρος γέννησης.
6. Γαστεντερικά προβλήματα, όπως γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ή στένωση του εντέρου

Η συγγενής ανεμευλογιά παρουσιάζει υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, που μπορεί να αγγίξει και το 30 % τους πρώτους μήνες της ζωής.

Νεογνική ανεμευλογιά, εμφανίζεται σε νεογνά, που οι μητέρες τους νοσούν από τον 1^ο 5 ημέρες πριν μέχρι και 2 ημέρες μετά τον τοκετό. Το νεογνό διατρέχει κίνδυνο 50 % να εμφανίσει ανεμευλογιά. Η νόσος εμφανίζεται την 5^η με 10^η ημέρα ζωής και το νεογνό παρουσιάζει βαριά κλινική εικόνα με πυρετό, αιμορραγικό εξάνθημα, πνευμονίτιδα και βαριά πολυοργανική ανεπάρκεια. Η θνητότητα σε αυτά τα παιδιά κυμαίνεται μεταξύ 14-31% και οφείλεται συνήθως σε βαρεία πνευμονική προσβολή.[96, 97]

Αντίθετα, εάν η μητέρα νοσήσει νωρίτερα πχ στο διάστημα από 21 έως και 7 ημέρες πριν τον τοκετό, το νεογνό μπορεί να εμφανίσει ανεμευλογιά στις πρώτες 4 ημέρες ζωής. Η νόσος σε αυτήν την περίπτωση είναι σχετικά ελαφριάς μορφής αφού τα παθητικά μεταφερόμενα αντισώματα, που ανέπτυξε η μητέρα ασκούν προστατευτική δράση στο νεογνό.

Η διάγνωση της νόσου είναι κλινική. Προγεννητικά , η διάγνωση της συγγενούς ανεμευλογιάς του νεογνού μπορεί να τεθεί υπερηχογραφικά με τον εντοπισμό ανωμαλιών στα άκρα των εμβρύων ή άλλων ανωμαλιών (μικροκεφαλία ή ενδομήτρια καθυστέρηση αύξησης) [96]. Επίσης μπορεί να ληφθεί εμβρυικό αίμα ή

αμνιακό υγρό για τη διενέργεια PCR για τον εντοπισμό VZV DNA. Εάν το υπερηχογράφημα και οι εξετάσεις είναι φυσιολογικές, ο κίνδυνος συγγενούς ανεμευλογιάς είναι πολύ μικρός. Στην περίπτωση, που η PCR είναι θετική, αλλά το υπερηχογράφημα είναι φυσιολογικό συστήνεται νέο υπερηχογράφημα στις 22 με 24 εβδομάδες κύησης. Εάν και τότε το u/s είναι φυσιολογικό τότε ο κίνδυνος συγγενούς λοίμωξης μειώνεται σημαντικά. Στην περίπτωση που το u/s είναι παθολογικό, η ύπαρξη συγγενούς λοίμωξης είναι πολύ πιθανή [93] [98, 99]

Μετά τον τοκετό, η διάγνωση της συγγενούς ανεμευλογιάς γίνεται βάσει κριτηρίων τα οποία είναι :

- Ιστορικό μητρικής ανεμευλογιάς στο πρώτο ή το δεύτερο τρίμηνο κύησης.
- Παρουσία εμβρυικών ανωμαλιών, που να συνάδουν με συγγενή ανεμευλογιά.
- Απόδειξη ενδομήτριας λοίμωξης από τον ιό. Δηλαδή, θετική PCR για VZV DNA στο νεογνό ή IgM αντισώματα στο ομφαλικό αίμα ή παραμονή VZV IgG πέραν των 7 μηνών ή εμφάνιση έρπη ζωστήρα κατά τη νεογνική περίοδο.

Θεραπευτικά, η ακυκλοβίρη αποτελεί αποτελεσματικό όπλο κατά της νόσου. Η χρήση της, όμως, σε ανεπίπλεκη ανεμευλογιά σε εγκύους δεν έχει μελετηθεί. Η Αμερικανική Ακαδημία της Παιδιατρικής (AAP) δεν συστήνει τη λήψη ακυκλοβίρης σε εγκύους για λόγους ασφαλείας. Μελέτες που έγιναν σε εγκύους, που εκτέθηκαν για κάποιο λόγο στην ακυκλοβίρη [100], δεν έδειξαν αυξημένο ρυθμό εμφάνισης ανωμαλιών σε περίπου 600, νεογνά που παρακολουθήθηκαν. Αυτά τα ευρήματα, καθιστούν την ακυκλοβίρη τη θεραπευτική επιλογή στις σοβαρές επιπλοκές από τη νόσο, όχι όμως θεραπεία ρουτίνας.

Στην πνευμονία από ανεμευλογιά η θεραπεία πρέπει να είναι άμεση λόγω της σοβαρότητας της επιπλοκής. Η δόση της ακυκλοβίρης, που συστήνεται είναι 10 mg/kg κάθε 8 ώρες. Το όφελος της θεραπείας υπερτερεί σημαντικά του πιθανού κόστους, δηλαδή της ανεπάρκειας δεδομένων ασφαλείας για το νεογνό [100].

Για την προφύλαξη των εγκύων, που έρχονται σε επαφή με τον ιό και έχουν αρνητικό ιστορικό νόσησης από ανεμευλογιά, χρησιμοποιείται ειδική άνοση σφαιρίνη εναντίον ανεμευλογιάς – ζωστήρα (VariZIG). Η σφαιρίνη αυτή πρέπει να χορηγείται μέσα σε 10 ημέρες από την ημέρα έκθεσης στον ιό [101, 102] . Η συνιστώμενη δόση είναι 125 u/10 kg ενδομυϊκά, με μέγιστη δόση 625 μονάδες. Μετά τη χορήγηση της σφαιρίνης, η έγκυος πρέπει να παρακολουθείται στενά και σε περίπτωση, που εμφανίσει συμπτώματα της νόσου, να λάβει αμέσως αντιική αγωγή. Εκείνες οι έγκυες, που έλαβαν προφύλαξη μετά την έκθεση τους στον ιό και δεν εμφάνισαν

συμπτώματα, πρέπει να εμβολιαστούν αμέσως μετά τον τοκετό και ξανά 5 μήνες μετά.

Στις εγκύους, στις οποίες δεν υπάρχει δυνατότητα χορήγησης VariZIG μέσα σε 10 ημέρες από την έκθεση στον ιό, μπορεί να χορηγηθεί μία δόση κοινής γ-σφαιρίνης (IVIG) με δοσολογία 40 mg/kg , ή να παρακολουθηθούν στενά και σε περίπτωση εμφάνισης των συμπτωμάτων της νόσου, να λάβουν άμεσα αντιϊκή αγωγή. Πρέπει να σημειωθεί, πως η ανοσοπροφύλαξη χορηγείται όχι μόνο για να αποτραπεί η νόσηση της μητέρας από ανεμευλογιά, αλλά και για την πρόληψη εμφάνισης συγγενούς ανεμευλογιάς στο έμβρυο [34]. Δεν υπάρχουν στοιχεία αποτελεσματικότητας χορήγησης ακυκλοβίρης για την πρόληψη ανάπτυξης ανεμευλογιάς σε εγκύους με αρνητικό ιστορικό ανεμευλογιάς.

Η καλύτερη μέθοδος προφύλαξης κατά του ιού είναι ο εμβολιασμός. Όλες οι γυναίκες, που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ελέγχονται για ανεμευλογιά. Απαραίτητη, λοιπόν, είναι η λήψη ιστορικού νόσησης και ιστορικού εμβολιασμών σε γυναίκες, που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν. Γυναίκες με αρνητικό ιστορικό πρέπει να λάβουν 2 δόσεις του εμβολίου με μεσοδιάστημα 4 με 8 εβδομάδων μεταξύ των δόσεων. Πρέπει να αποφεύγεται η κύηση για 1 μήνα μετά τον εμβολιασμό λόγω των θεωρητικών κινδύνων για το έμβρυο [8] [103]. Έγκυες πρέπει να εμβολιαστούν αμέσως μετά τον τοκετό και 6 εβδομάδες μετά.

Τέλος, πολύ αποτελεσματική μέθοδος προφύλαξης των εγκύων από τον ιό είναι ο εμβολιασμός όλων των επίνουσων ατόμων στο άμεσο περιβάλλον τους. Ο κίνδυνος μετάδοσης της νόσου από εμβολιασμένα άτομα είναι πολύ χαμηλός [8, 104]. Ειδικότερα, μόνο μία τέτοια περίπτωση έχει περιγραφεί και αφορά ένα βρέφος 12 μηνών που έλαβε την 1^η δόση του εμβολίου, ανέπτυξε φυσαλιδώδες εξάνθημα και μετέδωσε τον ιό στην έγκυο μητέρα του [105]. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα παραπάνω καταλήγουμε στο συμπέρασμα, πως δεν υπάρχει λόγος να καθυστερεί ο εμβολιασμός των επίνουσων ατόμων στο άμεσο περιβάλλον της εγκύου, αλλά σε περίπτωση, που κάποιο μέλος του περιβάλλοντος αυτού αναπτύξει συμπτώματα, που μπορούν να μεταδώσουν τον ιό, πρέπει η έγκυος να απομακρύνεται και να ερευνάται η πιθανότητα να λάβει την κατάλληλη προφυλακτική αγωγή.

5. Έρπης Ζωστήρας

5.1. Γενικά για τον ΕΖ.

Μετά το πέρας της πρωτοπαθούς λοίμωξης, ο VZV δεν εξαφανίζεται αλλά «μεταναστεύει» στα παρασπονδυλικά γάγγλια του νωτιαίου μυελού όπου και παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση για δεκαετίες [2, 106]. Επαναδραστηριοποίηση του οδηγεί στην εμφάνιση του Έρπη Ζωστήρα (ΕΖ), μια επώδυνη εξανθηματική νόσος, της οποίας οι βλάβες παρουσιάζουν αυστηρή δερματομική κατανομή.

Ο ΕΖ είναι σχετικά συχνός αν αναλογιστεί κανείς, ότι μελέτες από τις ΗΠΑ υπολογίζουν, ότι το 10 – 20 % του πληθυσμού θα νοσήσει από έρπη ζωστήρα [107]. Η πλειοψηφία των πασχόντων είναι άνω των 50 ετών.

Ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση του ΕΖ είναι η ηλικία [34]. Η επίπτωση της νόσου αυξάνει δραματικά μετά την ηλικία των 50 ετών [108]. Η σχέση μεταξύ ηλικίας και ΕΖ οφείλεται στην εξασθένηση της ειδικής κυτταρικής ανοσίας έναντι του ιού της ανεμευλογιάς με την πάροδο των ετών. Η εμφάνιση της νόσου είναι ιδιαίτερα σπάνια στα παιδιά. Πρέπει να αναφερθεί, όμως, πως παιδιά, που νόσησαν από ανεμευλογιά σε μικρή ηλικία, παρουσιάζουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν έρπη ζωστήρα σαν ενήλικες. Άλλος σημαντικός παράγοντας εμφάνισης ΕΖ είναι η ανοσοκαταστολή. Έτσι οι ασθενείς με κακοήθεις νόσους, λοίμωξη από HIV [109-111], μεταμοσχευμένοι ασθενείς [112-119], χρόνια πνευμονοπαθείς, ασθενείς με νεφροπάθεια ή αυτοάνοσα νοσήματα καθώς και ασθενείς υπό χρόνια αγωγή [119] παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση της νόσου.

Εχει ιδιαίτερα συζητηθεί η πιθανότητα αύξησης της επίπτωσης του έρπη ζωστήρα μετά την εισαγωγή του εμβολίου της ανεμευλογιάς. Πιθανολογείται, ότι ο εμβολιασμός έναντι του ιού της ανεμευλογιάς θα μειώσει την κυκλοφορία του <<άγριου>> στελέχους του ιού με αποτέλεσμα την ελάττωση της προστασίας, που παρέχεται μέσω της συνεχούς έκθεσης στον ιό. Η συχνή έκθεση αυξάνει την ειδική κυτταρική ανοσία, που η έλλειψη της, τελικά, θα οδηγήσει σε αύξηση της εμφάνισης του ΕΖ [120, 121]. Μέχρι στιγμής όμως, καμία από τις θεωρίες αυτές δεν έχουν επιβεβαιωθεί. Η επίπτωση του ΕΖ, την εποχή του εμβολίου, μελετήθηκε από το CDC και κατέληξε στο συμπέρασμα, πως η επίπτωση του ΕΖ δεν μεταβλήθηκε. Διερευνώντας επίσης τη σχέση εμβολίου και ΕΖ σε παιδιά με λευχαιμία, παρατηρήθηκε, πως εκείνα, που εμβολιάσθηκαν παρουσίασαν ΕΖ σε μικρότερο ποσοστό από εκείνα, που νόσησαν από τον ιό. [121]

Η μελέτη αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης ΕΖ σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, που θα εμβολιασθούν με αιτιοπαθογόνο το ιικό στέλεχος του εμβολίου,

5.2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΕΖ

Ο έρπης ζωστήρας εμφανίζεται κλινικά με το χαρακτηριστικό εξάνθημα και οξύ νευρικό πόνο.

Το εξάνθημα ξεκινά σαν ερυθρές βλατίδες, που σύντομα εξελίσσονται σε φυσαλίδες (εικόνα 3). Σε ανοσοϊκανούς ασθενείς οι δερματικές βλάβες εφελκιδοδοποιούνται σε 7 με 10 ημέρες και παύουν να μεταδίδουν. Οι βλάβες μπορεί να παρουσιάσουν ουλές ή υποχρωματισμένες ή υπερχρωματισμένες δερματικές βλάβες, που μπορεί να διατηρηθούν για αρκετό χρόνο μετά την εμφάνιση της νόσου [84].

Το εξάνθημα παρουσιάζει χαρακτηριστική, δερμοτομική κατανομή (εικόνα 5, 6, 8). Συνήθως περιορίζεται σε ένα δερμοτόμιο, αλλά μπορεί να εμφανισθούν και σε 2 ή 3 γειτονικά δερμοτόμια. Τα δερμοτόμια, όπου συνήθως παρατηρούνται δερματικές βλάβες, στον έρπη ζωστήρα είναι κυρίως τα θωρακικά και τα οσφυικά [122].



Εικόνα 5. Έρπης Ζωστήρας (A.D.A.M) (www.nlm.nih.gov)



Εικόνα 6. Δερματομική κατανομή EZ (A.D.A.M.)



Εικόνα 7. Φυσαλιδώδες εξάνθημα από VZV. (N.M. Haupric / Photo Researchers. Inc.)



Εικόνα 8. Δερματομική κατανομή (ibvacunas.com)

Ο πόνος είναι το πιο συχνό σύμπτωμα στον έρπη ζωστήρα. Περίπου 75% των ασθενών εμφανίζουν πόνο πριν την εμφάνιση του εξανθήματος [123]. Ο πόνος μπορεί να προηγείται του εξανθήματος μέχρι και 2 εβδομάδες πριν το εξάνθημα [124]. Συνήθως ο πόνος παίρνει τη μορφή καύσου ή δυνατού εντοπισμένου πόνου ή υπερευαισθησίας στην περιοχή, που νοσεί. Μερικές φορές κύριο χαρακτηριστικό είναι ο κνησμός και όχι ο πόνος [125].

Οι πιο συχνές επιπλοκές της νόσου σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς είναι η μεθερπητική νευραλγία, η οποία είναι σπάνια στα παιδιά, η δευτεροπαθής βακτηριακή λοίμωξη των δερματικών βλαβών, ο αποχρωματισμός και η ανάπτυξη ουλώδους ιστού. Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς η εικόνα της νόσου παρουσιάζει ατυπίες. Οι δερματικές βλάβες μπορεί να εμφανισθούν σε δερμοτόμια πέρα από τα τυπικά (θωρακικά ή οσφυικά). Επίσης, η νόσος μπορεί να προσβάλλει σπλάχνα , όπως το ήπαρ, και μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονία , ηπατίτιδα ή εγκεφαλίτιδα, πολλές φορές χωρίς την εμφάνιση οποιουδήποτε εξανθήματος. Η εμφάνιση έρπη ζωστήρα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς προκαλεί βαριάς μορφής νόσο, που οδηγεί σε καθυστερημένη ίαση. Άλλες, σπανιότερες επιπλοκές της νόσου είναι η σκληροκερατίτιδα, πρόσθια ραγοειδίτιδα, Ramsay – Hunt syndrome και πάρεση κινητικού νευρώνα.

Η διάγνωση του έρπη ζωστήρα είναι κλινική και βασίζεται στην ύπαρξη φυσαλίδων με δερματομική κατανομή. Εργαστηριακά, η διάγνωση μπορεί να γίνει με εντοπισμό ειδικού αντιγόνου του ιού από δείγμα δερματικής βλάβης ή με ανοσοφθορισμό και απομόνωση του ιού από υγρό φλύκταινας. Η PCR βοηθά στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ, στελέχους του εμβολίου και του άγριου ιού [126, 127] .

Η αντιμετώπιση του έρπη ζωστήρα βασίζεται στη λήψη μέτρων γενικής φύσης. Τα μέτρα αυτά περιλαμβάνουν τη διατήρηση καλής προσωπικής υγιεινής, συχνό πλύσιμο των χεριών και περιποίηση των νυχιών. Στην πιθανή εμφάνιση επιμόλυνσης των δερματικών βλαβών, απαραίτητη είναι η χρήση τοπικών ή ακόμα και συστηματικών αντιβιοτικών.

Το 2006, εγκρίθηκε στις ΗΠΑ ειδικό εμβόλιο για την αντιμετώπιση του έρπη ζωστήρα για ενήλικες άνω των 60 ετών. [36 -37].Το εμβόλιο μπορεί να περιέχει έως και 40 φορές περισσότερο ιό από το εμβόλιο της ανεμευλογιάς [85]. Συγκεκριμένα , περιέχει από 18.700 έως και 60.000 PFU (Plaque Forming Units). Σε διπλή –τυφλή μελέτη σε μεγάλο πληθυσμό ατόμων άνω των 60 ετών (περίπου 39.000 άτομα), που παρακολουθήθηκαν για περίπου 3 χρόνια, ΕΖ εμφανίστηκε σε περίπου 1000 άτομα (ποσοστό 2,5 % του πληθυσμού) [33]. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα του εμβολίου του έρπητα ζωστήρα. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μείωση της επίπτωσης της νόσου έως και 51% στα άτομα που εμβολιάστηκαν σε σχέση με αυτούς που έλαβαν την placebo θεραπεία. Επίσης ,σε αυτούς που εμφανίστηκε η νόσος, τα άτομα που είχαν λάβει το εμβόλιο παρουσίασαν πιο ήπια εικόνα και συντομότερη διάρκεια της νόσου και μείωση της εμφάνισης μεθερπητικής νευραλγίας κατά 67% σε σχέση με τους ανεμβολίαστους.

6. Διάγνωση / Εργαστηριακός Έλεγχος

Η διάγνωση της ανεμευλογιάς είναι κυρίως κλινική. Βασίζεται στις χαρακτηριστικές φυσαλιδώδεις δερματικές βλάβες. Η διενέργεια εργαστηριακού ελέγχου δεν είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση της νόσου σε υγιές παιδί. Τις πρώτες 72 ώρες παρατηρείται λευκοπενία που ακολουθείται από λευκοκυττάρωση. Παιδιά ή ενήλικες, που εκδηλώνουν εγκεφαλίτιδα από ανεμευλογιά , παρουσιάζουν ήπια λευκοκυττάρωση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και ελαφρά αύξηση των λευκωμάτων και φυσιολογική , συνήθως, γλυκόζη.

Ο εργαστηριακός έλεγχος είναι απαραίτητος, όταν οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου δεν ακολουθούν την τυπική εικόνα. Τέτοια περίπτωση είναι η εμφάνιση άτυπου εξανθήματος ή η εκδήλωση συστηματικής νόσου χωρίς εξάνθημα σε ανοσοκατεσταλμένο ασθενή. Επίσης, εργαστηριακής διερεύνησης χρήζουν και περιπτώσεις ασθενών υψηλού κινδύνου, που χρειάζονται ανοσοποίηση, όπως για

παράδειγμα, οι επαγγελματίες υγείας, που γεννήθηκαν μετά το 1980 και έχουν αρνητικό ιστορικό νόσησης από ανεμευλογιά. Κάποια από τα τέστ, που μπορούν να γίνουν είναι τα παρακάτω:

- **PCR (Polymerase Chain Reaction):** Είναι ευαίσθητη και γρήγορη εξέταση για την επιβεβαίωση της λοίμωξης και χρησιμοποιούνται δείγματα, που μπορούν να ληφθούν από δερματικές βλάβες ή σωματικά υγρά (σάλιο, αίμα, ΕΝΥ, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα). Η PCR επιτρέπει τη σωστή διερεύνηση του ιού, μειώνει τον κίνδυνο επιμόλυνσης του δείγματος, παρέχει υπέρτερη ευαισθησία για την απομόνωση του ιού και είναι σημαντικά γρηγορότερη. Παρέχει πλεονεκτήματα, επίσης, στη διερεύνηση της πιθανής ύπαρξης σπλαχνικής νόσου πριν την εμφάνιση των δερματικών βλαβών, σε ασθενείς, που πρέπει να μεταμοσχευθούν [128].
- **DFA (Direct Fluorescent Antibody):** Η χρώση άμεση ανοσοφθορισμού γίνεται για την ανίχνευση αντιγόνων στην κυτταρική μεμβράνη από δείγμα πάσχοντος.
- **Καλλιέργεια του ιού :** Η εξέταση αυτή παρουσιάζει ιδιαίτερες δυσκολίες. Ο ιός δύσκολα καλλιεργείται γιατί είναι πολύ ευαίσθητος κατά τη μεταφορά στο εργαστήριο και δύσκολα αναπαράγεται in vitro. Χρησιμοποιούνται κύτταρα ανθρώπινων διπλοειδών ινοβλαστών και το αποτέλεσμα είναι το ίδιο με αυτό της κ/α του απλού έρπητα, δηλαδή διογκωμένες εστίες στρογγυλοποιημένων διαθλαστικών κυττάρων. Η διαδικασία διαρκεί 4 με 7 ημέρες. Η ανίχνευση γίνεται με ειδικό αντιορό. Αν το δείγμα ληφθεί από ήδη εσχαροποιημένες βλάβες, τα αποτελέσματα των καλλιέργειών είναι συνήθως αρνητικά.
- **Ορολογικός έλεγχος:** Η εμφάνιση IgG αντισωμάτων έναντι της ανεμευλογιάς συνάδουν με παρελθούσα νόσηση και προστασία από τον ιό. Οι ορολογικές μέθοδοι χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του ρίσκου έκθεσης στον ιό καθώς επίσης και για την εκτίμηση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού μετά από εμβολιασμό. Οι ορολογικές μέθοδοι είναι οι εξής: 1) Φθορίζον αντίσωμα έναντι αντιγόνου μεμβράνης. Έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Είναι η πιο αξιόπιστη από τις ορολογικές μεθόδους, αλλά δεν χρησιμοποιείται συχνά γιατί απαιτείται αρκετός χρόνος και εξειδικευμένο προσωπικό για τη διενέργεια του. 2) ELISA (ανοσοενζυμική μέθοδος): Χρησιμοποιείται για το screening του ιού στους επαγγελματίες υγείας.

3) ACIF, 4) Συγκόληση με λάτεξ (L.A.). Η διάγνωση της ανεμευλογιάς τίθεται με τον τετραπλασιασμό του τίτλου του ιού σε δείγματα που λαμβάνονται στην οξεία φάση και 14 ημέρες μετά , στην φάση της ανάρωσης [129].

7. Θεραπεία Ανεμευλογιάς Και Έρπητα Ζωστήρα

Η θεραπευτική προσέγγιση έναντι της ανεμευλογιάς είναι κυρίως συμπτωματική αλλά σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να τεθεί αγωγή κατά του ιού. Η συμπτωματική αγωγή ακολουθεί συγκεκριμένα, αποτελεσματικά βήματα. Πρέπει να χορηγούνται αντισταμινικά για τον έντονο κνησμό. Τα νύχια των παιδιών πρέπει να είναι κοντά για να αποφεύγεται η μεταφορά του ιού καθώς και να εμποδίζεται η επιμόλυνση των δερματικών βλαβών. Επίσης πρέπει να χορηγούνται αντιπυρετικά, αλλά να αποφεύγεται η χρήση ασπιρίνης μιας και έχει συνδεθεί με ανάπτυξη συνδρόμου Reye. Στις περιπτώσεις εκείνες όπου η χρήση αντιιικής αγωγής είναι απαραίτητη το φάρμακο εκλογής είναι η ακυκλοβίρη.

Η *ακυκλοβίρη* είναι συνθετικό νουκλεοτιδικό ανάλογο, που αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των ανθρώπινων ερπητοϊών. Αποτελεί αποτελεσματική και καλά ανεκτή αγωγή και για τους υγιείς αλλά και τους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Πρέπει να σημειωθεί πως η ακυκλοβίρη είναι λιγότερο ευαίσθητη στον ιό της ανεμευλογιάς σε σύγκριση με την ευαισθησία της έναντι του ιού του απλού έρπητα [130, 131]. Η ανάγκη χρήσης της ακυκλοβίρης εξαρτάται από το ιατρικό ιστορικό του εκάστοτε ασθενούς, από το χρόνο εμφάνισης της λοίμωξης και την κατάσταση στην οποία βρίσκεται ο ξενιστής. Γενικά η Αμερικανική ακαδημία της παιδιατρικής συνιστά να χορηγείται ακυκλοβίρη στις παρακάτω ομάδες ασθενών:

- Παιδιά μεγαλύτερα των 12 ετών
- Ιστορικό χρόνιας καρδιοαναπνευστικής ή δερματικής νόσου
- Παιδιά σε συστηματική αγωγή με στεροειδή.
- Παιδιά υπό χρόνιας αγωγής με σαλικυλικά, λόγω του αυξημένου ρίσκου ανάπτυξης συνδρόμου Reye.

Σε ενήλικες, που νοσούν από ανεμευλογιά, προτείνεται η έναρξη αγωγής με ακυκλοβίρη το 1^ο εικοσ τετράωρο από την έναρξη των συμπτωμάτων, μιας και ο κίνδυνος εμφάνισης επικίνδυνων επιπλοκών, όπως η πνευμονία ή η εγκεφαλίτιδα, είναι αυξημένος [132, 133].

Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς η έναρξη αγωγής με ακυκλοβίρη πρέπει να είναι άμεση και, σε αντίθεση με τους ενήλικες, η αγωγή μπορεί να ξεκινήσει και πέραν του πρώτου 24ώρου από την εμφάνιση της νόσου.

Η από του στόματος χρήση της ακυκλοβίρης παρουσιάζει βιοδιαθεσιμότητα 15%-30%, που μειώνεται σε υψηλότερες δόσεις . Οι δόσεις της ακυκλοβίρης είναι αναλυτικότερα οι εξής:

- 1) Για ενήλικες και παιδιά πάνω από 40 kg , 800 mg 4 φορές την ημέρα για 5 ημέρες (max 3200 mg / 24h).
- 2) Για παιδιά άνω των 2 ετών και ζυγίζουν μέχρι 40 kg η δόση εξαρτάται από το βάρος. Συνήθως, είναι 20 mg/kg με μέγιστη δόση 800 mg, 4 φορές/ημέρα για 5 ημέρες.
- 3) Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, όπως ασθενείς με HIV, η δόση από του στόματος είναι 20 mg/kg (μέχρι 800 mg για κάθε δόση) 4 φορές/ημέρα για 7 ημέρες ή μέχρι να εξαφανιστούν οι δερματικές βλάβες.

Η ενδοφλέβια αγωγή για τους ανοσοϊκανούς ασθενείς είναι:

- 1) Για ασθενείς κάτω των 12 μηνών, η δόση είναι 10 mg /kg κάθε 8 ώρες για 7 – 10 ημέρες.
- 2) Για ασθενείς 1-11 ετών, η δόση είναι 10 – 20 mg /kg ή 500 mg / m² IV κάθε 8 ώρες για 7 – 10 ημέρες.
- 3) Δόση ενηλίκου.

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει με τα πρώτα συμπτώματα της νόσου και όχι αργότερα από 24 ώρες από την εμφάνιση του εξανθήματος.

Πολλαπλές δόσεις 200 – 800 mg από του στόματος ακυκλοβίρης δίνουν συγκέντρωση στο πλάσμα 0,6 – 1,6 μg / ml ενώ οι ενδοφλέβια χορήγηση σε επίπεδα των 5 – 10 mg / kg κάθε 8 ώρες , οδηγούν σε συγκεντρώσεις 10 – 20 μg / ml.

Η ακυκλοβίρη παρουσιάζει σημαντική διεισδυτικότητα στους ιούς και τα υγρά του σώματος. Τα επίπεδα της στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι στο 50% των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα. Απεκκρίνεται κυρίως από τα νεφρά μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής έκκρισης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 2 έως 3 ώρες σε φυσιολογικούς ασθενείς. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια απαιτείται τροποποίηση της δόσης [134].

Νεφροτοξικότητα : Οξεία νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να προκληθεί ύστερα από χορήγηση ενδοφλέβιας ακυκλοβίρης. Η ΟΝΑ προκαλείται λόγω των αδιάλυτων κρυστάλλων του φαρμάκου, που καθιζάνουν στα νεφρικά σωληνάκια (90). Για την αποφυγή νεφρικής βλάβης πρέπει να διατηρείται ένας καλός βαθμός ενυδάτωσης και διούρησης (75 ml ούρων /h) και η έγχυση του φαρμάκου να γίνεται αργά σε μια με δύο ώρες [135].

Νευροτοξικότητα : Γενικά η εμφάνιση νευροτοξικότητας είναι σπάνια αλλά μπορεί κάποιες φορές να παρατηρηθεί. Εμφανίζεται με τη μορφή τρόμου, νευρικής, παραληρήματος, ψευδαισθήσεων και μυόκλονου. Σοβαρές μορφές νευρολογικής φύσης ακόμα και σε θεραπευτικές δόσεις ακυκλοβίρης (800 mg BID) σε ασθενείς, που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση [136]. Σε μεγαλύτερο κίνδυνο βρίσκονται οι ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση, γιατί η ακυκλοβίρη απεκκρίνεται ελάχιστα στους ασθενείς αυτούς [137].

Εναλλακτικές επιλογές αγωγής είναι η φαμοκυκλοβίρη και η βαλακυκλοβίρη, οι οποίες αποτελούν προφάρμακα της ακυκλοβίρης. Τα δύο αυτά σκευάσματα παρουσιάζουν δράση ενάντια στον ιό της ανεμευλογιάς *in vitro* και είναι αρκετά αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση του έρπη ζωστήρα [134].

Η *βαλακυκλοβίρη*, επίσης ανάλογο του νουκλεοσιδίου της πουρίνης όπως η ακυκλοβίρη, αποτελεί προφάρμακο της ακυκλοβίρης και μετατρέπεται ταχέως σε αυτήν μετά την χορήγηση της. Η βαλακυκλοβίρη δρα εναντίον του απλού έρπητα τύπου 1 και 2 , του EBV , CMV και φυσικά του VZV. Έχει τον ίδιο μηχανισμό δράσης με την ακυκλοβίρη [138]. Το πλεονέκτημα της βαλακυκλοβίρης σε σχέση με την ακυκλοβίρη είναι πως έχει 5 φορές μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα ύστερα από την χορήγηση της [139, 140]. Βαλακυκλοβίρη σε δόση 250 mg x 4 φορές την ημέρα παρέχει το ίδιο θεραπευτικό αποτέλεσμα με δόση ακυκλοβίρης 800 mg x 5 φορές την ημέρα. Η δόση της βαλακυκλοβίρης μπορεί να φτάσει με ασφάλεια τα 1000 mg x 3 φορές την ημέρα.

Η βαλακυκλοβίρη απεκκρίνεται μέσω της νεφρικής οδού και συνιστάται μείωση της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30 ml / min /1,73². Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια [138-140]. Η βαλακυκλοβίρη είναι φάρμακο ασφαλές και καλά ανεκτό [110-112]. Ωστόσο, μελέτη, που διενεργήθηκε για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της υψηλής δόσης του φαρμάκου για την πρόληψη του CMV, διεκόπη λόγω αποτελεσμάτων, που έδειχναν σημαντικά μικρότερη επιβίωση των ασθενών, που έλαβαν τη συγκεκριμένη δόση της

βαλακυκλοβίρης (2000 mg x 4 φορές / 24h). Η μικρότερη αυτή επιβίωση αποδόθηκε στην ανάπτυξη θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί ασφαλώς [141].

Η βαλακυκλοβίρη χρησιμοποιείται σε :

- Ανοσοϊκανούς ασθενείς:
 - Σε θεραπεία Έρπη Ζωστήρα.
 - Σε έρπη γεννητικών οργάνων.
 - Σε επιχειλίο έρπη σε ηλικίες άνω των 12 ετών.
 - Ανεμευλογιά σε παιδιά άνω των 2 και κάτω των 18 ετών.
 - Πρόληψη και αναστολή κάθετης μετάδοσης του έρπη των γεννητικών οργάνων κατά τη διάρκεια του τοκετού [138].

2) Σε ανοσοκατεσταλμένους.

Η ασφάλεια της βαλακυκλοβίρης δεν είναι ξεκάθαρη για τους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς . Υψηλές δόσεις, δηλαδή 2000 mg x 4 φορές / 24h, έχουν συσχετιστεί με επιπλοκές, όπως το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, σε ασθενείς με HIV λοίμωξη [140, 141] και σε ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού των οστών από αλλογενείς δότες ή μεταμόσχευση νεφρού [138].

8. Πρόληψη

8.1. Πρωτογενής πρόληψη

Ο ιδανικότερος να θεραπεύσεις μια λοίμωξη είναι να την προλάβεις. Έτσι, ο αποτελεσματικότερος τρόπος να προληφθεί η λοίμωξη από ανεμευλογιά και να μειωθούν οι κλινικές αλλά και οι οικονομικές συνέπειες, που τη συνοδεύουν, είναι ο εμβολιασμός.

Το εμβόλιο πρωτοχρησιμοποιήθηκε μαζικά στις ΗΠΑ το 1995 [8]. Την ίδια χρονιά, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) υιοθέτησε τον μαζικό εμβολιασμό κατά του ιού σαν κύρια πολιτική του για την αντιμετώπιση της νόσου (WHO, 1998). Το εμβόλιο πρωτοκατασκευάστηκε στην Ιαπωνία από τον Takahashi [142] και αφορούσε κυρίως παιδιά με λευχαιμία [5, 143]. Ο Takahashi ονόμασε το στέλεχος του εμβολίου Oka από το όνομα του παιδιού, που έπασχε από ανεμευλογιά και από το οποίο απομόνωσε το στέλεχος του VZV. Το στέλεχος αυτό καλλιεργήθηκε

διαδοχικά σε ανθρώπινα εμβρυικά κύτταρα πνευμόνων, εμβρυικά κύτταρα ινδικών χοιριδίων και ανθρώπινα διπλοειδή κύτταρα (WI-38). Το αποτέλεσμα αποτέλεσε το στέλεχος, που βρίσκεται στο εμβόλιο. Το μονοδύναμο εμβόλιο πρωτοαδειοδοτήθηκε το 1987 στην Ιαπωνία, ενώ το πολυδύναμο εμβόλιο MMRV πρωτοκυκλοφόρησε στις ΗΠΑ το 2005. Μονοδύναμα εμβόλια παράγονται στις ΗΠΑ (VARIVAX, Merck and Co, Inc), στο Βέλγιο (Varilrix, GlaxoSmithKline [GSK]), στην Ιαπωνία (OKAVAX, Biken με διανομή από τη Sanofi Pasteur), τη Νότιο Κορέα (Green Cross) και στην Κίνα (4 κατασκευαστές: Shanghai Institute of Biologic Products , Changchun BCHT Biotechnology Co, [Baik], Changchun Changsheng Life sciences Ltd). Το MMRV παράγεται στις ΗΠΑ (ProQuad , Merck & Co , Inc) και το Βέλγιο (Priorix-tetra, GSK). Το 1989 εγκρίθηκε η χορήγηση του σε ανοσοϊκανά, υγιή παιδιά στην Ιαπωνία [34] . Το εμβόλιο είναι λυοφιλοποιημένο παρασκεύασμα για να παρέχεται μεγαλύτερη σταθερότητα . Το VARIVAX περιέχει άνω των 1350 PFU (Plaque Forming Unit) και το VARILRIX άνω των $10^{3,3}$ PFU. Στο παρασκεύασμα περιέχονται ίχνη νεομυκίνης και ζελατίνης. Το εμβόλιο διατηρείται σε θερμοκρασίες 2-8 βαθμών Κελσίου ή και σε θερμοκρασία < 15 βαθμών Κελσίου σύμφωνα πάντα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Χορηγείται υποδορίως, αλλά η αποτελεσματικότητα του εμβολίου εμφανίζεται παρόμοια και σε ενδομυϊκή χορήγηση. Προτιμότερο σημείο χορήγησης είναι η περιοχή του δελτοειδή μύ [34]. Και τα δύο εμφανίζουν ποσοστά ορομετατροπής πάνω από 90% [144]. Το εμβόλιο της MERCK εμφανίζει ποσοστό προστασίας άνω του 95% [144]. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του εμβολίου είναι λίγες και ήπιες. Κυριότερες είναι η εμφάνιση ερυθρότητας και ελαφρύ πόνου στο σημείο εμβολιασμού, καθώς και πυρετός [2, 7, 8]. Οι σοβαρές επιπλοκές είναι πολύ σπάνιες (2,6 / 100.000) [1, 9, 57]. Εξαιρετικά σπάνια επίσης, είναι η νόσηση από το στέλεχος του ιού, που βρίσκεται στο εμβόλιο (στέλεχος Oka). Συγκεκριμένα έχουν αναφερθεί 3 περιπτώσεις σε 16 εκατομύρια δόσεις του εμβολίου [1]. Λόγω της φύσης του, ζών εξασθενημένος ιός, το εμβόλιο αντενδείκνεται σε ιδιαίτερα ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Εντούτοις, μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε παιδιά με λευχαιμία στην ύφεση της νόσου και σε παιδιά με HIV τα οποία δεν παρουσιάζουν μεγάλη ανοσοανεπάρκεια [5] [145]. Το στέλεχος του εμβολίου μπορεί να παραμείνει στα οπίσθια νευρικά ριζίδια εν υπνώσει, όπως και ο ελεύθερος ιός, και μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη έρπη ζωστήρα [146, 147]. Οι πιθανότητες, όμως, να αναπτύξει έρπη ζωστήρα ένα εμβολιασμένο παιδί είναι σημαντικά μικρότερες από παιδιά που νόσησαν φυσικά [126, 148, 149]. Αυτό, πιθανολογείται, πως συμβαίνει λόγω του χαμηλότερου ιικού φορτίου, που υπάρχει στον οργανισμό των παιδιών, που εμβολιάστηκαν [147]. Αρχικά, είχε προταθεί μια δόση του εμβολίου για τα παιδιά κάτω των 12 ετών [150] μιας και οι κλινικές μελέτες έδειχναν, πως μία

δόση αρκούσε για την ανάπτυξη προστατευτικών επιπέδων αντισωμάτων στο 95 % του πληθυσμού [151] . Την περίοδο, που ακολούθησε την εισαγωγή του εμβολίου, επιδημίες ανεμευλογιάς ξέσπασαν στον εμβολιασμένο πληθυσμό (breakthrough). Αυτά τα περιστατικά είχαν αιτιοπαθογόνο τον 'άγριο' τύπο του ιού και όχι τον τύπο του ιού του εμβολίου. Με σκοπό τη διερεύνηση αυτού του γεγονότος, μελέτες διενεργήθηκαν και έδειξαν πως η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ανερχόταν στο 85 % [152]. Βάσει αυτών των δεδομένων, το CDC και ο ACIP συνέστησαν την εισαγωγή και δεύτερης, αναμνηστικής δόσης, στον ήδη εμβολιασμένο πληθυσμό. Η δεύτερη δόση του εμβολίου εκτίναξε την ανοσολογική απάντηση, τόσο της χυμικής όσο και της κυτταρικής ανοσίας [53, 153, 154] με αποτέλεσμα την δραματική μείωση των περιστατικών ανεμευλογιάς από τον 'άγριο' τύπο του ιού (breakthrough) [8].

Πρόσφατα, το εμβόλιο της ανεμευλογιάς κυκλοφόρησε σε συνδυασμό με το τριπλό πολυδύναμο εμβόλιο της ιλαράς – ερυθράς – παρωτίτιδας. Το τετραδύναμο εμβόλιο περιέχει μεγαλύτερη δόση του ειδικού στελέχους Oka του VZV σε σύγκριση με το μονοδύναμο εμβόλιο (PFU $10^{3,3}$ έναντι $10^{1,3}$). Ωστόσο, κατά την εφαρμογή του, παρατηρήθηκε αύξηση των περιστατικών πυρετικών σπασμών 7 με 10 ημέρες μετά τη χορήγηση του εμβολίου, σε παιδιά 12 – 23 μηνών [155]. Σε παρόμοιες συστάσεις προέβη και ο υπεύθυνος οργανισμός για τους εμβολιασμούς της Γερμανίας (STIKO), μετά από παρόμοια ευρήματα σε κλινικές μελέτες, που διενεργήθηκαν εκεί [156]. Σύμφωνα, λοιπόν, με τις παραπάνω διαπιστώσεις , ο εμβολιασμός κατά την πρώτη δόση συνιστάται να γίνεται σαν μονοδύναμο εμβόλιο και ξεχωριστά από το πολυδύναμο εμβόλιο για την ιλαρά – ερυθρά – παρωτίτιδα, ενώ η δεύτερη δόση μπορεί να γίνεται σαν τετραδύναμο εμβόλιο [Jacobsen et al. 2009].

8.1.1 Αποτελεσματικότητα του εμβολίου πριν την εφαρμογή του προγράμματος μαζικού εμβολιασμού.

Εξετάζοντας τη βιβλιογραφία μπορούμε να αναφερθούμε σε 3 διπλές τυφλές, placebo controlled μελέτες, που έχουν αντικείμενο την αποτελεσματικότητα μιας δόσης εμβολίου της ανεμευλογιάς.

Η πρώτη έγινε στις ΗΠΑ στις αρχές της δεκαετίας του 80 χρησιμοποιώντας εμβόλιο της εταιρείας Merck. Η μελέτη έγινε σε οροαρνητικά για τον ιό παιδιά , ηλικίας 12 μηνών με 14 ετών (μέση ηλικία 4,7 έτη). Περιελάμβανε 468 παιδιά, που έλαβαν το εμβόλιο και 446 παιδιά που έλαβαν placebo [104]. Μετά από 9 μήνες παρακολούθησης (follow up) , το εμβόλιο ήταν αποτελεσματικό 100% , ενώ μετά από 2 έτη η αποτελεσματικότητα ήταν 98% . Στα 7 χρόνια από τον εμβολιασμό τους ,

τα παιδιά παρέμειναν υγιή από ανεμευλογιά σε ποσοστά 95% [63]. Πρέπει να σημειωθεί, πως η σύγκριση των δεδομένων αυτής της μελέτης δεν μπορεί να γίνει με νεότερες μελέτες καθώς η δόση του εμβολίου ήταν πολύ μεγαλύτερη από τη δόση του εμβολίου που χρησιμοποιήθηκε αργότερα και χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα (17,430 PFU Vs λιγότερο από 1350 PFU).

Η δεύτερη διπλή τυφλή μελέτη, διενεργήθηκε στη Φιλανδία στις αρχές της δεκαετίας του 90 χρησιμοποιώντας το εμβόλιο της Smith Kline Beecham (τώρα GlaxoSmithKline) [157]. Η μελέτη περιελάμβανε 513 υγιή, οροαρνητικά παιδιά, για την ανεμευλογιά, ηλικίας 10- 30 μηνών. Τα παιδιά χωρίστηκαν σε 3 ομάδες. Η πρώτη ομάδα έλαβε εμβόλιο υψηλής δόσης (10,000 – 15,850 PFU), η δεύτερη ομάδα έλαβε εμβόλιο χαμηλής δόσης (630-1260 PFU) και η τρίτη ομάδα έλαβε placebo. Μετά από παρακολούθηση 29 μηνών περίπου τα αποτελέσματα έδειξαν 88% αποτελεσματικότητα για τα παιδιά, που έλαβαν υψηλή δόση και 55% για τα παιδιά που έλαβαν τη χαμηλή δόση.

Η τρίτη διπλή τυφλή μελέτη έγινε πιο πρόσφατα στην Κίνα. Χρησιμοποιήθηκε το εμβόλιο της εταιρείας Changchun Keygen Biological Products Co Ltd (10,000 PFU) [158]. Η μελέτη αφορούσε πληθυσμό 5000 παιδιών ηλικίας 3-7 ετών με αρνητικό ιστορικό νόσησης ή εμβολιασμού για ανεμευλογιά. Σαν placebo χρησιμοποιήθηκε το εμβόλιο για την παρωτίτιδα. Η περίοδος παρακολούθησης ήταν 12 μήνες και η αποτελεσματικότητα άγγιξε το 90,8% (95% CI 88,7- 95%).

Για την αποτελεσματικότητα του σχήματος του εμβολίου με 2 δόσεις υπήρξε μια δεκαετής παρακολούθηση (1993- 2003) 2216 υγιών παιδιών ηλικίας 1 έως 12 ετών. Τα παιδιά αυτά είχαν αρνητικό ιστορικό ανεμευλογιάς και έλαβαν 1 ή 2 δόσεις του εμβολίου, τυχαιοποιημένα, με διάστημα μεταξύ των δόσεων 3 μήνες. Τα εμβόλια, που χρησιμοποιήθηκαν περιείχαν 5 διαφορετικές συγκεντρώσεις του εμβολίου (από 2,900 έως και 9,000 PFU). Η εκτιμηθείσα αποτελεσματικότητα των 2 δόσεων έναντι της 1 δόσης ήταν 98,3% (στις 2 δόσεις) έναντι 94,4% (στη 1 δόση) ($p < 0,001$) [55].

8.1.2 Αποτελεσματικότητα του εμβολίου μετά την εφαρμογή του προγράμματος του εμβολιασμού.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO), τον Απρίλιο του 2014, θέλησε να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα του εμβολίου της ανεμευλογιάς μετά την εισαγωγή του σε διάφορες χώρες. Σε λεπτομερή διερεύνηση της βιβλιογραφίας ελήφθησαν υπ' όψιν περίπου 40 μελέτες [47, 56, 152, 159-195]. Επιπλέον, στην έρευνα αυτή συμπεριλήφθησαν μια μεταανάλυση [49] και μια συστηματική επισκόπηση (systematic review) για το VARIVAX [196]. Οι μέθοδοι μελέτης, που ερευνήθηκαν από το

WHO (επιτροπή Strategic Advisory Group of Experts [S.A.G.E]) ήταν πολλές και διάφορες (prospective & retrospective cohort, case control, secondary attack rate, household contact studies). Οι πληθυσμοί, που μελετήθηκαν περιελάμβαναν παιδιά σε διαφορετικό κάθε φορά περιβάλλον (παιδικοί σταθμοί, σχολεία, μέρη πρωτοβάθμιας ιατρικής φροντίδας, οικιακό περιβάλλον). Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες εξέτασαν την προστασία, που παρέχει το εμβόλιο απέναντι σε κλινικά διεγνωσμένη ανεμευλογιά.

Σχήμα με 1 δόση εμβολίου.

Σε αυτήν την κατηγορία, οι πιο πολλές μελέτες αφορούσαν το VARIVAX (Merck) και λιγότερες το Varilrix (GSK). Επίσης, μια μελέτη αφορούσε τα άλλα εμβόλια ανεμευλογιάς. Αρκετές από τις μελέτες είτε δεν ανέφεραν ακριβώς το εμβόλιο, που χρησιμοποιήθηκε είτε χρησιμοποίησαν περισσότερα του ενός τύπου εμβολίου .

Πίνακας 4. Αποτελεσματικότητα εμβολιαστικού σχήματος μίας (1) δόσης σε συνάρτηση τύπων εμβολίου και σοβαρότητας της νόσου.

Τύπος εμβολίου	Πρόληψη κατά όλων των μορφών ανεμευλογιάς			Πρόληψη μέτριας και σοβαρής μορφής ανεμευλογιάς ^α			Πρόληψη σοβαρής μορφής ανεμευλογιάς		
	No. estimates	median	Mean/ range	No. estimates	median	Mean/ range	No. estimates	Median	Mean/ range
Varivax	28	83%	81% (44%-100%)	18	96.5%	96% (86%-100%)	11	100%	99% (97%-100%)
Varilrix	8	76%	70% (20%-92%)	5	95%	93% (80%-100%) ^β	3	100%	100%
Okavax	1	90%	90%	1	100%	100%	1	100%	100%
Shanghai	1	93%	93%	-			-		
Keygen/ Changchun	1	77%	77%	-			-		
Changsheng	2	80%	80%	-			-		
Baike	1	91%	91%	-			-		
Unspecified/ >1 vaccine used	10	80%	79% (60%-100%)	3	99.5%	96% (86%-100%)	3	100%	95% (85%-100%)

Σημειώσεις: 1) Τα στοιχεία του πίνακα προέρχονται από 40 μελέτες. Ωστόσο, ο αριθμός των εκτιμήσεων αθροζόμενος δεν φτάνει το 40 για συγκεκριμένους λόγους. Αρκετές μελέτες περιείχαν περισσότερες εκτιμήσεις (πχ. Υπήρξε έρευνα σε 2 σχολεία για την επίπτωση της σοβαρής μορφής ανεμευλογιάς και τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν ξεχωριστά για κάθε

σχολείο). Στην ίδια έρευνα παρουσιάστηκαν ξεχωριστά τα στοιχεία για την ελαφριά, την μέτρια και την σοβαρή μορφή της ανεμευλογιάς.

2) Τα στοιχεία αφορούν την αποτελεσματικότητα του εμβολιαστικού προγράμματος μετά από 10ετή περίοδο από την έναρξη του.

3) Δύο από τις εκτιμήσεις αποτελεσματικότητας, που αναφέρθηκαν ήταν κάτω από 50% (συγκεκριμένα ήταν 20% και 44%). Αυτές είχαν υπολογιστεί σε περιόδους επιδημιών όπου συνήθως η αποτελεσματικότητα των εμβολιασμών υποτιμάται. Εξήγηση για αυτά τα αποτελέσματα δεν μπορεί να δοθεί εύκολα, αλλά είναι προφανής η ανάγκη ύπαρξης περισσότερων εκτιμήσεων για την ακριβή ανάλυση της αποτελεσματικότητας.

^α Μέτριας έντασης ανεμευλογιά: 50- 500 δερματικές βλάβες, χωρίς επιπλοκές. Σοβαρή ανεμευλογιά: 1) >500 δερματικές βλάβες ή οποιαδήποτε επιπλοκή 2) Οποιαδήποτε επιπλοκή, που χρήζει νοσηλείας ανεξαρτήτου αριθμού δερματικών βλαβών 3) Δύο μελέτες όρισαν ως σοβαρής μορφής ανεμευλογιάς την ύπαρξη >250 και >200 δερματικές βλάβες 4) Κλίμακα υπολογισμού της σοβαρότητας της νόσου, που χρησιμοποιήθηκε αφορούσε τις εξής παραμέτρους: αριθμός δερματικών βλαβών, πυρετός, συστημικά στοιχεία, υποκειμενική εκτίμηση της νόσου.

^β Το 80% αφορά ποσοστά για την μέτριας μορφής ανεμευλογιάς.

Σχήμα με 2 δόσεις εμβολίου

Οι μελέτες για να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα των 2 δόσεων ήταν αρκετά λιγότερες (5 μελέτες, 6 εκτιμήσεις) και οι πιο πολλές αφορούσαν το VARIVAX. (ΠΙΝΑΚΑΣ 6) [163, 168] [180, 189]. Γενικά (mean 93%, median 95%), οι 2 δόσεις παρείχαν μεγαλύτερη προστασία από τη μια δόση. Μία μελέτη έδειξε αποτελεσματικότητα 94% για σχήμα με 2 δόσεις με οποιοδήποτε συνδυασμό εμβολίων (Varilrix, Varivax, MMRV/GSK) [177], ενώ μια άλλη έδειξε αποτελεσματικότητα 93% για 2 δόσεις με MMRV (GSK) [178].

Η χρήση σχήματος με 2 δόσεις, είχε σημαντική επίδραση στη ανοσολογική απάντηση, τόσο στη χυμική όσο και στην κυτταρική. Η επίπτωση της νόσου στις ΗΠΑ μειώθηκε δραστικά μετά την εισαγωγή της 2^{ης} δόσης [197] [198] , και αυτή η μείωση αφορούσε όλο το φάσμα έντασης της νόσου (ελαφρά, μέτρια, έντονη).

Πίνακας 5. Αποτελεσματικότητα εμβολιαστικού σχήματος δύο (2) δόσεων (μονοδύναμο εμβόλιο)^α

Συγγραφέας	Χώρα	Πρόληψη όλων των μορφών ανεμευλογιάς	Περιβάλλον έρευνας.
Gould	ΗΠΑ	88.1% (95% CI=82.2%- 92.1%)	Επιδημία σε σχολείο, αναδρομική/προοπτική ομαδική (cohort) μελέτη
Nguyen	ΗΠΑ	95% ^β	Επιδημία σε σχολείο, αναδρομική/προοπτική ομαδική (cohort) μελέτη
Shapiro	ΗΠΑ	98.3% (95% CI=83.5%- 100%)	Μελέτη ασθενών- μαρτύρων
Mahamud	ΗΠΑ	84.2% ^γ (95% CI=74.2%- 90.3%) 94.7% ^γ (95% CI=89.2%- 97.4%)	Επιδημία σε σχολείο, αναδρομική/προοπτική ομαδική (cohort) μελέτη
Cenoz	Ισπανία	97.4% (95% CI=80%- 100%)	Μελέτη ασθενών- μαρτύρων

^α Σε όλες τις μελέτες χρησιμοποιήθηκε το VARIVAX.

^β Δεν υπήρχε στο άρθρο, αλλά υπολογίστηκε με τα δεδομένα που παρείχε το άρθρο.

^γ Η μελέτη έλαβε χώρα σε 2 σχολεία και οι συγγραφείς παρουσίασαν δεδομένα, που ελήφθησαν μέσα στα 5 πρώτα χρόνια από τη 2^η δόση.

8.2. Δευτερογενής πρόληψη

Η δευτερογενής πρόληψη αποτελεί το σύνολο το ενεργειών, που λαμβάνουν χώρα μετά την έκθεση ενός ατόμου στον ιό, με σκοπό την αποφυγή της λοίμωξης. Η ακυκλοβίρη, η άνοση σφαιρίνη ανεμευλογιάς- ζωστήρα και το εμβόλιο είναι τα κυριότερα μέσα δευτερογενούς πρόληψης.

Τα μέτρα δευτερογενούς πρόληψης λαμβάνονται, όταν συντρέχουν ορισμένοι λόγοι. Αναλυτικότερα :

- 1) Το ιστορικό του ασθενή και αν αυτό τον κατατάσσει στις ευπαθείς ομάδες (αρνητικό ιστορικό προηγούμενης νόσησης, αρνητικό ιστορικό νόσησης).
- 2) Η πιθανότητα η έκθεση στον VZV να οδηγήσει σε λοίμωξη (στενή επαφή στον ίδιο χώρο για χρονικό διάστημα περισσότερο της μίας ώρας, παρατεταμένη επαφή πρόσωπο με πρόσωπο.)
- 3) Η πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών από τη λοίμωξη.
- 4) Τα υγιή και τα ανοσοκατεσταλμένα παιδιά και οι ενήλικες, που έχουν θετικό ιστορικό νόσησης ή εμβολιασμού, θεωρούνται ανοσολογικά επαρκή, εκτός από τους λήπτες μυελου των οστών [8].

Άνοση σφαιρίνη

Το VariZIG είναι προϊόν κεκαθαρμένης ανθρώπινης άνοσης σφαιρίνης, που φτιάχνεται από πλάσμα και περιέχει υψηλό τίτλο αντισωμάτων κατά του VZV, κυρίως IgG. Αντικατέστησε τις παλαιότερες άνοσες σφαιρίνες, όπως την zoster immunoglobulin (ZIG), και την varicella – zoster immune globulin (VZIG). Από το Δεκεμβριο του 2012 ο FDA ενέκρινε τη χρήση σαν αγωγή σε ασθενείς υψηλού ρίσκου, που έχουν έρθει σε επαφή με τον ιό, έχουν αρνητικό ιστορικό ανεμευλογιάς και δεν μπορούν να λάβουν το εμβόλιο[199]. Το VariZIG πρέπει να χορηγηθεί μέσα σε 4 ημέρες από την έκθεση στον ιό έως και 10 ημέρες μετά. Οι ηλικιακές ομάδες, όπως συστήνεται από το CDC είναι οι εξής:

- Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς χωρίς ιστορικό νόσησης ή εμβολιασμού.
- Νεογννήτα, που οι μητέρες τους παρουσίασαν συμπτώματα της νόσου 5 ημέρες πριν και 2 ημέρες μετά τη γέννηση.
- Νοσηλευόμενα πρόωρα νεογνά γεννημένα μικρότερα ή ίσα των 28 εβδομάδων, που οι μητέρες τους δεν εμφανίζουν ανοσία έναντι στον VZV.
- Νοσηλευόμενα νεογνά μικρότερα των 28 εβδομάδων ή κάτω του 1 kg βάρους γέννησης ανεξάρτητα από το ιστορικό ανοσίας των μητέρων τους.
- Επίνουσες έγκυες γυναίκες .

Το VariZIG χορηγείται ενδομυϊκά . Η συνιστώμενη δόση είναι 125 IU/10 kg βάρους σώματος με μέγιστη δόση τις 625 IU. Η μικρότερη δόση είναι 62.5 IU για ασθενείς κάτω από τα 2 kg , ενώ η δόση για παιδιά από 2.1-10 kg είναι 125 IU.

Μετά τη χορήγηση VariZIG, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για 28 ημέρες για την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου, καθώς η άνοση σφαιρίνη μπορεί να παρατείνει την περίοδο επώασης της παραπάνω από μια εβδομάδα. Σε περίπτωση εμφάνισης της νόσου πρέπει να εκκινήσει αντιική αγωγή.

Σε περίπτωση, που χρειαστεί κάποιος να λάβει το εμβόλιο για τον VZV αυτό πρέπει να γίνει σε διάστημα μεγαλύτερο των 5 μηνών από τη χορήγηση σφαιρίνης [199].

Ακυκλοβίρη

Σε μελέτη, που έγινε στην Ιαπωνία και αφορούσε 50 παιδιά, που εκτέθηκαν στον ιό στο σπίτι συγκρίθηκε η χορήγηση ακυκλοβίρης (40 ή 80 mg/kg την ημέρα σε 4 δόσεις) από την 7^η έως την 9^η ημέρα από την έκθεση στον ιό , με την μη χορήγηση θεραπείας [200]. Η νόσος εμφανίστηκε σε λιγότερο από 25 παιδιά, που έλαβαν θεραπεία (16% έναντι του 100%) και τα συμπτώματα της νόσου ήταν πολύ χαμηλότερης έντασης στα παιδιά υπό θεραπεία.

Η χορήγηση ακυκλοβίρης αφού συμβεί η λοίμωξη, έχει δείξει πως μειώνει την ένταση της νόσου και δεν επηρεάζει την ανάπτυξη αντισωμάτων [201].

Εμβολιασμός

Σε υγιή παιδιά, εφήβους και ενήλικες, η πρώτη επιλογή δευτερογενούς πρόληψης αποτελεί ο εμβολιασμός. Η ACIP προτείνει τον εμβολιασμό μετά την έκθεση στη νόσο και πριν εκδηλωθούν τα πρώτα συμπτώματα. Ο εμβολιασμός πρέπει να λαμβάνει χώρα ιδανικά μέσα σε 3 ημέρες [8, 202].

Πρέπει να τονισθεί, πως ο οικονομικότερος και αποτελεσματικότερος τρόπος δευτερογενούς πρόληψης έναντι της ανεμευλογιάς είναι η απομόνωση του νοσούντα και η απομάκρυνση όλων των επίνοσων ατόμων.

9. Λόγοι μη εφαρμογής μαζικού εμβολιασμού έναντι ανεμευλογιάς στην Ευρώπη.

Ο μαζικός εμβολιασμός έναντι του VZV έχει καθυστερήσει να εφαρμοστεί σε πολλές χώρες στην Ευρώπη, αλλά και σε άλλες περιοχές παγκοσμίως. Οι λόγοι είναι πολλοί και διαφέρουν από χώρα σε χώρα. Οι κυριότεροι και πιο συχνοί είναι δύο:

1^{ος}) Ο φόβος για πιθανή μετακίνηση της νόσου σε μεγαλύτερες ηλικίες.

2^{ος}) Η πιθανή αύξηση της επίπτωσης του Έρπη ζωστήρα λόγω μειωμένης κυκλοφορίας του ιού.

Το γεγονός, ότι λίγες χώρες έχουν συστηματοποιήσει την καταγραφή των κρουσμάτων της ανεμευλογιάς και η ύπαρξη διαφορετικών πολιτικών για την αντιμετώπιση και την παρακολούθηση της νόσου, δυσκολεύουν ιδιαίτερα την σύγκριση των διενεργούμενων σχετικών μελετών και την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων από τα αποτελέσματα, που προκύπτουν.

9.1 Πιθανή μετακίνηση της νόσου σε μεγαλύτερες ηλικίες

Από την αρχή της εφαρμογής του μαζικού εμβολιασμού στις ΗΠΑ το 1995, εκφράστηκε ανησυχία, πως μπορούσε να μετακινήσει τη νόσο από την παιδική στις μεγαλύτερες ηλικίες, όπου η νόσος έχει σοβαρότερες κλινικές εκδηλώσεις [25, 203]. Ο φόβος ήταν πως το εμβολιαστικό πρόγραμμα για τον VZV θα μείωνε τον κυκλοφορούντα όγκο του 'άγριου' στελέχους του και θα αύξανε το ποσοστό των ευάλωτων προς τον ιό ενηλίκων. Παρόμοια ηλικιακή μετακίνηση παρατηρήθηκε και κατά το εμβολιαστικό πρόγραμμα για τον ιό της παρωτίτιδας, όπου πριν τον εμβολιασμό, η συχνότερη ηλικία νόσησης ήταν 5 – 9 ετών, ενώ μετά τον εμβολιασμό, η νόσος εμφανιζόταν συχνότερα στις ηλικίες άνω των 15 ετών [204].

Επιπλέον, το 1994 μελέτη βάσει μαθηματικού μοντέλου κατέδειξε, πως η μερική εμβολιαστική κάλυψη του πληθυσμού ενέχει την πιθανότητα να μετακινήσει την ηλικία νόσησης σε ενήλικους, ακόμα και αν μειώσει την επίπτωση της νόσου στα παιδιά [205].

Πράγματι, στοιχεία από τις ΗΠΑ (Antelope Valley), που εξέταζαν την αποτελεσματικότητα του εμβολίου έδειξαν, πως παρουσιάστηκε μετακίνηση της νόσου από τις ηλικίες 3 – 6 ετών πριν τον εμβολιασμό (1995), στις ηλικίες 9 – 11 ετών μετά τον εμβολιασμό (2004). Πρέπει όμως να σημειωθεί, πως η επίπτωση της ανεμευλογιάς έχει μειωθεί σε όλες τις ηλικίες.

Ο φόβος όμως αυτής της μετακίνησης σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες, φαίνεται να μη επιβεβαιώνεται σύμφωνα με τα τελευταίες μελέτες.

Στις ΗΠΑ (Kaiser Permanente ,Northern California, KPNC) , για τα έτη 1994-1995 (περίοδος πριν από την εφαρμογή του προγράμματος εμβολιασμού), 2000, 2003, 2006, 2009 έγιναν μελέτες που παρουσίασαν σημαντικότερη μείωση της επίπτωσης της νόσου (ποσοστό 90-95 %) σε όλες τις ηλικίες, που μελετήθηκαν (5-9,

10-14 , 15-19) , ανεξάρτητα από το εμβολιαστικό τους προφίλ (Πίνακας 7). Ειδικότερα , διενεργήθηκαν 5 cross – sectional μελέτες με σκοπό να εξεταστεί η επιδημιολογία και η συχνότητα νοσηλείας από VZV. Κάθε μια από αυτές τις μελέτες περιελάμβανε τυχαίο δείγμα 8000 παιδιών και ενηλίκων από ηλικίες 5 -19 ετών, που κατοικούσαν στην κοινότητα KPNC, ανεξαρτήτως εμβολιαστικού προφίλ. Οι συνεντεύξεις διενεργήθηκαν τηλεφωνικά από ειδικευμένο προσωπικό με ειδικό ερωτηματολόγιο.

Πίνακας 6.

Survey years	5-9 years of age			10-14 years of age			15-19 years of age		
	Cases	Children	Rate*	Cases	Children	Rate*	Cases	Children	Rate*
1995	116	1125	103.1	21	1085	19.4	72	5879	12.3
2000	19	1123	16.9	8	1108	7.2	7	5984	1.2
2003	8	1263	6.3	5	1270	3.9	7	7131	1.0
2006	12	1181	10.2	6	1136	5.3	6	6350	0.9
2009	5	1076	4.6	2	1082	1.8	4	6049	0.7

*Rate per 1000 person years.

Επίσης , ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα, πως παρά τη δραματική μείωση της επίπτωσης του VZ, δεν έχουμε αύξηση των περιπτώσεων των ευάλωτων στη νόσο

ατόμων. Ο αριθμός των ατόμων, που δεν είναι καλυμμένα από το εμβόλιο παρουσιάζει σταδιακά και σταθερά μείωση σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

Στη μελέτη που αφορούσε το 2009 , η επίπτωση της νόσου παρέμεινε σε χαμηλά επίπεδα τόσο στα εμβολιασμένα όσο και τα ανεμβολίαστα άτομα στις ηλικίες από 5 έως και 19 ετών, υποδηλώνοντας πως το εμβόλιο παρέχει προστασία άμεσα αλλά και έμμεσα , μέσω του μηχανισμού ανοσίας αγέλης [203].

Τα παραπάνω στοιχεία έρχονται σε συμφωνία με παλαιότερα ευρήματα, τόσο από περιοχές των ΗΠΑ, όσο και από ευρωπαϊκές χώρες όπως η Γερμανία και η Ιταλία.

Στις ΗΠΑ, στις μελέτες, που έγιναν αρχικά για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου, στις περιοχές Antelope Valley (California), Travis County (Texas), West Philadelphia (Pennsylvania), παρατηρήθηκε μετακίνηση της επίπτωσης της νόσου σε μεγαλύτερες ηλικίες, αλλά η συνολική επίπτωση μειώθηκε για όλες τις ηλικίες. Η μετακίνηση αυτή αποδίδεται στην πιο γρήγορη μείωση της νόσου στις ηλικίες, που εφαρμόστηκε άμεσα ο εμβολιασμός.[36, 37, 45]

Στη Γερμανία τα στοιχεία δείχνουν μείωση σε όλες τις ηλικίες [156]. Στην Ιταλία, ο μαζικός εμβολιασμός για τον VZV, διενεργήθηκε πιλοτικά σε 3 περιοχές της Σικελίας. Στοιχεία, που προέρχονται από μία από αυτές τις περιοχές, δεν εμφανίζουν σαφή εικόνα ηλικιακής μετακίνησης [206].

Ο Doerr διατύπωσε την άποψη, πως σε χώρες, που η εμβολιαστική κάλυψη είναι κάτω του 90 %, η νόσος δεν μπορεί να εξαλειφθεί, με αποτέλεσμα να υπάρχει κίνδυνος νόσησης από μεγαλύτερες ηλικίες [207]. Η άποψη αυτή για τη μετακίνηση της νόσου δεν μπορεί να δημιουργήσει ιδιαίτερο προβληματισμό όσο η επίπτωση της νόσου παρουσιάζει πτώση και στους ενήλικες [36, 38].

9.2 Πιθανή αύξηση της επίπτωσης του Έρπη ζωστήρα λόγω μειωμένης κυκλοφορίας του ιού.

Η επίδραση του εμβολιασμού κατά του VZV στην επιδημιολογία του Έρπη ζωστήρα (EZ) αποτέλεσε πηγή ανησυχίας και διαφωνιών μεταξύ των μελών της ιατρικής κοινότητας.

Η φυσική νόσηση από τον ιό μπορεί να προκαλέσει ενίσχυση (boosting) της ανοσίας, με αποτέλεσμα να μειωθεί η επίπτωση του EZ [111, 208-211]. Η ενίσχυση αυτή έχει 2 μορφές, την εξωγενή (π.χ όταν έρθει κάποιος σε επαφή με νοσούντα) και

την ενδογενή. Άγνωστη παραμένει η ωφέλεια του εξωγενούς ανοσολογικού boosting σε σχέση με το ενδογενές.

Βάσει των παραπάνω, και με τη βοήθεια μελετών, που βασίστηκαν στην εφαρμογή μαθηματικών μοντέλων, διατυπώθηκε η άποψη, πως η μείωση της έκθεσης του πληθυσμού στο «άγριο» στέλεχος του ιού (εξωγενές boosting), που θα προκύψει μετά την εφαρμογή του εμβολιαστικού προγράμματος, μπορεί να αυξήσει την επίπτωση του ΕΖ μεσο-βραχυπρόθεσμα (τα πρώτα 30-50 χρόνια του προγράμματος). Μακροπρόθεσμα, ωστόσο, όσο ο εμβολιασμένος πληθυσμός μεγαλώνει ηλικιακά, η επίπτωση του ΕΖ θα μειώνεται καθώς το κυρίαρχο στέλεχος θα είναι αυτό του εμβολίου (στέλεχος Oka), που έχει μικρότερη πιθανότητα αναζωπύρωσης σαν ΕΖ σε σχέση με το άγριο στέλεχος [208, 212].

Σύμφωνα με τους Brisson και συνεργάτες, άτομα, που την ημέρα της έναρξης του μαζικού εμβολιασμού ήταν από 10 έως 44 ετών, θα υποστούν τις μεγαλύτερες συνέπειες από την έλλειψη της ανοσιακής ενίσχυσης (boosting) έναντι του ιού λόγω της μη έκθεσης τους στο 'άγριο' στέλεχος. Ο κίνδυνος αυτά τα άτομα να αναπτύξουν ΕΖ είναι πάνω από 50% σε σχέση με το 33% που ήταν πριν την περίοδο του εμβολίου [208].

Το σοβαρό αυτό ζήτημα ήταν η αφορμή για τη διενέργεια μιας σειράς μελετών, που καλούνταν να δώσουν απαντήσεις. Παρ'όλα αυτά τα αποτελέσματα δεν ξεκαθάρισαν το τοπίο.

Στις ΗΠΑ, στην περιοχή του Seattle , η επίπτωση του ΕΖ παρέμεινε αμετάβλητη από 1992 έως το 2002 ενώ ταυτόχρονα η επίπτωση του VZV μειώθηκε κατά 65 % [123]. Στις περιοχές του Oregon και Washington για την περίοδο 1997 έως 2002 , δεν παρουσιάστηκε σημαντική αύξηση του ΕΖ εκτός από τις ηλικίες 10 έως 17 ετών. Η αύξηση σε αυτόν τον ηλικιακό πληθυσμό αποδόθηκε στη χρήση από του στόματος κορτικοστεροειδών [213]. Σύμφωνα με στοιχεία, που αφορούσαν όλες τις πολιτείες των ΗΠΑ, η ολική επίπτωση του ΕΖ , τις χρονιές 2000 και 2001 ήταν στα ίδια επίπεδα με τις περιόδους πριν την εφαρμογή του προγράμματος [214].

Στον αντίποδα των παραπάνω ευρημάτων, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε μέσω τηλεφωνικών συνεντεύξεων στη Μασαχουσέτη για την περίοδο 1998 – 2003, παρατηρήθηκε αύξηση του ΕΖ της τάξης του 90%, ενώ η πτώση της επίπτωσης του VZV βρισκόταν στα επίπεδα του 66% [215] .Επίσης, οι Yawh και συνεργάτες παρουσίασαν στοιχεία, που δείχνουν αύξηση του ΕΖ κατά 22% κατά την περίοδο 1996 – 2001 [122] .

Επιπλέον, μελέτες, που διενεργήθηκαν στον Καναδά και στο Ηνωμένο Βασίλειο, έδειξαν μια τάση αύξησης της επίπτωσης του ΕΖ, αλλά αφορούσαν πληθυσμούς, που δεν είχαν εμβολιασθεί κατά της ανεμευλογιάς [216-218].

Το γεγονός, ότι η επίπτωση του ΕΖ δεν παρουσιάζει σταθερή και σημαντική αύξηση, όπως είχε αρχικά υποστηριχθεί, καθώς επίσης και η αύξηση της επίπτωσης του ΕΖ σε περιοχές, που δεν εφαρμόζεται εμβολιαστικό πρόγραμμα για την ανεμευλογιά, σημαίνει πως πρέπει να αναζητηθούν επιπλέον παράγοντες, που συμβάλλουν στη επιδημιολογία του. Σύνοψη μερικών σημαντικών μελετών αποτελεί ο πίνακας 8.

Πίνακας 7.

Μελέτη	Χώρα	Έτος εφαρμογής εμβολιασμού	Συμπεράσματα	Αύξηση επίπτωσης ΕΖ
Goldman [2005] ^[219]	ΗΠΑ	1995	Μηδενική αύξηση ΕΖ πριν και μετά το πρόγραμμα εμβολιασμού ανεμευλογιάς.	Όχι
Jumaan et al. [2005] ^[123]	ΗΠΑ	1995	Μηδενική αύξηση ΕΖ μετά την πτώση επίπτωσης ανεμευλογιάς λόγω εμβολιασμού.	Όχι
Carville et al. [2010] ^[220]	Αυστραλία	2005	Αύξηση νοσηλειών λόγω ΕΖ πριν την εφαρμογή εμβολιασμού.	Όχι
Leung et al. [2011] ^[221]	ΗΠΑ	1995	Αύξηση ΕΖ πριν την έναρξη εμβολιαστικού προγράμματος.	Όχι
Tanuseputro et al. [2011] ^[222]	Καναδάς	2000	Μηδενική αύξηση ΕΖ στον ολικό πληθυσμό, μείωση στα παιδιά < 9 ετών.	Όχι
Yih et al. [2005] ^[215]	ΗΠΑ	1995	Αύξηση ΕΖ. Ένας από τους πολλούς πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες ο εμβολιασμός για ανεμευλογιά.	Ναι
Patel et al. [2008] ^[223]	ΗΠΑ	1995	Αύξηση στα εξιτήρια λόγω νοσηλείας από ΕΖ λόγω μαζικού εμβολιασμού για VZV.	Ναι
Civen et al. [2009] ^[126]	ΗΠΑ	1995	Αύξηση ΕΖ στις ηλικίες 10-19 ετών λόγω μαζικού εμβολιασμού για την ανεμευλογιά.	Ναι
Rimland and Moanna [2010] ^[224]	ΗΠΑ	1995	Αύξανόμενη ΕΖ σε ηλικιωμένους.	Ναι
Nelson et al. [2010] ^[225]	Αυστραλία	2005	Ενδείξεις αυξημένης εμφάνισης περιστατικών ΕΖ σε Αυστραλούς Γενικούς Ιατρούς μετά την εισαγωγή του εμβολίου κατά της ανεμευλογιάς.	Ναι
Jardine et al. [2011] ^[226]	Αυστραλία	2005	Τάσεις αύξησης ΕΖ πιθανώς άμεσα συνδεδεμένες με το πρόγραμμα εμβολιασμού κατά VZV.	Ναι
Ultsch et al. [2011] ^[227]	Γερμανία	2004	Αύξηση ΕΖ. Ανάγκη παρακολούθησης της επίπτωσης του εμβολιασμού κατά του VZV.	Ναι

Είναι αποδεδειγμένο πια, πως οι ασθενείς με EZ αποτελούν σημαντική πηγή του 'άγριου' στελέχους στην κοινότητα [228] . Οι ασθενείς αυτοί, ακόμα και εκείνοι, με εντοπισμένες βλάβες, που δεν είναι σε ακάλυπτα σημεία του σώματος , μπορούν να μεταδώσουν τον ιό, είτε με άμεση επαφή , είτε μέσω σταγονιδίων στον αέρα [229-232]. Πρόσφατα, μελετήθηκαν στοιχεία από σχολεία, νηπιαγωγεία και παιδικούς σταθμούς στη Philadelphia των ΗΠΑ που αφορούσαν τα τελευταία 7 χρόνια. Σύμφωνα με τα στοιχεία αυτά, άτομα που νοσούσαν από EZ μετέδωσαν τον ιό στους κοντινούς τους ανθρώπους, συμβάλλοντας σημαντικά στην επίπτωση της ανεμευλογιάς [233]. Σημειώνεται πως ποσοστό ίσο με 15% των περιστατικών ανεμευλογιάς και 9% των περιστατικών EZ, οδήγησαν σε δευτερογενή νόσηση από τον ιό. Η μετάδοση του ιού είναι συχνότερη από άτομα ανεμβολίαστα, που νοσούν. Παρόλα αυτά το ποσοστό των ατόμων, που ανέπτυξαν δευτερογενή, ελαφράς μορφής νόσο, ήταν κατ' αναλογία το ίδιο, είτε τα άτομα αυτά εκτέθηκαν σε νοσούντα από ανεμευλογιά, είτε σε νοσούντα από EZ, 70% και 75% αντίστοιχα. Οι περισσότεροι ασθενείς με EZ παρουσιάζουν ιαίμια, που διατηρείται για μήνες, ενώ το ιικό φορτίο του VZV συνδέεται με την εμφάνιση συμπτωμάτων, που διαρκούν περισσότερο και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεθερπητικής νευραλγίας (PHN) [234, 235]. Επίσης, DNA του ιού βρέθηκε στο σάλιο ασθενών με οξύ EZ, με σύνδρομο Ramsay – Hunt και με EZ χωρίς εξάνθημα σε ποσοστά 100%, 52% και 59% αντίστοιχα [236, 237].

Τέλος, επιδημιολογικά δεδομένα από το Ηνωμένο Βασίλειο, που προέκυψαν χρησιμοποιώντας γονοτυπικές μεθόδους σε VZV DNA, που απομονώθηκε από το σάλιο παιδιών, που νοσούσαν από ανεμευλογιά, ενίσχυσαν την υπόθεση πως ο EZ αποτελεί σημαντική πηγή μετάδοσης του ιού στην κοινότητα. Οι ιοί του κλάδου 5 (ιοί, που δεν απαντώνται στην Ευρώπη), υπερέιχαν σημαντικά σε παιδιά, που δεν ανήκαν στην λευκή φυλή σε σχέση με παιδιά της λευκής φυλής, που νόσησαν από ανεμευλογιά. Αποδεικνύεται έτσι, πως οι ευαίσθητοι πληθυσμοί είναι πιο πιθανό να εκτεθούν στον ιό, όταν βρίσκονται στο οικείο τους περιβάλλον ή σε ομάδες, που ανήκουν στην ίδια εθνικότητα [238].

Ένας τομέας, που η σημασία του στην επιδημιολογία του EZ αποκτά όλο και αυξημένο ρόλο είναι η ενδογενής ανοσιακή ενίσχυση (boosting) έναντι του VZV. Αν

και η υποκλινική αναζωπύρωση του ιού είχε αναφερθεί από την περίοδο της υπόθεσης *Hope-Simpson*, πρόσφατα δεδομένα ήρθαν και επιβεβαίωσαν ποσο συχνό είναι το φαινόμενο αυτό και πόσο σημαντικό ρόλο παίζει στην προστασία κατά του ΕΖ. Το 1965, ο Dr. Hope-Simpson διετύπωσε την άποψη, πως η παράξενη ηλικιακή κατανομή του έρπη ζωστήρα (ΕΖ) αντανάκλα τη συχνότητα με την οποία κάθε ηλικιακή ομάδα έρχεται σε επαφή με τον ιό. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ενίσχυση της ανοσιακής προστασίας και την αποτροπή της εμφάνισης του ΕΖ [209]. Μελέτες, που υποστήριζαν την υπόθεση Hope-Simpson μέχρι το 1999 ήταν το 1983 οι Arvin et al. [239] παρατήρησαν ενίσχυση της ειδικής κυτταρικής ανοσίας στο 71% των ενηλίκων, που ήρθαν σε επαφή με τον ιό στο άμεσο οικογενειακό τους περιβάλλον. Το 1995 οι Terada et al., σε μελέτη που αφορούσε Ιάπωνες παιδιάτρους ηλικίας 50-69 ετών που είχαν συχνή επαφή με ανεμευλογιά, έδειξαν πως είχαν $\frac{1}{2}$ μέχρι και το $\frac{1}{8}$ του ποσοστού ΕΖ του γενικού πληθυσμού [211]. Το 1996, οι Geshon et al. κατέδειξαν πως παιδιά με λευχαιμία εμφάνισαν μειωμένο κίνδυνο νόσησης από ΕΖ λόγω ανοσιακής ενίσχυσης από επαφή με τον ιό, είτε εμβολιαζόμενοι είτε ερχόμενοι σε επαφή με νοσούντα [240]. Σε νεότερη μελέτη, οι Thomas et al. συνέδεσαν την έκθεση ενηλίκων σε παιδιά με ανεμευλογιά με μείωση του κινδύνου νόσησης από ΕΖ [241].

Ο εντοπισμός του VZV DNA στο αίμα έχει περιγραφεί εκτενώς. Υποκλινική ιαιμία με ανεμευλογιά (κυτταρική ή ολικού αίματος) μπορεί να παρουσιαστεί στο 9% υγιών αιμοδοτών, στο 17% ανοσοκατεσταλμένων ασθενών και στο 27% υγιών ηλικιωμένων ατόμων [242-246]. Επιπλέον, VZV DNA εντοπίστηκε στο σάλιο του $\frac{1}{3}$ υγιών αστροναυτών κατά τη διάρκεια αλλά και μετά το διαστημικό ταξίδι, επιβεβαιώνοντας τη θεωρία ότι η ασυμπτωματική αναζωπύρωση του ιού συμβαίνει πολύ συχνότερα από ότι είχε πιθανώς θεωρηθεί, και ο πιθανότερος εκλυτικός παράγοντας είναι το στρες [247].

Σημαντικότερο εύρημα όμως, αποτελεί το γεγονός, πως κατά την υποκλινική αυτή αναζωπύρωση στους αστροναύτες, εντοπίστηκε βιώσιμος ιός, οδηγώντας έτσι, όχι μόνο στην ανοσιακή ενίσχυση (boosting), αλλά και στην μετάδοση του ιού στο άμεσο περιβάλλον [248].

Σε μια μικρή μελέτη, που αφορούσε παιδιά, που νοσηλεύονταν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), παρουσιάστηκε αναζωπύρωση του ιού σε ποσοστό 17%. Ο ιός αναζωπυρώθηκε μόνο σε παιδιά, που είχαν νοσήσει φυσικά από ανεμευλογιά, ενώ κανένα από τα παιδιά, που εμβολιάστηκαν ή τα παιδιά της ομάδας ελέγχου (control group) δεν ανέπτυξαν τον ιό [249].

Το γεγονός, εν κατακλείδι, πως τα μαθηματικά μοντέλα, που χρησιμοποιήθηκαν για να προβλέφθει η επίπτωση του ΕΖ κατά την περίοδο εφαρμογής του μαζικού εμβολιαστικού προγράμματος έναντι του VZV, δεν συμπεριέλαβαν στους υπολογισμούς τους την μετάδοση του ιού από ασθενείς με ΕΖ και το ενδογενές boosting, μπορεί να αποτελεί την εξήγηση για την απουσία ξεκαθαρής και σημαντικής αύξησης του ΕΖ, αύξηση που είχε προβλεφθεί πως θα άγγιζε τα επίπεδα του 30% [250, 251].

Β' ΜΕΡΟΣ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός μελέτης

Ο VZV αποτελεί μέρος της ομάδας των άλφα-ερπητοιών και ευθύνεται για την εμφάνιση ανεμευλογιάς, κατά την πρωτοπαθή λοίμωξη, και έρπη ζωστήρα (EZ) κατά την αναζωπύρωση του ιού σε 2^ο χρόνο [252]. Η ανεμευλογιά προσβάλλει σοβαρότερα νεογνά, ανοσοκατεσταλμένους και υγιείς ενήλικες, ενώ η επίπτωση του EZ αυξάνει με την ηλικία και τον βαθμό ανοσοκαταστολής. Το DNA του ιού ανιχνεύεται στο αίμα και στο σάλιο ασθενών με EZ, σπανιότερα σε υγιείς υπερήλικες και ανοσοκατεσταλμένους [145], ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανίχνευση VZV-DNA στο σάλιο αστροναυτών κατά τη διάρκεια ή μετά από ταξίδι, η οποία φαίνεται να αποκαλύπτει την στενή σχέση του έντονου στρες, που ασκεί στον ανθρώπινο οργανισμό ένα εγχείρημα όπως ένα διαστημικό ταξίδι και της υποκλινικής αναζωπύρωσης του ιού της ανεμευλογιάς.

Θεωρώντας, λοιπόν, πως η παραμονή στη ΜΕΘ, αποτελεί πηγή έντονου στρες, προσομοιάζοντας εκείνου των αστροναυτών στο διάστημα, θελήσαμε να μελετήσουμε εάν παρατηρείται αναζωπύρωση του ιού της ανεμευλογιάς στους ασθενείς εκείνους που νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ. Παρόμοια μελέτη έχει γίνει στο παρελθόν για άλλους ερπητοϊούς, όπως ο HSV. Είναι γνωστό πως ο HSV αναζωπυρώνεται σε καταστάσεις έντονου στρες. Έτσι αποφασίστηκε να μελετηθεί παράλληλα τυχόν αναζωπύρωση και των δύο ερπητοϊών ώστε ο HSV να αποτελέσει τον «έλεγχο» της υπόθεσης μας. Η συμπεριφορά του VZV υπό αυτές τις συνθήκες θα ερευνηθεί για πρώτη φορά.

2. Μέθοδος

2.1. Σχεδιασμός μελέτης

Προοπτική μελέτη παρατήρησης που έλαβε χώρα σε ΜΕΘ του Νοσοκομείου Παιδων Αθηνών ' Π & Α Κυριακού ', μεταξύ των ετών 2008 και 2009 και σε υγιείς μάρτυρες που επιλέχθηκαν από τα εξωτερικά ιατρεία του ίδιου νοσοκομείου.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου και οι γονείς των ασθενών και των μαρτύρων παρείχαν ενυπόγραφη συγκατάθεση κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη.

2.2. Πληθυσμός μελέτης

Κριτήρια εισαγωγής:

- παιδιά ηλικίας 1-14 ετών
- εισαγωγή στη ΜΕΘ του Νοσοκομείου Παιδων Π & Α Κυριακού
- γονείς που παρέχουν ενυπόγραφη συγκατάθεση μετά απο ενημέρωση

Κριτήρια αποκλεισμού απο τη μελέτη :

- Παιδιά με ιδιαίτερα πτωχή πρόγνωση (επικείμενος θάνατος ...)
- Παιδιά που αναμένεται να παραμείνουν στη Μονάδα λιγότερο από 48 ώρες (μετεγχειρητική παρακολούθηση).
- Παιδιά με γνωστή ανοσοκαταστολή ή κακοήθεια .
- Παιδιά που διαμένουν εκτός Αττικής (αδυναμία επανελέγχου).

2.3. Μεθοδολογία μελέτης

Κατά την είσοδο τους στη μελέτη ελέγχθησαν τα βιβλιάρια υγείας καθώς επίσης προσδιορίστηκαν οι τίτλοι αντισωμάτων VZV – IgG και HSV- IgG. Καταχωρήθηκε η ημερομηνία νόσησης από ανεμευλογιά ή ημερομηνία εμβολιασμού έναντι αυτής.

Παιδιά που δεν είχαν αναγραφόμενη ημερομηνία νόσησης, δεν είχαν εμβολιασθεί και είχαν αρνητικά αντισώματα θεωρήθηκαν πως δεν είχαν έρθει σε επαφή με τον ιό και εξαιρέθηκαν από την μελέτη.

Ο πληθυσμός της μελέτης παρακολουθήθηκε προοπτικά κατά την διάρκεια νοσηλείας τους , αρχικά στη ΜΕΘ και αργότερα στο τμήμα που εισηχθησαν. Η συνολική διάρκεια παρακολούθησης ήταν 28 ημέρες. Στις περιπτώσεις που τα παιδιά έλαβαν εξιτήριο νωρίτερα από την 28^η ημέρα , οι ερευνητές ήρθαν σε τηλεφωνική επικοινωνία με τους γονείς των παιδιών έγινε προσπάθεια επανελέγχου με κλινική εκτίμηση ώστε να καταγραφεί η εξέλιξη της νόσου.

Η συλλογή των δεδομένων έγινε μέσω εξειδικευμένου ερωτηματολογίου που περιείχε:

- Δημογραφικά δεδομένα .
- Ιατρικό ιστορικό.
- Κλινικοεργαστηριακό έλεγχο.
- Φαρμακευτική και υποστηρικτική αγωγή.
- Επιπλοκές και έκβαση της νόσου.

Για την διαφύλαξη προσωπικών δεδομένων όλες οι πληροφορίες εισήχθησαν σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων κωδικοποιημένες. Κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ , η σοβαρότητα της κατάστασης του κάθε παιδιού εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας την κλίμακα PRISM III , και ελήφθη δείγμα ορού περιφερικού αίματος για τον καθορισμό επιπέδων κορτιζόλης και του παράγοντα TNF- α [1]. Η κλίμακα PRISM (Pediatric RiSk of Mortality) αποτελεί ένα μηχανισμό υπολογισμού του κινδύνου θνητότητας σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε παιδιατρικές ΜΕΘ. Στον υπολογισμό του κινδύνου υπολογίζονται 17 διαφορετικές φυσιολογικές παράμετροι με κυριότερες την συστολική αρτηριακή πίεση, το αντανεκαστικό της κόρης του οφθαλμού και το κώμα, που επηρεάζουν πρόγνωση επιβίωσης του ασθενούς. Άλλοι παράμετροι αφορούν τον καρδιακό ρυθμό, τη θερμοκρασία σώματος, το, επίπεδο συνείδησης καθώς και μια σειρά από αιματολογικές παραμέτρους όπως τα αέρια αίματος, επίπεδα γλυκόζης αίματος, ουρία και κρεατινίνη ορού, αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων και τους παράγοντες πήξης.

Για την ανίχνευση αναζωπύρωσης των ερπητοϊών ελήφθησαν δείγματα προοπτικά καθ όλη τη διάρκεια της νοσηλείας των παιδιών τόσο στη ΜΕΘ όσο και στο θάλαμο αργότερα. Αυτά περιελάμβαναν δείγματα περιφερικού αίματος (μια φορά την εβδομάδα) καθώς και δείγματα σάλιου (2 φορές την εβδομάδα) με τη βοήθεια

σαλιβέττας (salivetta, salivette, sarsted). Τα δείγματα φυλάχθηκαν στους -35°C μέχρι την αποστολή τους σε εργαστήριο του εξωτερικού.

2.4. Ομάδα μαρτύρων

Στην ομάδα μαρτύρων (1:1) εντάχθηκαν υγιή παιδιά που επισκέφθηκαν τα εξωτερικά ιατρεία του Νοσοκομείου Π & Α Κυριακού για αιματολογικό έλεγχο ρουτίνας, ύστερα από την έγγραφη συγκατάθεση των γονιών τους. Εξετάστηκε η ύπαρξη VZV ή και HSV DNA σε μονήρες δείγμα περιφερικού αίματος και σάλιου.

Τα παιδιά της ομάδας μαρτύρων ήταν ίδιας ηλικίας με τον πληθυσμό της μελέτης και είχαν παρόμοια έκθεση στον ιό της ανεμευλογιάς (φυσική νόσος ή εμβόλιο) με τους ασθενείς.

2.5. Ορολογικός έλεγχος.

Η ανίχνευση για αντισώματα έναντι του VZV και του HSV έγινε με τη χρήση ανοσοενζυμικής μεθόδου (ELISA) (Enzygnost Anti – VZV / IgG, Siemens , Marburg, Germany. και Herpes Simplex Elisa IgG/ IgM (gG1 recombinant) Vircell SL , Santa Fe , Spain). Η συγκεκριμένη αυτή μέθοδος παρουσιάζει ευαισθησία 99,6 % και ειδικότητα περίπου 100% για τον VZV καθώς επίσης και η μέθοδος για τον HSV παρουσιάζει για τα αντισώματα IgG ευαισθησία 99% και ειδικότητα 93% και για τα αντισώματα τύπου IgM , ευαισθησία 86% και ειδικότητα 100%.[253].

Ο προσδιορισμός του παράγοντα TNF-α στον ορό έγινε επίσης με ELISA (Bender Medsystems GmbH, Vienna, Austria), ενώ η κορτιζόλη ορού προσδιορίστηκε σε πρωινό δείγμα νηστείας με τη μέθοδο ηλεκτροφωταυγείας (Roche Co., Basel, Switzerland).

2.6. Ανίχνευση ιικού DNA

Τα δείγματα ολικού αίματος και σάλιου μεταφέρθηκαν ως είχαν (χωρίς φυγοκέντρηση) με ξηρό πάγο στο εργαστήριο αναφοράς των ερπητοϊών του Ηνωμένου Βασιλείου για περαιτέρω έλεγχο. DNA απομονώθηκε από αίμα και σάλιο με τη χρήση QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen LTD UK) . Για την ανίχνευση VZV DNA χρησιμοποιήθηκε ποσοτική PCR πραγματικού χρόνου (real time PCR assay) με ευαισθησία $\log_{10}$ 0,4 genome copies (gc) per μ l (10 copies/ μ l) όπως έχει περιγραφεί [2] . Τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν με δεύτερη PCR που διαχώρισε τον ιό του εμβολίου (Oka strain) από τον ιό της κοινότητας [2, 3], εντοπίζοντας τον πολυμορφισμό μονού νουκλεοτιδίου (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) 108111 στο ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης (Open Reading Frame, ORF) 62 . Το ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης αποτελεί μια αλληλουχία κωδικονίων (τριάδες νουκλεοτιδίων) που έχει μια αρχική τριάδα νουκλεοτιδίων , συνήθως AUG , και μια τερματική , συνήθως TAA, TAG ή TGA.

Επί του παρόντος, ο διαχωρισμός μεταξύ του στελέχους του ιού από το εμβόλιο (vOka) από τον ιό της κοινότητας (wt) γίνεται με τον εντοπισμό στο ORF 62 των θέσεων 106262, 107252 και 108111 ,η οποία και χρησιμοποιήθηκε.

Τα δείγματα ελέγχθηκαν και για την παρουσία HSV-1 και HSV-2 DNA με την ίδια μέθοδο.

Ως εσωτερικός μάρτυρας της ακεραιότητας της μεθόδου χρησιμοποιήθηκε η ανίχνευση του γονιδίου της β-ακτίνης .Οι ασθενείς ή οι μάρτυρες που στα δείγματα τους , είτε αίμα είτε σάλιο , εντοπίστηκε ιικό DNA (είτε VZV, είτε HSV) θεωρήθηκαν ότι εμφάνισαν αναζωπύρωση του ιού.

2.7. Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των πρωτογενών δεδομένων έγινε με την βοήθεια του στατιστικού προγράμματος SAS v. 9.2 (SAS Institute, USA). Για όλες τις στατιστικές αναλύσεις

εφαρμόστηκε το κριτήριο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,05$. Η σύγκριση των ποιοτικών χαρακτηριστικών έγινε με τη δοκιμασία του χ^2 (διαφοράς αναλογιών) ή τη δοκιμασία του Fisher's exact test όταν οι ομάδες περιλαμβάνουν λιγότερους από 5 ασθενείς. Η δοκιμασία Mann-Whitney U test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των μέσων τιμών των ποσοτικών μεταβλητών. Για τον καθορισμό των παραγόντων κινδύνου που τυχόν σχετίζονται με την αναζωπύρωση όσο και με τη δυσμενή έκβαση του ασθενή έγινε μονοπαραγοντική ανάλυση (univariate analysis) και εκτίμηση σχετικού κινδύνου (OR) και 95 % ορίων αξιοπιστίας (95 % CI). Εξετάστηκαν:

1. Δημογραφικά στοιχεία ασθενή
2. Αίτια εισαγωγής στη ΜΕΘ
3. Κλίμακα PRISM III.
4. TNF- α .
5. Κορτιζόλη ορού.
6. Διάρκεια πυρετού.
7. Διάρκεια νοσηλείας.

Στη συνέχεια ακολούθησε πολυπαραγοντική ανάλυση (stepwise logistic regression analysis) για την εκτίμηση της σχέσης των παραπάνω παραγόντων και της αναζωπύρωσης του VZV.

3. Αποτελέσματα

3.1. Δημογραφικά δεδομένα και ορολογικός έλεγχος.

Συνολικά, εντάχθηκαν 39 ασθενείς (23 αγόρια) με μέση ηλικία $9,04 \pm 4,28$ (εύρος : 1,1-16,3). Το πιο συχνό αίτιο αποκλεισμού από τη μελέτη αφορούσε παιδιά με μικρή διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ. Είκοσι έξι παιδιά εισήχθησαν στη ΜΕΘ λόγω τραύματος ή για μετεγχειρητική παρακολούθηση. Τα περισσότερα παιδιά (27/39, διάμεση ηλικία 11 έτη) ανέφεραν φυσική λοίμωξη από ανεμευλογιά 0,3 – 12 έτη πριν την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ (διάμεση ηλικία 7 έτη). Η διάγνωση ήταν καταγεγραμμένη στο βιβλιário υγείας σε 11 από τα παιδιά αυτά (ποσοστό 40,7 %). Έξι παιδιά (διάμεση ηλικία 3,8 έτη) είχαν λάβει μια δόση εμβολίου έναντι του VZV (διάμεσος χρόνος 2 έτη προ εισαγωγής). Τέλος, οι γονείς 6 ανεμβολίαστων παιδιών με θετικά αντισώματα VZV – IgG (διάμεση ηλικία 4,3 έτη) δεν ανέφεραν προηγούμενη φυσική

λοίμωξη και θεωρήθηκε ότι είχαν υποκλινική λοίμωξη. Αντισώματα VZV-IgG βρέθηκαν σε 35/39 παιδιά . Δύο εμβολιασμένα παιδιά καθώς και δύο παιδιά με καταγεγραμμένη διάγνωση ανεμευλογιάς από παιδίατρο βρέθηκαν οροαρνητικά. Συνολικά μόνο 23/39 παιδιά είχαν ανιχνεύσιμα IgG αντισώματα έναντι του HSV στον ορό.

3.2. Ανίχνευση ιικού DNA σε ασθενείς ΜΕΘ και υγιείς μάρτυρες

3.2.1. Ανίχνευση VZV DNA σε παιδιατρικούς ασθενείς ΜΕΘ.

VZV DNA ανιχνευθηκε σε 7/39 (17,9 %) παιδιών (4 αγόρια) που νοσηλεύθηκαν στη ΜΕΘ (πίνακας 8). Τρία (3) από αυτά τα παιδιά εισήχθησαν για παθολογικά αίτια . Σε πέντε (5/7) περιπτώσεις όπου επετευχθει τυποποίηση του ιού βρέθηκε ιός της κοινότητας (wild virus). Κανένα παιδί δεν είχε πολλαπλά θετικά δείγματα και μόνο ένας ασθενής είχε VZV DNA σε δείγμα σάλιου 2 ημέρες μετά την ανίχνευση του ιού στο αίμα (πίνακας 8, ασθενής #7). Κανένα παιδί δεν εμφάνισε κλινικά σημεία έρπητα ζωστήρα. Αναζωπύρωση του VZV παρατηρήθηκε 4/27 παιδιά (14,8 %) με ιστορικό φυσικής λοίμωξης και σε 3/6 (50 %) παιδιά με υποκλινική λοίμωξη, ενώ κανένα από τα 6 παιδιά που είχαν εμβολιασθεί δεν εμφάνισε αναζωπύρωση του ιού. Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα λήψης δειγμάτων μεταξύ των 3 αυτών ομάδων παιδιών (πίνακας 9).

Ο μέσος χρόνος νοσηλείας στη ΜΕΘ κατά την ανίχνευση της αναζωπύρωσης του VZV ήταν 6,6 ημέρες (εύρος 1-15 ημέρες). Σημειώνεται ότι 3 παιδιά είχαν ανιχνεύσιμο VZV DNA κατά την εισαγωγή (πίνακας 9). Τα δύο παιδιά είχαν εισαχθεί μετά από μεγάλα προγραμματισμένα χειρουργεία (ορθοπεδικό και νευροχειρουργικό), ενώ το τρίτο αφορούσε παιδί με κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Κανένα από τα παιδιά με ανιχνεύσιμο VZV DNA στο σάλιο δεν είχε διασωληνωθεί.

3.2.2. Ανίχνευση HSV DNA σε παιδιατρικούς ασθενείς ΜΕΘ.

HSV DNA βρέθηκε στο σάλιο 13 παιδιών (33.3%) 3.4 ημέρες (εύρος 1 – 9 ημέρες), μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ (οικό φορτίο $\log_{10}$ 5.0 gc/ml – $\log_{10}$ 12.3 gc/ml). Η αναζωπύρωση που εμφάνισε ο HSV ήταν σημαντικά πιο συχνή σε σύγκριση με την αναζωπύρωση που εμφάνισε ο VZV (13/39 έναντι 7/39 παιδιών, $p= 0.039$). HSV DNA δεν βρέθηκε σε κανένα δείγμα αίματος. Όσον αφορά τα δείγματα σάλιου, ο ιός βρέθηκε συχνότερα σε παιδιά που είχαν εισαχθεί για παθολογικά αίτια σε σχέση με εκείνα που είχαν χειρουργικά αίτια εισαγωγής στη ΜΕΘ (11/38 έναντι 9/93, $p=0.005$). Σε καμία από περιπτώσεις δεν ανιχνεύθηκαν HSV και VZV στο ίδιο δείγμα , ή στο ίδιο παιδί εξετάζοντας διαφορετικές χρονικές στιγμές. Τα περισσότερα παιδιά είχαν μόνο ένα θετικό δείγμα. Τρία (3) ,όμως, παιδιά εμφάνισαν τον HSV σε πολλαπλά δείγματα που διήκησαν για 7 – 9 ημέρες. Η θετική προγνωστική αξία των IgG ορού ήταν χαμηλή (PPV : 34.8%).

3.2.3. Ανίχνευση VZV DNA σε υγιείς μάρτυρες

VZV DNA δεν ανιχνεύθηκε σε κανένα δείγμα αίματος ή σάλιου προερχόμενο από υγιή μάρτυρα (0/39 μάρτυρες έναντι 7/39 παιδιά από τη ΜΕΘ, $p=0.012$). HSV DNA δεν ανιχνεύθηκε σε δείγμα αίματος, βρέθηκε όμως, σε ένα δείγμα σάλιου υγιή μάρτυρα (2.6%).

3.3. Παραγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την αναζωπύρωση ερπητοιών σε παιδιατρικούς ασθενείς ΜΕΘ.

Από τη διερεύνηση των δημογραφικών στοιχείων και των κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων κατά την εισαγωγή, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των παιδιών που εμφάνισαν αναζωπύρωση του VZV και σε εκείνα που δεν εμφάνισαν (Πίνακας 10). Τα παιδιά που παρουσίασαν VZV αναζωπύρωση είχαν υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης ορού και μεγαλύτερη διάρκεια πυρετού κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους (Πίνακας 10). Παιδιά με παθολογικό αίτιο νοσηλείας (όπως σοβαρές λοιμώξεις ή σηψαιμία) παρουσίασαν χαμηλότερο score PRISM III κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ (6,5 +/- 4,4 Vs 9,9 +/- 5, $p=0,027$), αλλά εμφάνιζαν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναζωπυρώσουν τον VZV σε σχέση με τους χειρουργικούς ασθενείς ($p=0,08$).

Μονοπαραγοντική ανάλυση κατέδειξε πως η αναζωπύρωση του VZV συχνά συνοδεύεται από παρατεταμένο εμπύρετο (μασχαλιαία θερμοκρασία > 38°C) κατά τη νοσηλεία (11,7 έναντι 3,5 ημέρες , OR: 1,17; 95% CI: 1,02-1,34) και η σχέση αυτή παρέμεινε στατιστικά σημαντική και στην πολυπαραγοντική ανάλυση (AOR: 1,17; CI: 1,01-1,37).

4. Συζήτηση

Η αναζωπύρωση των ερπητοιών ,γενικά, είναι ένα γνωστό φαινόμενο που έχει περιγραφεί αρκετά συχνά και στο παρελθόν [4, 5]. Είναι όμως η πρώτη φορά που περιγράφεται αναζωπύρωση του VZV σε ανοσοεπαρκή παιδιά κάτω από συνθήκες έντονου στρες (7/39, 17,9%). Αναζωπύρωση του ιού δεν εμφάνισε κανένας από τους υγιείς μάρτυρες (p=0,016). Αναζωπύρωση ερπητοιών έχει περιγραφεί σε ενήλικους ανοσοεπαρκείς ασθενείς στη ΜΕΘ [4, 6] και έχει συνδεθεί με την θνητότητα αλλά και αυξημένη θνησιμότητα αυτών [6].

Στην παρούσα μελέτη , η αναζωπύρωση του VZV δεν σχετίστηκε με την κλινική έκβαση των ασθενών στη ΜΕΘ , πιθανότατα, γιατί ο συγκεκριμένος πληθυσμός, που μελετήθηκε ήταν γενικά υγιής , αφού μόνο το 30% των παιδιών αυτών διασωληνώθηκαν (12/39) και η μέση διάρκεια νοσηλείας στη μονάδα ήταν μικρή, μόλις 2,5 ημέρες (Πίνακας 8).

VZV DNA ανιχνεύθηκε κυρίως στο αίμα. Ο VZV εμφανίζεται στο περιφερικό αίμα σε ασθενείς με ανεμευλογια και ΕΖ καθώς και στο 9% ασυμπτωματικών αιμοδοτών, 17% των καρκινοπαθών και στο 27.3% ασυμπτωματικών υπερηλικων (3-5,14,15). Σπανιότερα ανιχνεύθηκε VZV DNA σε δείγματα σάλιου (2/131 δείγματα σάλιου έναντι 6/74 δείγματα αίματος, p=0,026).

VZV DNA αλλά και ζωντανός ιός έχει ανιχνευθεί σε σάλιο υγιών ασυμπτωματικών αστροναυτών αλλά και στο 5% ασθενών με HIV λοίμωξη [7-9]. Ο ιός της ανεμευλογιάς παραμένει σε λανθάνουσα μορφή στα νευροαισθητήρια γάγγλια , στα γάγγλια του εντέρου και στα κρανιακά νεύρα [10]. Ο ΕΖ παρατηρείται κατά μεγαλύτερο ποσοστό στο θώρακα και σε ένα μικρότερο ποσοστό αφορά το τρίδυμο

νεύρο, γύρω στο 20% [11]. Η εμφάνιση του ιού στο σάλιο μπορεί να αποδωθεί σε αναζωπύρωση του ιού στο τρίδυμο ή σε ιαιμία [12].

VZV DNA βρίσκεται στο 100% των ασθενών με EZ , στο 52% σε ασθενείς με σύνδρομο Ramsay-Hunt και στο 59% των ασθενών με zoster sine herpete αντίστοιχα [13, 14].

Ο HSV ανιχνεύθηκε πιο συχνά (33.3% έναντι 17.9%) και νωρίτερα (3.4 έναντι 6.6 ημέρες αντίστοιχα μετά την εισαγωγή , $p=0.009$) σε σχέση με τον VZV. Το παραπάνω αυτό εύρημα συνάδει και με αντίστοιχη αργότερη εμφάνιση αναζωπύρωσης του ιού σε περιπτώσεις ασθενών με μεταμόσχευση μυελού των οστών (MMO) [15]. Το γεγονός πως ο HSV εντοπίστηκε μόνο στο σάλιο , και όχι στο αίμα, δεν αποτελεί πρωτόγνωρο εύρημα, καθώς ιαιμία εμφανίζεται σε ασθενείς με εκτεταμένη, διάσπαρτη λοίμωξη, όπως σε νεογνά και ανοσοκατεσταλμένους, ενώ σπανίζουν οι περιπτώσεις υγιών ασυμπτωματικών ατόμων που να εμφανίζουν τον ιό στο αίμα τους. [4, 16, 17]. Το ποσοστό εμφάνισης του HSV στη μελέτη συμπίπτει με το αντίστοιχο ποσοστό του HSV σε ενήλικους ασθενείς ΜΕΘ [4]. Η ανίχνευση του HSV DNA δεν σχετίστηκε με διασωλήνωση ασθενούς ή με τον εντοπισμό αντισωμάτων στον ορό [17]. Η προγνωστική αξία των αντισωμάτων ορού είναι χαμηλή λόγω χαμηλής αξιοπιστίας της ELISA.

Στις περισσότερες των περιπτώσεων, η ανίχνευση του HSV διήρκεσε λίγες ημέρες, πιθανότατα λόγω της άμεσης δράσης του ανοσιακού συστήματος που αντιμετώπισε άμεσα την αναζωπύρωση του ιού [8]. Η ανίχνευση του HSV DNA στο σάλιο για λίγες ημέρες έχει περιγραφεί σε ενήλικες [17]. Η λήψη δειγμάτων σάλιου ήταν αρκετά συχνότερη από τη λήψη δειγμάτων αίματος και πιθανότατα αυτή είναι η αιτία της συχνότερης εμφάνισης του HSV στο σάλιο απ' ότι στο αίμα.

Τα σοβαρότερα προβλήματα της μελέτης εστιάζονται στον μικρό αριθμό ασθενών και στη δυσκολία που παρουσιάστηκε στη συχνή λήψη δειγμάτων. Η μελέτη όμως μας έδωσε και σημαντικές νέες πληροφορίες.

Ο εντοπισμός του VZV DNA σχετίστηκε με μεγαλύτερη διάρκεια πυρετού κατά τη νοσηλεία των παιδιών. Δεν είναι ξεκάθαρο από τα στοιχεία που μελετήθηκαν εδώ, εάν η ιαιμία προκάλεσε την παρατεταμένη διάρκεια του πυρετού ή, αν η βαρεία κλινική εικόνα , που συνοδεύεται με εμπύρετο μεγαλύτερης διάρκειας , οδηγεί σε αυξημένη εντόπιση του ιού στο αίμα.

Καινούρια πληροφορία αποτελεί επίσης πως ο τρόπος έκθεσης στον VZV εμφανίζει συσχέτιση με το εάν ένας ασθενής θα αναζωπυρώσει ή όχι τον ιό. Σε κανένα από τα 6 παιδιά της μελέτης , που είχαν εμβολιασθεί δεν αναζωπύρωσε τον ιό. Άτομα που εμβολιάσθηκαν για τον VZV εμφανίζουν μειωμένη επίπτωση EZ (26,27). Το στέλεχος του ιού που υπάρχει στο εμβόλιο (Oka strain) παρουσιάζει παρόμοια συμπεριφορά με τον ιό της κοινότητας , παραμένει δηλαδή λανθάνων μετά την πρωτολοίμωξη . Έτσι, είναι απαραίτητο να εξετασθεί λεπτομερέστερα εάν οι εμβολιασθέντες παρουσιάζουν μικρότερο κίνδυνο αναζωπύρωσης του ιού σε σχέση με τα παιδιά που νόσησαν από τον ιό της κοινότητας . Ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα πως παιδιά στα οποία είχε προηγηθεί κλινικά έκδηλη ανεμευλογιά παρουσίασαν λιγότερο συχνά αναζωπύρωση του ιού σε σχέση με τα παιδιά που εμφάνισαν υποκλινική λοίμωξη από τον ιό (4/27 παιδιά έναντι 3/6 παιδιά) (Πίνακας 9). Υποκλινική νόσηση, πιθανώς σημαίνει και μικρότερο βαθμό ιαιμίας με αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα κυτταρικής ανοσίας έναντι του ιού που πιθανά εξηγεί το εύρημα μας δηλαδή τον μεγαλύτερο κίνδυνο αναζωπύρωσης σε καταστάσεις έντονου στρες σε αυτή την ομάδα παιδιών.

Δεν παρατηρήθηκε αναζωπύρωση και των 2 ιών (VZV, HSV) στον ίδιο ασθενή. Όμως και οι δύο ιοί έχουν βρεθεί να συνυπάρχουν σε δερματικές φυσαλίδες τόσο σε ανοσοεπαρκείς όσο και σε ανοσοκατεσταλμένους [18-20].

Ολοκληρώνοντας, η παρούσα μελέτη δείχνει για πρώτη φορά, αναζωπύρωση του ιού της ανεμευλογιάς σε ανοσοεπαρκή παιδιά που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ και η αναζωπύρωση αυτή σχετίζεται με παρατεταμένη διάρκεια πυρετού. Ο VZV δεν αναζωπυρώθηκε σε εμβολιασμένα για τον ιό παιδιά, αλλά ήταν πιο συχνή σε παιδιά που παρουσίασαν υποκλινική εκδήλωση της νόσου. Η σημασία των ευρημάτων της μελέτης αυτής , χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης , αλλά ενδέχεται να παρουσιάζουν ιδιαίτερη σημασία για επίνοσα άτομα του ιατρο-νοσηλευτικού περιβάλλοντος αν αναλογιστούμε το υψηλό ποσοστό νοσηλευόμενων παιδιών που έχουν νοσήσει από ανεμευλογιά [12, 21]. Τέλος, τα ευρήματα της μελέτης αυτής επιβεβαιώνουν την ύπαρξη της ενδογενούς αναζωπύρωσης του VZV. Εάν επόμενες μελέτες δείξουν ότι η ενδογενής αναζωπύρωση δεν αποτελεί σπάνιο φαινόμενο πιθανά να εξηγηθεί η μη σημαντική αύξηση της επίπτωσης του EZ στις περιοχές όπου έχει εφαρμοστεί μαζικός εμβολιασμός έναντι ανεμευλογιάς όπως αναμένετο.

Πίνακας 8. Ιικό φορτίο VZV-DNA σε παιδιά που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ.

Α/α	Ηλικία (έτη)	Φύλο	Έκθεση στον VZV	Αίτιο εισαγωγής	Ημέρα ανίχνευσης*	Αίμα ή σάλιο	Ιικό φορτίο (log ₁₀ gc/ml)
1.	11	Θ	varicella	Παθολογικό	15	αίμα	5,5
2.	13	Θ	varicella	Χειρουργικό	1	αίμα	5,49
3.	15	A	varicella	Χειρουργικό	1	σάλιο	5,3
4.	10	A	varicella	Χειρουργικό	12	αίμα	5,78
5.	6	Θ	άγνωστη	Τραύμα	1	αίμα	5,54
6.	3.4	A	άγνωστη	Παθολογικό	7	αίμα	5
7.	1.5	A	άγνωστη	Τραύμα	9	αίμα	5,3
					11	σάλιο	5,6

*Ημέρα μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ

Πίνακας 9. Ιστορικό έκθεσης στον VZV και ανίχνευση VZV-DNA σε δείγματα αίματος και σάλιου.

	N	Ανεμευλογιά (N=27)	Εμβόλιο (N=6)	Υποκλινική λοίμωξη* (N=6)	p-value [#]
VZV-DNA αναζωπύρωση	39	4/27 (14.8%)	0/6	3/6 (50%)	0.09
VZV-DNA(+)σε δείγμα αίματος	74	3/51 (5.9%)	0/12	3/11 (27.3%)	0.06
VZV-DNA(+)σε δείγμα σάλιου	131	1/93 (0.01%)	0/18	1/20 (5%)	0.32

*Υποκλινική λοίμωξη = ανεμβολίαστα παιδιά με VZV-IgG(+) με αρνητικό ιστορικό ανεμευλογιάς.

Fisher's exact test p-value για σύγκριση μεταξύ παιδιών με ανεμευλογιά και υποκλινική λοίμωξη

Πίνακας 10. Κλινικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακά ευρήματα.

	Αναζωπύρωση VZV n=7	Χωρίς αναζωπύρωση n= 32	p-value
Ηλικία (μέση ηλικία ± SD)	9.94±4.06	11.97±18.59	0.579 [†]
Άρρεν, n (%)	4 (57.1)	19 (59.4)	0.617 [‡]
PRISM score (μέση ± SD)	7.00±2.71	9.19±5.35	0.134 [†]
Έκθεση στο VZV			
Ανεμευλογιά (N=27)	4 (57.1)	23 (71.9)	
Εμβόλιο (N=6)	0 (0.0)	6 (18.8)	
Υποκλινική λοίμωξη (N=6)	3 (42.8)	3 (9.4)	
VZV IgG	6 (85.7)	29 (90.6)	0.698 [‡]
Διασωλήνωση, n (%)	2 (28.6)	10 (31.2)	0.635 [§]
Διάρκεια Νοσηλείας (ημέρες, μέση±SD)	8.71±9.72	4.13±6.34	0.270 [†]
Συνολική διάρκεια πυρετού (ημέρες, μέση±SD)	11.7±10.4	3.5±4.9	0.030[†]
Συνολική διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής (ημέρες, μέση±SD)	13.00±9.98	10.28±6.76	0.514 [†]
επίπεδα TNF-α	11.0±13.9	13.7±15.0	0.744 [†]
Επίπεδα κορτιζόλης	950.2±550.4	501.9±365.2	0.059 [†]

[†] Mann-Whitney U test p-value

[‡] Chi-square p-value[§]

Fisher's exact test p-value

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα μελέτη περιγράφονται τα αποτελέσματα προοπτικής παρατήρησης που αφορούν ανοσοεπαρκή παιδιά που νοσηλεύτηκαν σε Μονάδα Εντατικής Νοσήλειας και εξετάζεται η πιθανότητα αναζωπύρωσης του ιού της ανεμευλογιάς – Έρπη ζωστήρα. Παράλληλα εξετάστηκε η υπόθεση πως παιδιά που εμβολιάστηκαν έναντι της ανεμευλογιάς διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο αναζωπύρωσης του ιού σε σχέση με παιδιά που νόσησαν από τον ιό. Στη μελέτη συμμετείχαν 39 ασθενείς. Ελήφθησαν δημογραφικά και κλινικά δεδομένα. Κατά την εισαγωγή μετρήθηκαν ορολογικά επίπεδα κορτιζόλης, TNF-α και αντισώματα VZV-IgG και HSV-IgG. Επίσης ελήφθησαν δείγματα σιέλου και αίματος κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών και εξετάστηκαν για VZV-DNA με PCR. Τα ίδια δείγματα εξετάστηκαν και για HSV-DNA. Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν δείγματα σιέλου και αίματος που ελήφθησαν από 39 υγιείς μάρτυρες. Αναζωπύρωση του ιού παρατηρήθηκε σε 7/39 ασθενείς (17%). Τα παιδιά που παρουσίασαν αναζωπύρωση εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παρατεταμένου εμπυρέτου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους (OR=1.17 95% CI:1.02-1.34). VZV-DNA δεν ανιχνεύθηκε σε κανένα δείγμα υγιών μαρτύρων και εμβολιασμένων ασθενών. HSV-DNA ανιχνεύθηκε σε ποσοστό 33% στο σίελο των ασθενών και 2.6% των υγιών μαρτύρων. Πρέπει να σημειωθεί πως η διαδικασία τυποποίησης των ιών που αναζωπυρώθηκαν έδειξε πως το στέλεχος της ανεμευλογιάς που αναζωπυρώθηκε ήταν το άγριο στέλεχος και το στέλεχος του HSV ήταν το HSV-1. Συμπερασματικά, για πρώτη φορά παρατηρείται αναζωπύρωση του ιού της ανεμευλογιάς σε ανοσοεπαρκή παιδιά σε κατάσταση έντονου στρες. Η αναζωπύρωση του ιού σχετίστηκε με παρατεταμένη διάρκεια πυρετού κατά την περίοδο νοσηλείας των ασθενών.

SUMMARY

A prospective observational study was conducted in order to examine the hypothesis of asymptomatic reactivation of VZV in immunocompetent children hospitalized in the Intensive Care Unit and the clinical repercussions of such hypothesis. Secondary goal of the study was to estimate the effect of vaccination against VZV and whether vaccinated individuals are at lower risk of reactivating the virus than those that were naturally infected by it. Immunocompetent children hospitalized in the ICU were enrolled. Also a group of healthy children, matched for age and varicella history to their ICU counterparts, was used as control. The patients were prospectively followed for 28 days. Personal and clinical data were gathered. Upon admission in the ICU, serum samples were collected for TNF- α and cortisol levels and for VZV-IgG antibodies. Blood and saliva samples were collected for VZV-DNA detection using real-time PCR. The same procedure was followed for the detection of HSV-DNA, as a comparison. Reactivation of VZV was observed in 7/39 patients (17%). Children that reactivated the virus exhibited prolonged fever duration (OR=1.17 95% CI:1.02-1.34). None of the vaccinated children or healthy controls revealed VZV-DNA in any of their blood or saliva samples. On the other hand, HSV-DNA was detected in saliva samples from 33% of the ICU patients and 2.6% of healthy controls. Among those patients that reactivated the virus ,typing showed that the VZV was of the wild type and the HSV was HSV-1. In conclusion , VZV reactivation in immunocompetent children under severe stress was observed for the very first time. It was also evident that reactivation of the virus led to prolonged duration of fever.

Βιβλιογραφία

1. Hambleton, S. and A.A. Gershon, *Preventing varicella-zoster disease*. Clin Microbiol Rev, 2005. **18**(1): p. 70-80.
2. Arvin, A.M., *Varicella-zoster virus*. Clin Microbiol Rev, 1996. **9**(3): p. 361-81.
3. Marin, M., J.X. Zhang, and J.F. Seward, *Near elimination of varicella deaths in the US after implementation of the vaccination program*. Pediatrics, 2011. **128**(2): p. 214-20.
4. Koenig, A. and M.H. Wolff, *Infectibility of separated peripheral blood mononuclear cell subpopulations by varicella-zoster virus (VZV)*. J Med Virol, 2003. **70** Suppl 1: p. S59-63.
5. Gershon, A.A., et al., *Live attenuated varicella vaccine in children with leukemia in remission*. Biken J, 1984. **27**(2-3): p. 77-81.
6. Junker, A.K., E. Angus, and E.E. Thomas, *Recurrent varicella-zoster virus infections in apparently immunocompetent children*. Pediatr Infect Dis J, 1991. **10**(8): p. 569-75.
7. Plotkin, S.A., A.A. Arbetter, and S.E. Starr, *The future of varicella vaccine*. Postgrad Med J, 1985. **61** Suppl 4: p. 155-62.
8. Marin, M., et al., *Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR Recomm Rep, 2007. **56**(RR-4): p. 1-40.
9. Wagenpfeil, S., et al., *Empirical data on the varicella situation in Germany for vaccination decisions*. Clin Microbiol Infect, 2004. **10**(5): p. 425-30.
10. Bonhoeffer, J., et al., *Prospective surveillance of hospitalisations associated with varicella-zoster virus infections in children and adolescents*. Eur J Pediatr, 2005. **164**(6): p. 366-70.
11. Tseng, H.F., et al., *A seroepidemiology study of varicella among children aged 0-12 years in Taiwan*. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2005. **36**(5): p. 1201-7.
12. Liyanage, N.P., et al., *Seroprevalence of varicella zoster virus infections in Colombo district, Sri Lanka*. Indian J Med Sci, 2007. **61**(3): p. 128-34.
13. Pollock, J.I. and J. Golding, *Social epidemiology of chickenpox in two British national cohorts*. J Epidemiol Community Health, 1993. **47**(4): p. 274-81.
14. Garnett, G.P., et al., *The age of infection with varicella-zoster virus in St Lucia, West Indies*. Epidemiol Infect, 1993. **110**(2): p. 361-72.
15. Lee, B.W., *Review of varicella zoster seroepidemiology in India and Southeast Asia*. Trop Med Int Health, 1998. **3**(11): p. 886-90.
16. Lolekha, S., et al., *Effect of climatic factors and population density on varicella zoster virus epidemiology within a tropical country*. Am J Trop Med Hyg, 2001. **64**(3-4): p. 131-6.
17. Mandal, B.K., et al., *Adult susceptibility to varicella in the tropics is a rural phenomenon due to the lack of previous exposure*. J Infect Dis, 1998. **178** Suppl 1: p. S52-4.

18. Katsafadou, A., et al., *The epidemiology of varicella in school-aged Greek children before the implementation of universal vaccination*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008. **27**(3): p. 223-6.
19. Critselis, E., et al., *Time trends in pediatric hospitalizations for varicella infection are associated with climatic changes: a 22-year retrospective study in a tertiary Greek referral center*. PLoS One, 2012. **7**(12): p. e52016.
20. Brisson, M. and W.J. Edmunds, *Epidemiology of Varicella-Zoster Virus in England and Wales*. J Med Virol, 2003. **70 Suppl 1**: p. S9-14.
21. Wutzler, P., et al., *Seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population*. Vaccine, 2001. **20**(1-2): p. 121-4.
22. Banz, K., et al., *The burden of varicella in Germany. Potential risks and economic impact*. Eur J Health Econ, 2004. **5**(1): p. 46-53.
23. Bonanni, P., et al., *Varicella vaccination in Europe - taking the practical approach*. BMC Med, 2009. **7**: p. 26.
24. Liese, J.G., et al., *The burden of varicella complications before the introduction of routine varicella vaccination in Germany*. Pediatr Infect Dis J, 2008. **27**(2): p. 119-24.
25. Galil, K., et al., *Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999*. Pediatr Infect Dis J, 2002. **21**(10): p. 931-5.
26. Davis, M.M., M.S. Patel, and A. Gebremariam, *Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States*. Pediatrics, 2004. **114**(3): p. 786-92.
27. Meyer, P.A., et al., *Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994*. J Infect Dis, 2000. **182**(2): p. 383-90.
28. Choo, P.W., et al., *The epidemiology of varicella and its complications*. J Infect Dis, 1995. **172**(3): p. 706-12.
29. Boelle, P.Y. and T. Hanslik, *Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates*. Epidemiol Infect, 2002. **129**(3): p. 599-606.
30. Rawson, H., A. Crampin, and N. Noah, *Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: analysis of routine mortality data*. BMJ, 2001. **323**(7321): p. 1091-3.
31. Deguen, S., N.P. Chau, and A. Flahault, *Epidemiology of chickenpox in France (1991-1995)*. J Epidemiol Community Health, 1998. **52 Suppl 1**: p. 46S-49S.
32. Dubos, F., et al., *Epidemiology of hospital admissions for paediatric varicella infections: a one-year prospective survey in the pre-vaccine era*. Epidemiol Infect, 2007. **135**(1): p. 131-8.
33. Ziebold, C., et al., *Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey*. Pediatrics, 2001. **108**(5): p. E79.
34. *ACIP issues recommendations on the prevention of varicella*. Am Fam Physician, 1996. **54**(8): p. 2578, 2581.
35. Luman, E.T., et al., *Uptake of varicella vaccination among young children in the United States: a success story in eliminating racial and ethnic disparities*. Pediatrics, 2006. **117**(4): p. 999-1008.
36. Seward, J.F., et al., *Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000*. JAMA, 2002. **287**(5): p. 606-11.
37. Guris, D., et al., *Changing varicella epidemiology in active surveillance sites--United States, 1995-2005*. J Infect Dis, 2008. **197 Suppl 2**: p. S71-5.
38. Marin, M., et al., *Varicella among adults: data from an active surveillance project, 1995-2005*. J Infect Dis, 2008. **197 Suppl 2**: p. S94-S100.
39. Chaves, S.S., et al., *Varicella in infants after implementation of the US varicella vaccination program*. Pediatrics, 2011. **128**(6): p. 1071-7.
40. Zhou, F., et al., *Impact of varicella vaccination on health care utilization*. JAMA, 2005. **294**(7): p. 797-802.

41. Nguyen, H.Q., A.O. Jumaan, and J.F. Seward, *Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States*. N Engl J Med, 2005. **352**(5): p. 450-8.
42. Shah, S.S., et al., *Decline in varicella-related ambulatory visits and hospitalizations in the United States since routine immunization against varicella*. Pediatr Infect Dis J, 2010. **29**(3): p. 199-204.
43. Reynolds, M.A., et al., *Epidemiology of varicella hospitalizations in the United States, 1995-2005*. J Infect Dis, 2008. **197 Suppl 2**: p. S120-6.
44. Chaves, S.S., et al., *Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time*. N Engl J Med, 2007. **356**(11): p. 1121-9.
45. Marin, M., H.C. Meissner, and J.F. Seward, *Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges*. Pediatrics, 2008. **122**(3): p. e744-51.
46. Bonanni, P., et al., *Primary versus secondary failure after varicella vaccination: implications for interval between 2 doses*. Pediatr Infect Dis J, 2013. **32**(7): p. e305-13.
47. Galil, K., et al., *Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure*. J Infect Dis, 2002. **186**(1): p. 102-5.
48. Verstraeten, T., et al., *A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination*. Pediatrics, 2003. **112**(2): p. e98-103.
49. Bayer, O., et al., *Metaanalysis of vaccine effectiveness in varicella outbreaks*. Vaccine, 2007. **25**(37-38): p. 6655-60.
50. Silber, J.L., et al., *Immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine in children vaccinated at 12-14 months of age versus 15-23 months of age*. Pediatr Infect Dis J, 2007. **26**(7): p. 572-6.
51. Black, S., et al., *Lack of association between age at varicella vaccination and risk of breakthrough varicella, within the Northern California Kaiser Permanente Medical Care Program*. J Infect Dis, 2008. **197 Suppl 2**: p. S139-42.
52. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious, D., *Prevention of varicella: recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization schedule*. Pediatrics, 2007. **120**(1): p. 221-31.
53. Watson, B., et al., *Humoral and cell-mediated immune responses in healthy children after one or two doses of varicella vaccine*. Clin Infect Dis, 1995. **20**(2): p. 316-9.
54. Watson, B., et al., *Safety and cellular and humoral immune responses of a booster dose of varicella vaccine 6 years after primary immunization*. J Infect Dis, 1995. **172**(1): p. 217-9.
55. Kuter, B., et al., *Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine*. Pediatr Infect Dis J, 2004. **23**(2): p. 132-7.
56. Shapiro, E.D., et al., *Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children*. J Infect Dis, 2011. **203**(3): p. 312-5.
57. Chaves, S.S., et al., *Varicella disease among vaccinated persons: clinical and epidemiological characteristics, 1997-2005*. J Infect Dis, 2008. **197 Suppl 2**: p. S127-31.
58. Vugia, D.J., et al., *Invasive group A streptococcal infections in children with varicella in Southern California*. Pediatr Infect Dis J, 1996. **15**(2): p. 146-50.
59. Zurawski, C.A., et al., *Invasive group A streptococcal disease in metropolitan Atlanta: a population-based assessment*. Clin Infect Dis, 1998. **27**(1): p. 150-7.
60. Preblud, S.R., W.A. Orenstein, and K.J. Bart, *Varicella: clinical manifestations, epidemiology and health impact in children*. Pediatr Infect Dis, 1984. **3**(6): p. 505-9.

61. Tenenbaum, T., et al., *Pre-eruptive varicella zoster virus encephalitis in two children after haematopoietic stem cell transplantation*. Med Pediatr Oncol, 2002. **38**(4): p. 288-9.
62. Wagner, H.J., et al., *Pre-eruptive varicella encephalitis: case report and review of the literature*. Eur J Pediatr, 1998. **157**(10): p. 814-5.
63. Kuter, B.J., et al., *Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies*. Vaccine, 1991. **9**(9): p. 643-7.
64. Guess, H.A., et al., *Population-based studies of varicella complications*. Pediatrics, 1986. **78**(4 Pt 2): p. 723-7.
65. Koskiniemi, M., et al., *Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland*. J Neurovirol, 2001. **7**(5): p. 400-8.
66. Kupila, L., et al., *Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population*. Neurology, 2006. **66**(1): p. 75-80.
67. Echevarria, J.M., et al., *Detection of varicella-zoster virus-specific DNA sequences in cerebrospinal fluid from patients with acute aseptic meningitis and no cutaneous lesions*. J Med Virol, 1994. **43**(4): p. 331-5.
68. Steiner, I., P.G. Kennedy, and A.R. Pachner, *The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster*. Lancet Neurol, 2007. **6**(11): p. 1015-28.
69. Miravet, E., et al., *Clinical and radiological features of childhood cerebral infarction following varicella zoster virus infection*. Dev Med Child Neurol, 2007. **49**(6): p. 417-22.
70. Sebire, G., L. Meyer, and S. Chabrier, *Varicella as a risk factor for cerebral infarction in childhood: a case-control study*. Ann Neurol, 1999. **45**(5): p. 679-80.
71. Nguyen, P., et al., *Varicella and thrombotic complications associated with transient protein C and protein S deficiencies in children*. Eur J Pediatr, 1994. **153**(9): p. 646-9.
72. Cadavid, D., et al., *Stroke after zoster ophthalmicus in a 12-year-old girl with protein C deficiency*. Neurology, 1999. **53**(5): p. 1128-9.
73. Leneman, F., *The Guillain-Barre syndrome. Definition, etiology, and review of 1,100 cases*. Arch Intern Med, 1966. **118**(2): p. 139-44.
74. Winer, J.B., et al., *A prospective study of acute idiopathic neuropathy. II. Antecedent events*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988. **51**(5): p. 613-8.
75. Weber, D.M. and J.A. Pellicchia, *Varicella Pneumonia: Study of Prevalence in Adult Men*. JAMA, 1965. **192**: p. 572-3.
76. Schlossberg, D. and M. Littman, *Varicella pneumonia*. Arch Intern Med, 1988. **148**(7): p. 1630-2.
77. Esmonde, T.F., G. Herdman, and G. Anderson, *Chickenpox pneumonia: an association with pregnancy*. Thorax, 1989. **44**(10): p. 812-5.
78. Cinque, P., et al., *Varicella-zoster virus (VZV) DNA in cerebrospinal fluid of patients infected with human immunodeficiency virus: VZV disease of the central nervous system or subclinical reactivation of VZV infection?* Clin Infect Dis, 1997. **25**(3): p. 634-9.
79. Floudas, C.S., et al., *Nodular lung calcifications following varicella zoster virus pneumonia*. QJM, 2008. **101**(2): p. 159.
80. Soriano, V., F. Bru, and J. Gonzalez-Lahoz, *Fatal varicella hepatitis in a patient with AIDS*. J Infect, 1992. **25**(1): p. 107.
81. Kusne, S., et al., *Varicella-zoster virus hepatitis and a suggested management plan for prevention of VZV infection in adult liver transplant recipients*. Transplantation, 1995. **60**(6): p. 619-21.
82. Pitel, P.A., et al., *Subclinical hepatic changes in varicella infection*. Pediatrics, 1980. **65**(3): p. 631-3.

83. Dits, H., et al., *Varicella-zoster virus infection associated with acute liver failure*. Clin Infect Dis, 1998. **27**(1): p. 209-10.
84. Straus, S.E., et al., *NIH conference. Varicella-zoster virus infections. Biology, natural history, treatment, and prevention*. Ann Intern Med, 1988. **108**(2): p. 221-37.
85. Stagno, S. and R.J. Whitley, *Herpesvirus infections of pregnancy. Part II: Herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections*. N Engl J Med, 1985. **313**(21): p. 1327-30.
86. Gershon, A.A., et al., *Antibody to Varicella-Zoster virus in parturient women and their offspring during the first year of life*. Pediatrics, 1976. **58**(5): p. 692-6.
87. Martin, K.A., et al., *Occurrence of chickenpox during pregnancy in women seropositive for varicella-zoster virus*. J Infect Dis, 1994. **170**(4): p. 991-5.
88. Koren, G., *Congenital varicella syndrome in the third trimester*. Lancet, 2005. **366**(9497): p. 1591-2.
89. Harger, J.H., et al., *Risk factors and outcome of varicella-zoster virus pneumonia in pregnant women*. J Infect Dis, 2002. **185**(4): p. 422-7.
90. Schutte, T.J., L.C. Rogers, and P.R. Copas, *Varicella pneumonia complicating pregnancy: a report of seven cases*. Infect Dis Obstet Gynecol, 1996. **4**(6): p. 338-46.
91. Pastuszak, A.L., et al., *Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy*. N Engl J Med, 1994. **330**(13): p. 901-5.
92. Jones, K.L., K.A. Johnson, and C.D. Chambers, *Offspring of women infected with varicella during pregnancy: a prospective study*. Teratology, 1994. **49**(1): p. 29-32.
93. Enders, G., et al., *Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases*. Lancet, 1994. **343**(8912): p. 1548-51.
94. Cohen, A., et al., *Congenital varicella syndrome: the evidence for secondary prevention with varicella-zoster immune globulin*. CMAJ, 2011. **183**(2): p. 204-8.
95. Tan, M.P. and G. Koren, *Chickenpox in pregnancy: revisited*. Reprod Toxicol, 2006. **21**(4): p. 410-20.
96. Enright, A.M. and C.G. Prober, *Herpesviridae infections in newborns: varicella zoster virus, herpes simplex virus, and cytomegalovirus*. Pediatr Clin North Am, 2004. **51**(4): p. 889-908, viii.
97. Figueroa-Damian, R. and J.L. Arredondo-Garcia, *Perinatal outcome of pregnancies complicated with varicella infection during the first 20 weeks of gestation*. Am J Perinatol, 1997. **14**(7): p. 411-4.
98. Mouly, F., et al., *Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases*. Am J Obstet Gynecol, 1997. **177**(4): p. 894-8.
99. Isada, N.B., et al., *In utero diagnosis of congenital varicella zoster virus infection by chorionic villus sampling and polymerase chain reaction*. Am J Obstet Gynecol, 1991. **165**(6 Pt 1): p. 1727-30.
100. Stone, K.M., et al., *Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984-1999*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2004. **70**(4): p. 201-7.
101. Koren, G., et al., *Serum concentrations, efficacy, and safety of a new, intravenously administered varicella zoster immune globulin in pregnant women*. J Clin Pharmacol, 2002. **42**(3): p. 267-74.
102. Evans, E.B., et al., *Human anti-chickenpox immunoglobulin in the prevention of chickenpox*. Lancet, 1980. **1**(8164): p. 354-6.
103. Coonrod, D.V., et al., *The clinical content of preconception care: immunizations as part of preconception care*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **199**(6 Suppl 2): p. S290-5.
104. Weibel, R.E., et al., *Live attenuated varicella virus vaccine. Efficacy trial in healthy children*. N Engl J Med, 1984. **310**(22): p. 1409-15.

105. Salzman, M.B., et al., *Transmission of varicella-vaccine virus from a healthy 12-month-old child to his pregnant mother*. J Pediatr, 1997. **131**(1 Pt 1): p. 151-4.
106. Gilden, D.H., et al., *Varicella-zoster virus reactivation without rash*. J Infect Dis, 1992. **166 Suppl 1**: p. S30-4.
107. Gnann, J.W., Jr. and R.J. Whitley, *Clinical practice. Herpes zoster*. N Engl J Med, 2002. **347**(5): p. 340-6.
108. Hope-Simpson, R.E., *Postherpetic neuralgia*. J R Coll Gen Pract, 1975. **25**(157): p. 571-5.
109. Buchbinder, S.P., et al., *Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection*. J Infect Dis, 1992. **166**(5): p. 1153-6.
110. Veenstra, J., et al., *Herpes zoster, immunological deterioration and disease progression in HIV-1 infection*. AIDS, 1995. **9**(10): p. 1153-8.
111. Gershon, A.A., et al., *Varicella-zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection*. J Infect Dis, 1997. **176**(6): p. 1496-500.
112. Feldman, S., W.T. Hughes, and C.B. Daniel, *Varicella in children with cancer: Seventy-seven cases*. Pediatrics, 1975. **56**(3): p. 388-97.
113. Feldhoff, C.M., et al., *Varicella in children with renal transplants*. J Pediatr, 1981. **98**(1): p. 25-31.
114. Patti, M.E., K.J. Selvaggi, and F.J. Kroboth, *Varicella hepatitis in the immunocompromised adult: a case report and review of the literature*. Am J Med, 1990. **88**(1): p. 77-80.
115. Carby, M., et al., *Varicella infection after heart and lung transplantation: a single-center experience*. J Heart Lung Transplant, 2007. **26**(4): p. 399-402.
116. van de Beek, D., et al., *Central nervous system infections in heart transplant recipients*. Arch Neurol, 2007. **64**(12): p. 1715-20.
117. Kim, D.H., et al., *Factors influencing varicella zoster virus infection after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: low-dose acyclovir prophylaxis and pre-transplant diagnosis of lymphoproliferative disorders*. Transpl Infect Dis, 2008. **10**(2): p. 90-8.
118. Miller, G.G. and J.S. Dummer, *Herpes simplex and varicella zoster viruses: forgotten but not gone*. Am J Transplant, 2007. **7**(4): p. 741-7.
119. Hovens, M.M., et al., *Unusual presentation of central nervous system manifestations of Varicella zoster virus vasculopathy in renal transplant recipients*. Transpl Infect Dis, 2007. **9**(3): p. 237-40.
120. Winthrop, K.L., et al., *Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster*. JAMA, 2013. **309**(9): p. 887-95.
121. Hardy, I., et al., *The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. Varicella Vaccine Collaborative Study Group*. N Engl J Med, 1991. **325**(22): p. 1545-50.
122. Yawn, B.P., et al., *A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction*. Mayo Clin Proc, 2007. **82**(11): p. 1341-9.
123. Jumaan, A.O., et al., *Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002*. J Infect Dis, 2005. **191**(12): p. 2002-7.
124. Kost, R.G. and S.E. Straus, *Postherpetic neuralgia--pathogenesis, treatment, and prevention*. N Engl J Med, 1996. **335**(1): p. 32-42.
125. Liddell, K., *Letter: Post-herpetic pruritus*. Br Med J, 1974. **4**(5937): p. 165.
126. Civen, R., et al., *The incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children and adolescents after implementation of varicella vaccination*. Pediatr Infect Dis J, 2009. **28**(11): p. 954-9.

127. Thomas, S.L. and A.J. Hall, *What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster?* Lancet Infect Dis, 2004. **4**(1): p. 26-33.
128. de Jong, M.D., et al., *Molecular diagnosis of visceral herpes zoster.* Lancet, 2001. **357**(9274): p. 2101-2.
129. Williams, V., A. Gershon, and P.A. Brunell, *Serologic response to varicella-zoster membrane antigens measured by direct immunofluorescence.* J Infect Dis, 1974. **130**(6): p. 669-72.
130. Ogilvie, M.M., *Antiviral prophylaxis and treatment in chickenpox. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection.* J Infect, 1998. **36 Suppl 1**: p. 31-8.
131. Biron, K.K. and G.B. Elion, *In vitro susceptibility of varicella-zoster virus to acyclovir.* Antimicrob Agents Chemother, 1980. **18**(3): p. 443-7.
132. Haake, D.A., et al., *Early treatment with acyclovir for varicella pneumonia in otherwise healthy adults: retrospective controlled study and review.* Rev Infect Dis, 1990. **12**(5): p. 788-98.
133. Tojimbata, T., et al., *Fulminant hepatic failure following varicella-zoster infection in a child. A case report of successful treatment with liver transplantation and perioperative acyclovir.* Transplantation, 1995. **60**(9): p. 1052-3.
134. Laskin, O.L., *Clinical pharmacokinetics of acyclovir.* Clin Pharmacokinet, 1983. **8**(3): p. 187-201.
135. Boivin, G., et al., *Phenotypic and genotypic characterization of acyclovir-resistant varicella-zoster viruses isolated from persons with AIDS.* J Infect Dis, 1994. **170**(1): p. 68-75.
136. Sawyer, M.H., et al., *Acyclovir-induced renal failure. Clinical course and histology.* Am J Med, 1988. **84**(6): p. 1067-71.
137. Feldman, S., J. Rodman, and B. Gregory, *Excessive serum concentrations of acyclovir and neurotoxicity.* J Infect Dis, 1988. **157**(2): p. 385-8.
138. Smiley, M.L., A. Murray, and P. de Miranda, *Valacyclovir HCl (Valtrex): an acyclovir prodrug with improved pharmacokinetics and better efficacy for treatment of zoster.* Adv Exp Med Biol, 1996. **394**: p. 33-9.
139. Alrabiah, F.A. and S.L. Sacks, *New antiherpesvirus agents. Their targets and therapeutic potential.* Drugs, 1996. **52**(1): p. 17-32.
140. Perry, C.M. and D. Faulds, *Valaciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections.* Drugs, 1996. **52**(5): p. 754-72.
141. Bell, W.R., J.D. Chulay, and J.E. Feinberg, *Manifestations resembling thrombotic microangiopathy in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease in a cytomegalovirus prophylaxis trial (ACTG 204).* Medicine (Baltimore), 1997. **76**(5): p. 369-80.
142. Takahashi, M., et al., *Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital.* Lancet, 1974. **2**(7892): p. 1288-90.
143. Takahashi, M., et al., *Clinical experience with Oka live varicella vaccine in Japan.* Postgrad Med J, 1985. **61 Suppl 4**: p. 61-7.
144. Chaves, S.S., et al., *Safety of varicella vaccine after licensure in the United States: experience from reports to the vaccine adverse event reporting system, 1995-2005.* J Infect Dis, 2008. **197 Suppl 2**: p. S170-7.
145. Gershon, A.A., et al., *A phase I-II study of live attenuated varicella-zoster virus vaccine to boost immunity in human immunodeficiency virus-infected children with previous varicella.* Pediatr Infect Dis J, 2009. **28**(7): p. 653-5.
146. Chen, J.J., et al., *Latent and lytic infection of isolated guinea pig enteric ganglia by varicella zoster virus.* J Med Virol, 2003. **70 Suppl 1**: p. S71-8.

147. Gershon, A.A. and M.D. Gershon, *Perspectives on vaccines against varicella-zoster virus infections*. Curr Top Microbiol Immunol, 2010. **342**: p. 359-72.
148. Tseng, H.F., et al., *Incidence of herpes zoster among children vaccinated with varicella vaccine in a prepaid health care plan in the United States, 2002-2008*. Pediatr Infect Dis J, 2009. **28**(12): p. 1069-72.
149. Baxter, R., et al., *Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-Year, prospective cohort study*. Pediatrics, 2013. **131**(5): p. e1389-96.
150. Centers for Disease, C. and Prevention, *Licensure of Varicella Virus Vaccine, Live*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1995. **44**(13): p. 264.
151. Provost, P.J., et al., *Antibody assays suitable for assessing immune responses to live varicella vaccine*. Vaccine, 1991. **9**(2): p. 111-6.
152. Vazquez, M., et al., *Effectiveness over time of varicella vaccine*. JAMA, 2004. **291**(7): p. 851-5.
153. Ngai, A.L., et al., *Safety and immunogenicity of one vs. two injections of Oka/Merck varicella vaccine in healthy children*. Pediatr Infect Dis J, 1996. **15**(1): p. 49-54.
154. Nader, S., et al., *Age-related differences in cell-mediated immunity to varicella-zoster virus among children and adults immunized with live attenuated varicella vaccine*. J Infect Dis, 1995. **171**(1): p. 13-7.
155. Centers for Disease, C., Prevention, and P. Advisory Committee on Immunization, *Update: recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2008. **57**(10): p. 258-60.
156. Siedler, A. and U. Arndt, *Impact of the routine varicella vaccination programme on varicella epidemiology in Germany*. Euro Surveill, 2010. **15**(13).
157. Varis, T. and T. Vesikari, *Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children*. J Infect Dis, 1996. **174** Suppl 3: p. S330-4.
158. Ma, F.B., L.Y. Luo, and L.H. Zhang, *[Study on epidemiological effect of the freeze-dried attenuated live varicella vaccine]*. Zhongguo Yi Miao He Mian Yi, 2009. **15**(3): p. 193-5.
159. Centers for Disease, C. and Prevention, *Outbreak of varicella among vaccinated children--Michigan, 2003*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2004. **53**(18): p. 389-92.
160. Centers for Disease, C. and Prevention, *Varicella outbreak among vaccinated children--Nebraska, 2004*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2006. **55**(27): p. 749-52.
161. Buchholz, U., et al., *Varicella outbreaks after vaccine licensure: should they make you chicken?* Pediatrics, 1999. **104**(3 Pt 1): p. 561-3.
162. Arnedo-Pena, A., et al., *Varicella vaccine effectiveness during an outbreak in a partially vaccinated population in Spain*. Pediatr Infect Dis J, 2006. **25**(9): p. 774-8.
163. Cenoz, M.G., et al., *Effectiveness of one and two doses of varicella vaccine in preventing laboratory-confirmed cases in children in Navarre, Spain*. Hum Vaccin Immunother, 2013. **9**(5): p. 1172-6.
164. Clements, D.A., et al., *Postlicensure study of varicella vaccine effectiveness in a day-care setting*. Pediatr Infect Dis J, 1999. **18**(12): p. 1047-50.
165. Dworkin, M.S., et al., *An Outbreak of Varicella among children attending preschool and elementary school in Illinois*. Clin Infect Dis, 2002. **35**(1): p. 102-4.
166. Fu, C., et al., *The effectiveness of varicella vaccine in China*. Pediatr Infect Dis J, 2010. **29**(8): p. 690-3.
167. Galil, K., et al., *Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination*. N Engl J Med, 2002. **347**(24): p. 1909-15.
168. Gould, P.L., et al., *An outbreak of varicella in elementary school children with two-dose varicella vaccine recipients--Arkansas, 2006*. Pediatr Infect Dis J, 2009. **28**(8): p. 678-81.

169. Haddad, M.B., et al., *Vaccine effectiveness during a varicella outbreak among schoolchildren: Utah, 2002-2003*. Pediatrics, 2005. **115**(6): p. 1488-93.
170. Hohle, M., et al., *Assessment of varicella vaccine effectiveness in Germany: a time-series approach*. Epidemiol Infect, 2011. **139**(11): p. 1710-9.
171. Huang, W.C., et al., *Varicella breakthrough infection and vaccine effectiveness in Taiwan*. Vaccine, 2011. **29**(15): p. 2756-60.
172. Izurieta, H.S., P.M. Strebel, and P.A. Blake, *Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center*. JAMA, 1997. **278**(18): p. 1495-9.
173. Kilic, A., et al., *The effectiveness of varicella vaccination during an outbreak in a children's day-care center*. Vaccine, 2008. **26**(27-28): p. 3371-2.
174. Lai, C.C., S.C. Chen, and D.D. Jiang, *An outbreak of varicella among schoolchildren in Taipei*. BMC Public Health, 2011. **11**: p. 226.
175. Lee, B.R., et al., *An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure: policy implications*. J Infect Dis, 2004. **190**(3): p. 477-83.
176. Lee, L.E., et al., *Vaccine-era varicella epidemiology and vaccine effectiveness in a public elementary school population, 2002-2007*. Pediatrics, 2008. **121**(6): p. e1548-54.
177. Liese, J.G., et al., *The effectiveness of varicella vaccination in children in Germany: a case-control study*. Pediatr Infect Dis J, 2013. **32**(9): p. 998-1004.
178. Lopez, A.S., et al., *One dose of varicella vaccine does not prevent school outbreaks: is it time for a second dose?* Pediatrics, 2006. **117**(6): p. e1070-7.
179. Lu, L., et al., *A varicella outbreak in a school with high one-dose vaccination coverage, Beijing, China*. Vaccine, 2012. **30**(34): p. 5094-8.
180. Mahamud, A., et al., *Challenges in confirming a varicella outbreak in the two-dose vaccine era*. Vaccine, 2012. **30**(48): p. 6935-9.
181. Marin, M., et al., *Importance of catch-up vaccination: experience from a varicella outbreak, Maine, 2002-2003*. Pediatrics, 2005. **115**(4): p. 900-5.
182. Miron, D., et al., *Vaccine effectiveness and severity of varicella among previously vaccinated children during outbreaks in day-care centers with low vaccination coverage*. Pediatr Infect Dis J, 2005. **24**(3): p. 233-6.
183. Parker, A.A., et al., *Challenges to implementing second-dose varicella vaccination during an outbreak in the absence of a routine 2-dose vaccination requirement--Maine, 2006*. J Infect Dis, 2008. **197 Suppl 2**: p. S101-7.
184. Passwell, J.H., et al., *Use of a computerized database to study the effectiveness of an attenuated varicella vaccine*. Pediatr Infect Dis J, 2004. **23**(3): p. 221-6.
185. Seward, J.F., et al., *Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study*. JAMA, 2004. **292**(6): p. 704-8.
186. Sheffer, R., et al., *Effectiveness of the Oka/GSK attenuated varicella vaccine for the prevention of chickenpox in clinical practice in Israel*. Pediatr Infect Dis J, 2005. **24**(5): p. 434-7.
187. Spackova, M., et al., *Comparative varicella vaccine effectiveness during outbreaks in day-care centres*. Vaccine, 2010. **28**(3): p. 686-91.
188. Tafuri, S., et al., *Report of varicella outbreak in a low vaccination coverage group of otherwise healthy children in Italy: the role of breakthrough and the need of a second dose of vaccine*. Vaccine, 2010. **28**(6): p. 1594-7.
189. Nguyen, M.D., et al., *Incremental effectiveness of second dose varicella vaccination for outbreak control at an elementary school in Philadelphia, pennsylvania, 2006*. Pediatr Infect Dis J, 2010. **29**(8): p. 685-9.
190. Quian, R.J., et al., *[Varicella outbreak in a village in Uruguay]*. Rev Chilena Infectol, 2010. **27**(1): p. 47-51.

191. Tafuri, S., et al., *Vaccine effectiveness evaluation during a varicella outbreak among children of primary schools and day-care centers in a region which adopted UMV*. Hum Vaccin Immunother, 2013. **9**(1): p. 184-8.
192. Tugwell, B.D., et al., *Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population*. Pediatrics, 2004. **113**(3 Pt 1): p. 455-9.
193. Vally, H., et al., *An outbreak of chickenpox at a child care centre in Western Australia. Costs to the community and implications for vaccination policy*. Aust N Z J Public Health, 2007. **31**(2): p. 113-9.
194. Vazquez, M., et al., *The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice*. N Engl J Med, 2001. **344**(13): p. 955-60.
195. Wang, Z., et al., *Single-dose varicella vaccine effectiveness in school settings in China*. Vaccine, 2013. **31**(37): p. 3834-8.
196. Seward, J.F., M. Marin, and M. Vazquez, *Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: a review*. J Infect Dis, 2008. **197** Suppl 2: p. S82-9.
197. Bialek, S.R., et al., *Impact of a routine two-dose varicella vaccination program on varicella epidemiology*. Pediatrics, 2013. **132**(5): p. e1134-40.
198. Kattan, J.A., et al., *Impact of 2-dose vaccination on varicella epidemiology: Connecticut--2005-2008*. J Infect Dis, 2011. **203**(4): p. 509-12.
199. Centers for Disease, C. and Prevention, *Updated recommendations for use of VariZIG--United States, 2013*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2013. **62**(28): p. 574-6.
200. Yoshikawa, T., et al., *Persistence of protective immunity after postexposure prophylaxis of varicella with oral aciclovir in the family setting*. Arch Dis Child, 1998. **78**(1): p. 61-3.
201. Wallace, M.R., et al., *Treatment of adult varicella with oral acyclovir. A randomized, placebo-controlled trial*. Ann Intern Med, 1992. **117**(5): p. 358-63.
202. *Global Disease Elimination and Eradication as Public Health Strategies. Proceedings of a conference. Atlanta, Georgia, USA, 23-25 February 1998*. Bull World Health Organ, 1998. **76** Suppl 2: p. 5-162.
203. Baxter, R., et al., *Impact of vaccination on the epidemiology of varicella: 1995-2009*. Pediatrics, 2014. **134**(1): p. 24-30.
204. van Loon, F.P., et al., *Mumps surveillance--United States, 1988-1993*. MMWR CDC Surveill Summ, 1995. **44**(3): p. 1-14.
205. Halloran, M.E., et al., *Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella immunization of preschool children in the United States*. Am J Epidemiol, 1994. **140**(2): p. 81-104.
206. Giammanco, G., et al., *Universal varicella vaccination in the Sicilian paediatric population: rapid uptake of the vaccination programme and morbidity trends over five years*. Euro Surveill, 2009. **14**(35).
207. Doerr, H.W., *Progress in VZV vaccination? Some concerns*. Med Microbiol Immunol, 2013. **202**(4): p. 257-8.
208. Brisson, M., et al., *Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox*. Vaccine, 2002. **20**(19-20): p. 2500-7.
209. Hope-Simpson, R.E., *The Nature of Herpes Zoster: A Long-Term Study and a New Hypothesis*. Proc R Soc Med, 1965. **58**: p. 9-20.
210. Solomon, B.A., et al., *Lasting immunity to varicella in doctors study (L.I.V.I.D. study)*. J Am Acad Dermatol, 1998. **38**(5 Pt 1): p. 763-5.
211. Terada, K., et al., *[Incidence of herpes zoster in pediatricians and history of reexposure to varicella-zoster virus in patients with herpes zoster]*. Kansenshogaku Zasshi, 1995. **69**(8): p. 908-12.

212. Garnett, G.P. and N.M. Ferguson, *Predicting the effect of varicella vaccine on subsequent cases of zoster and varicella*. Rev Med Virol, 1996. **6**(3): p. 151-61.
213. Mullooly, J.P., et al., *Incidence of herpes zoster, 1997-2002*. Epidemiol Infect, 2005. **133**(2): p. 245-53.
214. Donahue, J.G., et al., *The incidence of herpes zoster*. Arch Intern Med, 1995. **155**(15): p. 1605-9.
215. Yih, W.K., et al., *The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003*. BMC Public Health, 2005. **5**: p. 68.
216. Brisson, M., et al., *Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom*. Epidemiol Infect, 2001. **127**(2): p. 305-14.
217. Ragozzino, M.W., et al., *Population-based study of herpes zoster and its sequelae*. Medicine (Baltimore), 1982. **61**(5): p. 310-6.
218. Russell, M.L., et al., *Secular trends in the epidemiology of shingles in Alberta*. Epidemiol Infect, 2007. **135**(6): p. 908-13.
219. Goldman, G.S., *Universal varicella vaccination: efficacy trends and effect on herpes zoster*. Int J Toxicol, 2005. **24**(4): p. 205-13.
220. Grant, K.A., K.S. Carville, and H.A. Kelly, *Evidence of increasing frequency of herpes zoster management in Australian general practice since the introduction of a varicella vaccine*. Med J Aust, 2010. **193**(8): p. 483.
221. Leung, J., et al., *Herpes zoster incidence among insured persons in the United States, 1993-2006: evaluation of impact of varicella vaccination*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(3): p. 332-40.
222. Tanuseputro, P., et al., *Population-based incidence of herpes zoster after introduction of a publicly funded varicella vaccination program*. Vaccine, 2011. **29**(47): p. 8580-4.
223. Patel, M.S., A. Gebremariam, and M.M. Davis, *Herpes zoster-related hospitalizations and expenditures before and after introduction of the varicella vaccine in the United States*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008. **29**(12): p. 1157-63.
224. Rimland, D. and A. Moanna, *Increasing incidence of herpes zoster among Veterans*. Clin Infect Dis, 2010. **50**(7): p. 1000-5.
225. Nelson, M.R., H.C. Britt, and C.M. Harrison, *Evidence of increasing frequency of herpes zoster management in Australian general practice since the introduction of a varicella vaccine*. Med J Aust, 2010. **193**(2): p. 110-3.
226. Jardine, A., S.J. Conaty, and H. Vally, *Herpes zoster in Australia: evidence of increase in incidence in adults attributable to varicella immunization?* Epidemiol Infect, 2011. **139**(5): p. 658-65.
227. Ultsch, B., et al., *Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease*. BMC Infect Dis, 2011. **11**: p. 173.
228. Bloch, K.C. and J.G. Johnson, *Varicella zoster virus transmission in the vaccine era: unmasking the role of herpes zoster*. J Infect Dis, 2012. **205**(9): p. 1331-3.
229. Josephson, A. and M.E. Gombert, *Airborne transmission of nosocomial varicella from localized zoster*. J Infect Dis, 1988. **158**(1): p. 238-41.
230. Suzuki, K., et al., *Detection of aerosolized varicella-zoster virus DNA in patients with localized herpes zoster*. J Infect Dis, 2004. **189**(6): p. 1009-12.
231. Lopez, A.S., M.S. Kolasa, and J.F. Seward, *Status of school entry requirements for varicella vaccination and vaccination coverage 11 years after implementation of the varicella vaccination program*. J Infect Dis, 2008. **197** Suppl 2: p. S76-81.
232. Schmid, D.S. and A.O. Jumaan, *Impact of varicella vaccine on varicella-zoster virus dynamics*. Clin Microbiol Rev, 2010. **23**(1): p. 202-17.

233. Viner, K., et al., *Transmission of varicella zoster virus from individuals with herpes zoster or varicella in school and day care settings*. J Infect Dis, 2012. **205**(9): p. 1336-41.
234. Quinlivan, M.L., et al., *Effect of viral load on the outcome of herpes zoster*. J Clin Microbiol, 2007. **45**(12): p. 3909-14.
235. Quinlivan, M.L., et al., *Persistence of varicella-zoster virus viraemia in patients with herpes zoster*. J Clin Virol, 2011. **50**(2): p. 130-5.
236. Furuta, Y., et al., *Quantitation of varicella-zoster virus DNA in patients with Ramsay Hunt syndrome and zoster sine herpete*. J Clin Microbiol, 2001. **39**(8): p. 2856-9.
237. Nagel, M.A., et al., *Persistence of varicella zoster virus DNA in saliva after herpes zoster*. J Infect Dis, 2011. **204**(6): p. 820-4.
238. Quinlivan, M., et al., *Use of oral fluid to examine the molecular epidemiology of varicella zoster virus in the United Kingdom and continental Europe*. J Infect Dis, 2013. **207**(4): p. 588-93.
239. Arvin, A.M., C.M. Koropchak, and A.E. Wittek, *Immunologic evidence of reinfection with varicella-zoster virus*. J Infect Dis, 1983. **148**(2): p. 200-5.
240. Gershon, A.A., et al., *The protective effect of immunologic boosting against zoster: an analysis in leukemic children who were vaccinated against chickenpox*. J Infect Dis, 1996. **173**(2): p. 450-3.
241. Thomas, S.L., J.G. Wheeler, and A.J. Hall, *Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study*. Lancet, 2002. **360**(9334): p. 678-82.
242. Ljungman, P., et al., *Clinical and subclinical reactivations of varicella-zoster virus in immunocompromised patients*. J Infect Dis, 1986. **153**(5): p. 840-7.
243. Devlin, M.E., et al., *Peripheral blood mononuclear cells of the elderly contain varicella-zoster virus DNA*. J Infect Dis, 1992. **165**(4): p. 619-22.
244. Wilson, A., et al., *Subclinical varicella-zoster virus viremia, herpes zoster, and T lymphocyte immunity to varicella-zoster viral antigens after bone marrow transplantation*. J Infect Dis, 1992. **165**(1): p. 119-26.
245. Schunemann, S., C. Mainka, and M.H. Wolff, *Subclinical reactivation of varicella-zoster virus in immunocompromised and immunocompetent individuals*. Intervirology, 1998. **41**(2-3): p. 98-102.
246. Kimura, H., et al., *Comparison of quantitations of viral load in varicella and zoster*. J Clin Microbiol, 2000. **38**(6): p. 2447-9.
247. Mehta, S.K., et al., *Stress-induced subclinical reactivation of varicella zoster virus in astronauts*. J Med Virol, 2004. **72**(1): p. 174-9.
248. Cohrs, R.J., et al., *Asymptomatic reactivation and shed of infectious varicella zoster virus in astronauts*. J Med Virol, 2008. **80**(6): p. 1116-22.
249. Papaevangelou, V., et al., *Subclinical VZV reactivation in immunocompetent children hospitalized in the ICU associated with prolonged fever duration*. Clin Microbiol Infect, 2013. **19**(5): p. E245-51.
250. Brisson, M., et al., *Modeling the impact of one- and two-dose varicella vaccination on the epidemiology of varicella and zoster*. Vaccine, 2010. **28**(19): p. 3385-97.
251. Brisson, M., et al., *Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus*. Epidemiol Infect, 2000. **125**(3): p. 651-69.
252. Richter, E.R., et al., *Distribution of herpes simplex virus type 1 and varicella zoster virus in ganglia of the human head and neck*. J Infect Dis, 2009. **200**(12): p. 1901-6.
253. Vircell Microbiologists, *Performance studies for Herpes Simplex Elisa IgG/IgM(gG1 recombinant)*.

