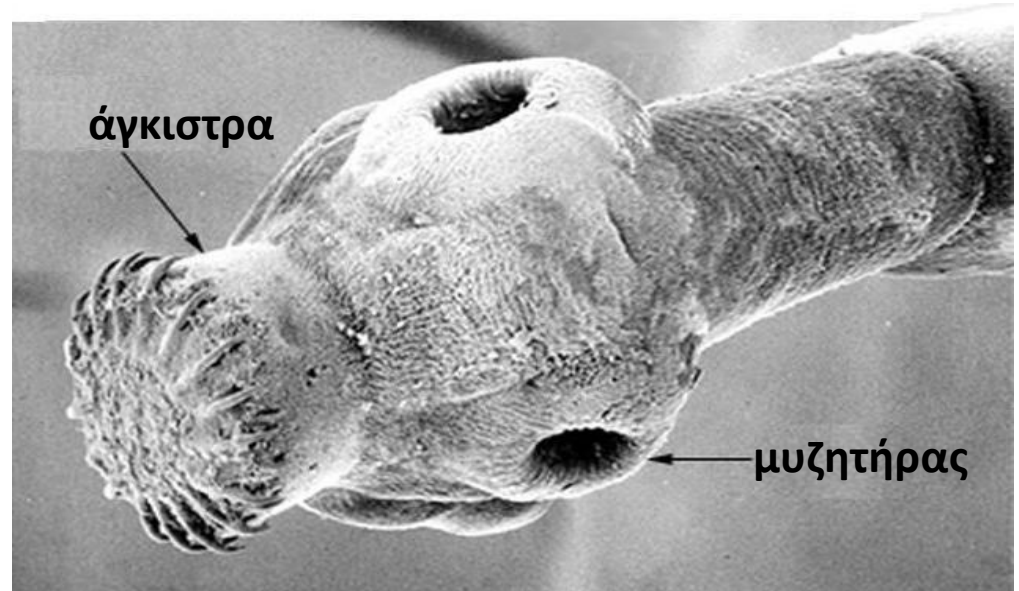
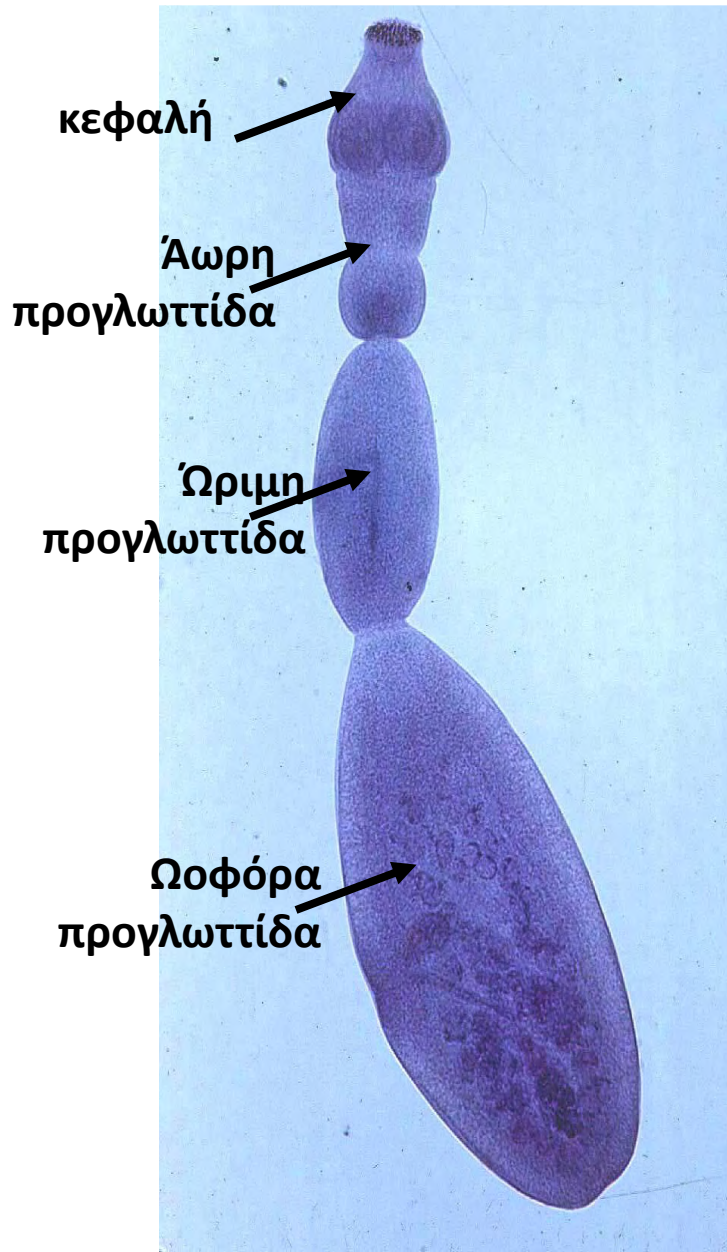


Ζωονόσοι: Μελλοντικές προκλήσεις Εχινοκοκκίαση

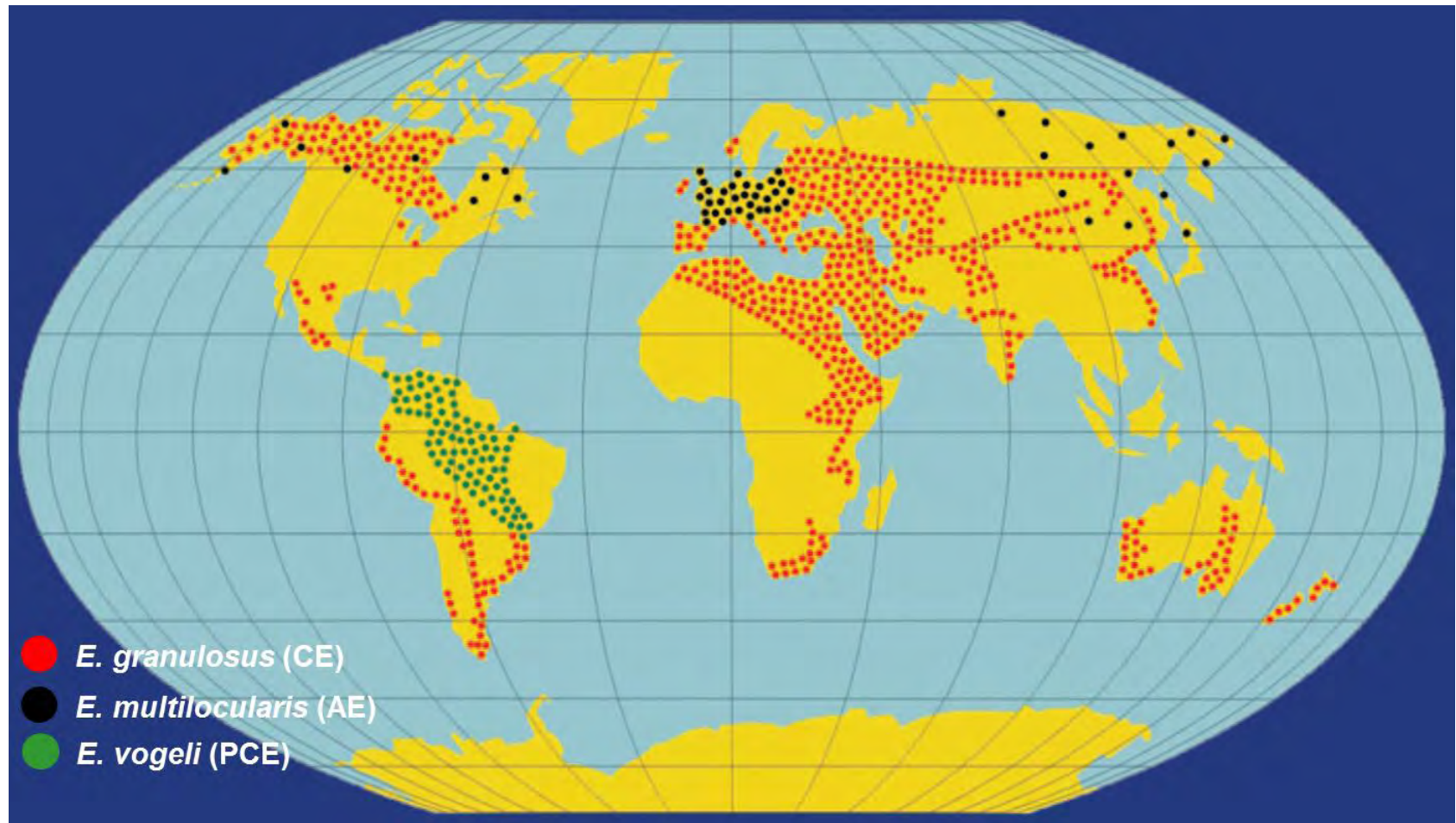
Ε. Βασσάλου, PharmD, MPH, PhD
Τομέας Παρασιτολογίας, Εντομολογίας
και Τροπικών Νόσων ΕΣΔΥ

Εχινόκοκκος



- Η μικρότερη πλατυέλμινθα υγειονομικής σημασίας
- μέγεθος 1 cm

Γεωγραφική κατανομή του *Echinococcus* sp



E. granulosus

Μονοκυστική εχινοκοκκίαση (υδατίδωση)

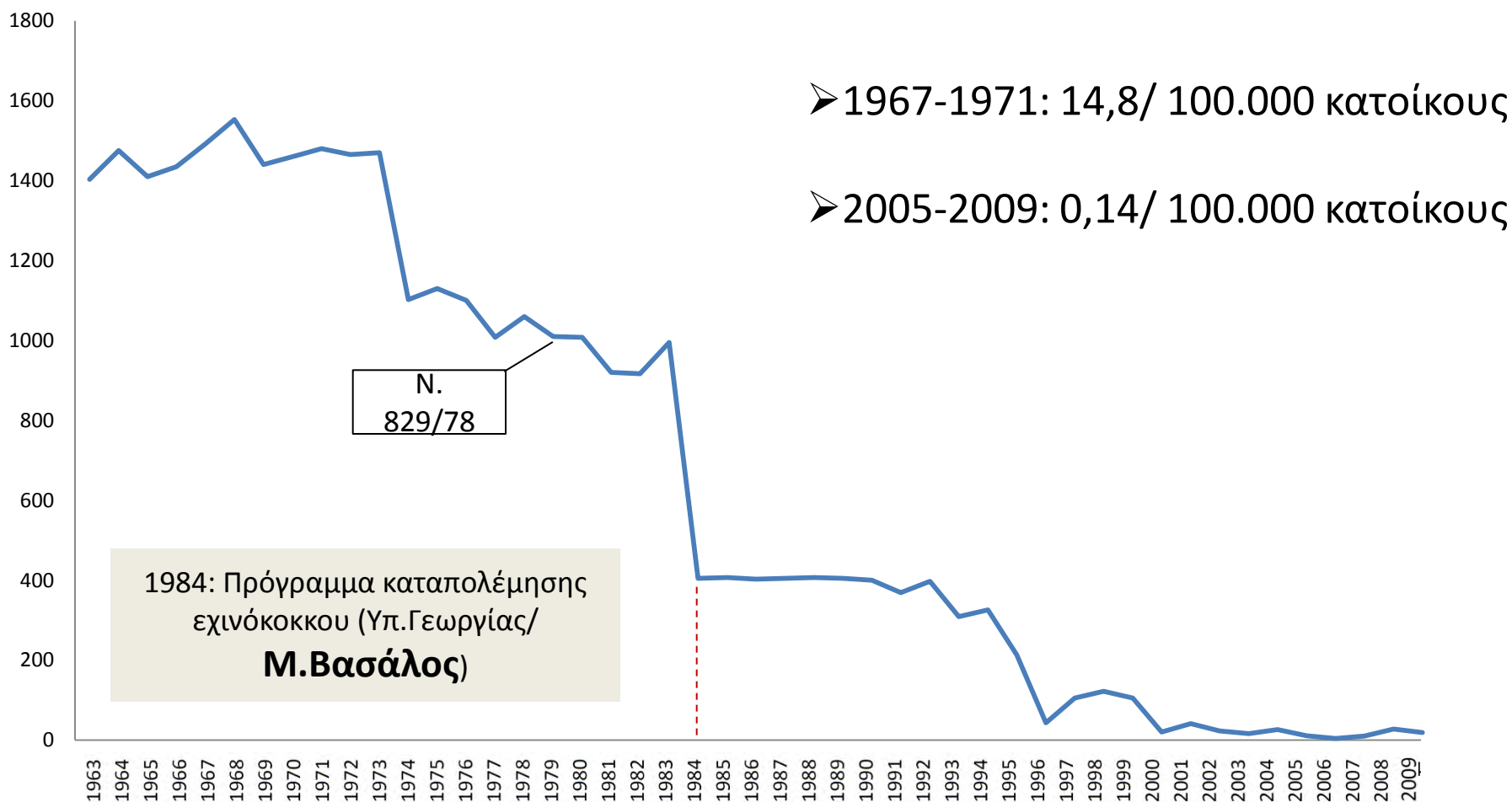
E. multilocularis

Πολύχωρη εχινοκοκκίαση

E. vogeli

Πολυκυστική εχινοκοκκίαση

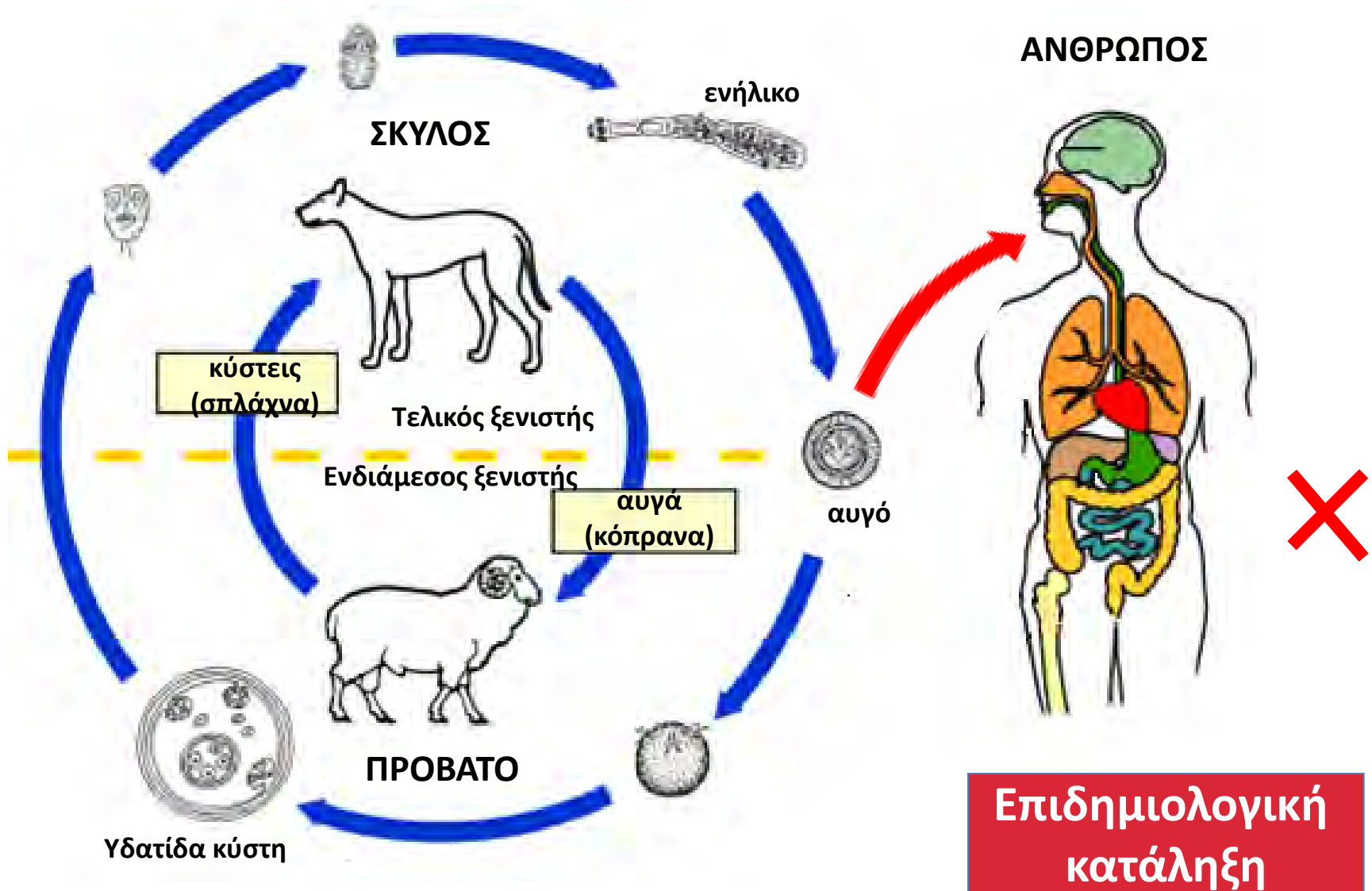
Κρούσματα υδατίδωσης στην Ελλάδα 1963-2009



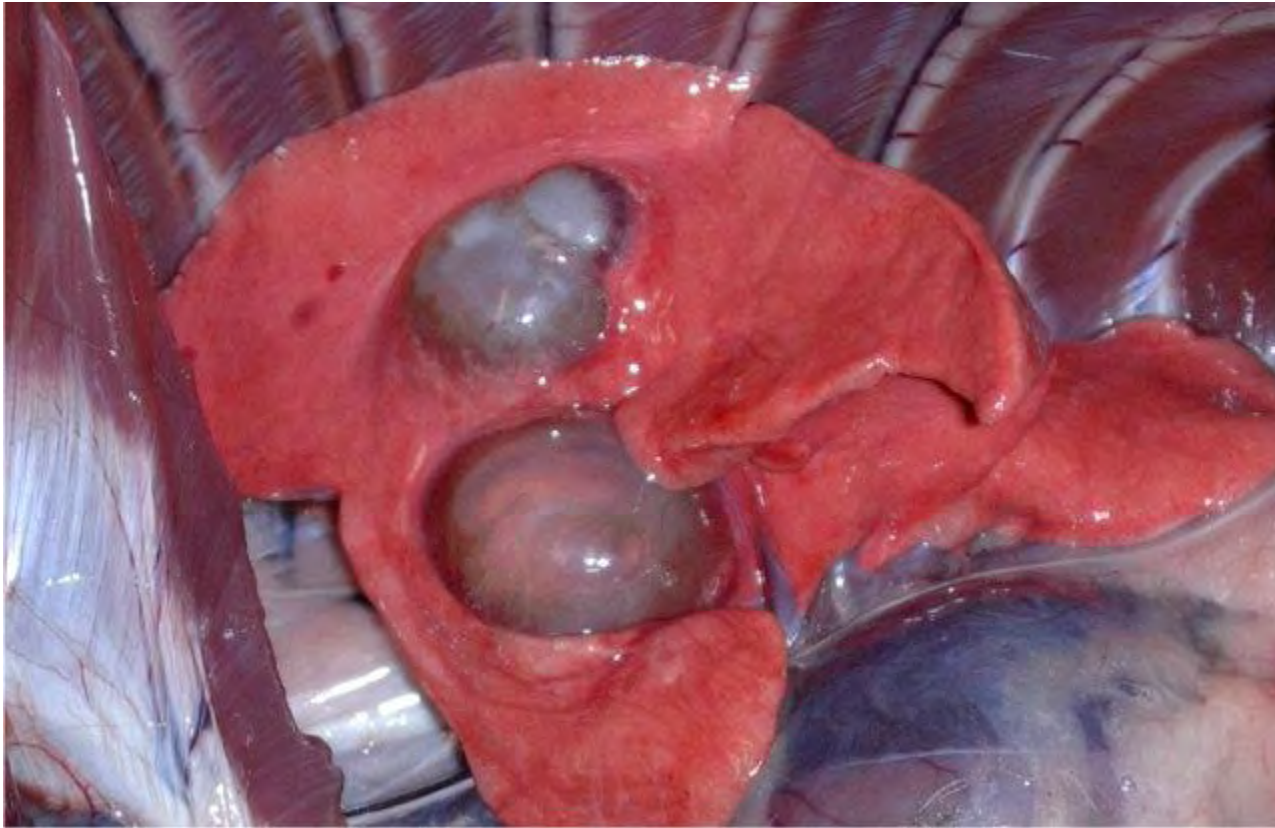
Echinococcus sp

Παράσιτο	Τελικός ξενιστής	Διάμεσος ξενιστής
<i>E. granulosus</i>	Σκύλοι και άλλα κυνιδή	Πρόβατα, αίγες, καμήλες, βουβάλια, χοίροι, καγκουρό και άλλα άγρια χορτοφάγα
<i>E. multilocularis</i>	Αλεπούδες, σκύλοι, άλλα κυνιδή και γάτες	Μικρά τρωκτικά
<i>E. vogeli</i>	Άγριοι σκύλοι (ντίγκο) και σκύλοι	Τρωκτικά
<i>E. oligarthrus</i>	Άγρια αιλουροειδή	Μικρά τρωκτικά

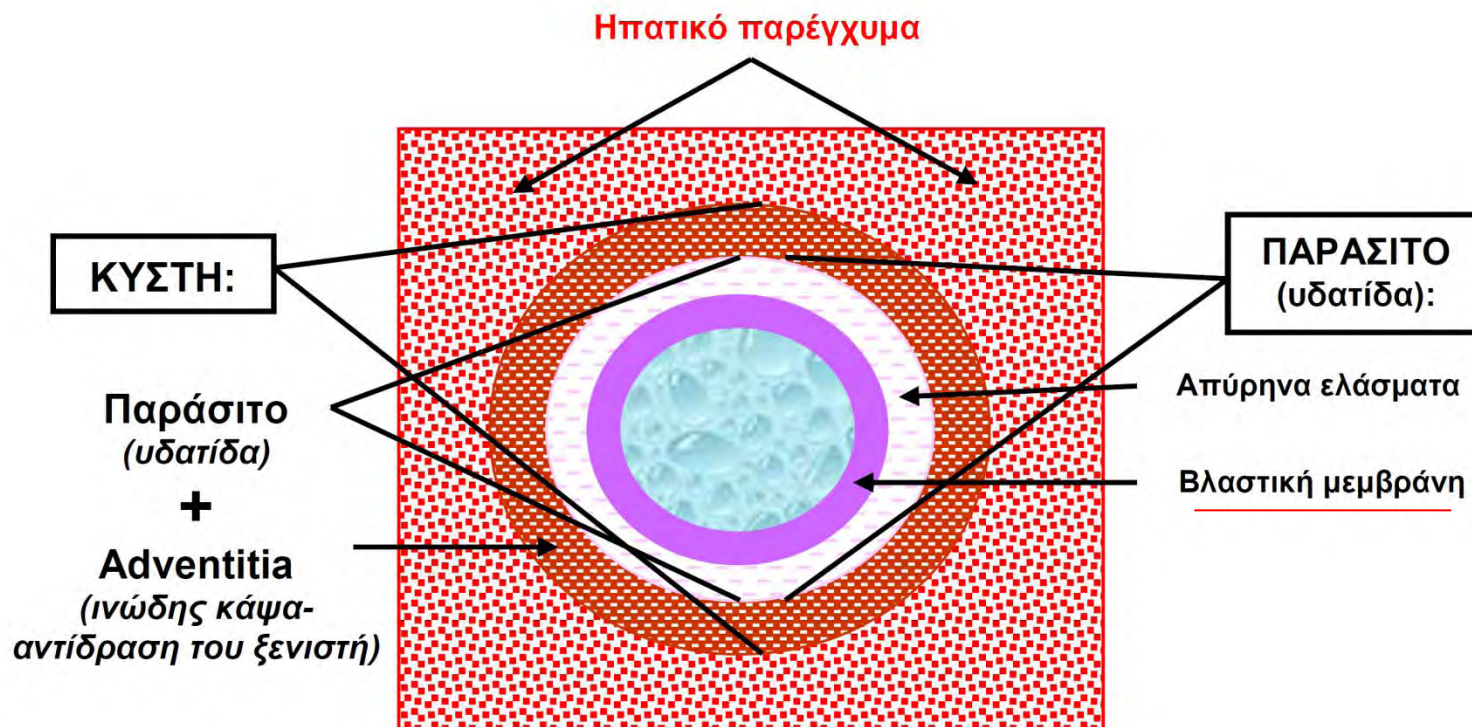
Βιολογικός κύκλος *E.granulosus*



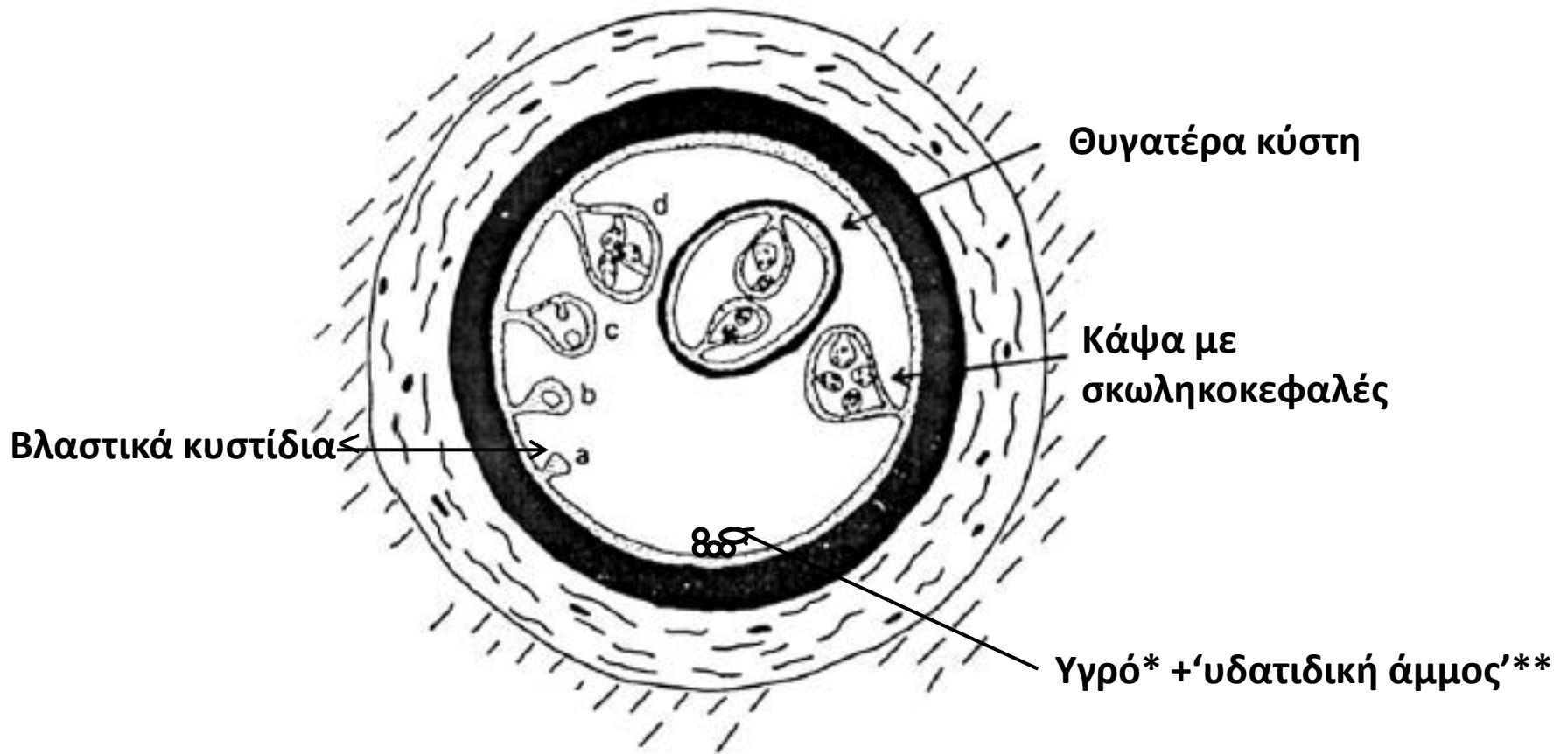
Μονόχωρη εχινοκόκκωση στον ενδιάμεσο ξενιστή



Υδατίδα κύστη στο ήπαρ



Υδατίδα κύστη



*υγρό της κύστης: άφθονα, διαυγές «ως εκ βράχου»- αυξημένη υδροστατική πίεση 100 mm Hg
** 'υδατιδική άμμος': ελεύθερες κεφαλές, αποκολλημένα βλαστικά κυστίδια και θυγατέρες κύστεις

Εντοπίσεις Υδατίδων κύστεων

Ήπαρ	52- 77% Το 85% αυτών στον δεξιό ηπατικό λοβό. Πολλαπλή ηπατική εντόπιση περιγράφεται σε ποσοστό 20-25% περίπου. Το μέγεθος κατ' έτος αυξάνει περί τα 2 – 3cm. Έχουν περιγραφεί ηπατικές κύστεις μεγέθους 50 cm και χωρητικότητας 16 lt.
------	---

Πνεύμονας	8,5- 44%
-----------	----------

Κοιλιακή κοιλότητα	8%
-----------------------	----

Νεφρά	7%
-------	----

ΚΝΣ	0,2- 2,4%
-----	-----------

Οστά	1- 2,5%
------	---------

Σπανιότερα: σπλήνας, χοληδόχος κύστη, θυρεοειδής, προστάτης, καρδιά, μάτι, επινεφρίδια, τράχηλος της μήτρας, σάλπιγγες, ωοθήκες, στήθος, πάγκρεας, υποδόριος ιστός.

Κλινική εικόνα

- Οι ασθενείς συνήθως είναι ασυμπτωματικοί (60%).
- Σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών που αντιμετωπίζεται θεραπευτικά η διάγνωση έγινε τυχαία στο πλαίσιο ελέγχου για άλλη αιτία.
- Η συμπτωματολογία οφείλεται κυρίως στην πίεση που ασκεί μια κύστη (>5cm) –είτε στο όργανο που αναπτύσσεται είτε στα γύρω όργανα – ή σε περίπτωση ρήξης της.

Κύρια συμπτώματα

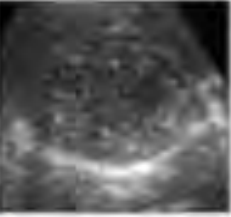
- Κοιλιακό άλγος (*αίσθημα βάρους στο ΔΕ υποχόνδριο*)
- Ψηλαφητή μάζα (60%)
- Ήκτερος -Χολαγγειΐτις -Παγκρεατίτις (*ρήξη στα χοληφόρα*) (5-25%)
- Εικόνα ηπατικής κίρρωσης
- Αναφυλακτικό shock (*το υγρό της κύστεως περιέχει υψηλής τοξικότητας αντιγόνα*)
- Πυρετός, Άσθμα, Κνησμός, Κνίδωση
- Υδατιδεμεσία

Παρακλινικές εξετάσεις

- Απεικονιστικές τεχνικές (Υ/Η, CT, MRI): ανιχνεύουν τις κύστεις.
- Ορολογικές εξετάσεις: επιβεβαιώνουν τη διάγνωση.

Υ/Η

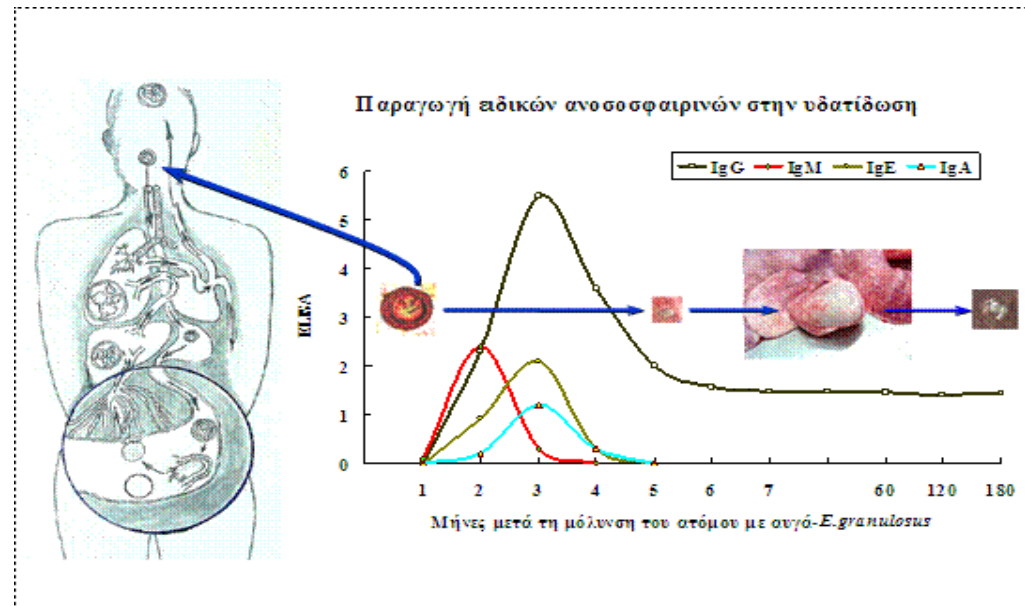
Ορισμός του Π.Ο.Υ. (τύποι υδατίδων κύστεων)

CE1	Μονόχωρη κυστική αλλοίωση με μη ηχογενές ομοιόμορφο περιεχόμενο. Ενίοτε μπορεί να υπάρχει ηχογενές περιεχόμενο λόγω της ύπαρξης υδατιδικής άμμου που δίνει τη μορφή <u>χιονονιφάδων</u> .	Ενεργή	 
CE2	Κυστική αλλοίωση με εσωτερικά διαφραγμάτια που δίνουν την εικόνα τροχού. Οι θυγατέρες κύστες έχουν την εικόνα <u>ροσέτας</u> ή <u>μελικυρήθρας</u> .		
CE3	Μονόχωρη κυστική αλλοίωση που μπορεί να περιέχει θυγατέρες κύστες. Μη ηχογενές περιεχόμενο με αποκόλληση της αναπαραγωγικής μεμβράνης από το κυστικό τοίχωμα και εμφάνιση της να επιπλέει σε <u>γούφασα</u> μέσα στην κυστική αλλοίωση. CE3a Μεταβατικό στάδιο: η κύστη έχει αρχίσει να εκφυλίζεται αλλά μπορεί να έχει θυγατέρες κύστες. CE3b	Μεταβατική	  
CE4	Ετερογενές υποηχογενές ή υπερηχογενές εκφυλισμένο περιεχόμενο. Δεν υπάρχουν θυγατέρες κύστες. Είναι δυνατό να έχει τη μορφή <u>κουβαριού</u> , που είναι ενδεικτική της ύπαρξης εκφυλισμένων μεμβρανών.	Μη ενεργή	  
CE5	Κύστες που χαρακτηρίζονται από παχύ ασβεστοποιημένο τοίχωμα. Ο βαθμός ασβεστοποίησης μπορεί να ποικίλει. Δεν υπάρχουν θυγατέρες κύστες.		

Οροδιαγνωστική

- Συνήθως χρησιμοποιούνται η IHA και η ELISA που είναι πολύ ευαίσθητες αλλά όχι τόσο ειδικές. **Επιβεβαιωτική η Western blot.**
- **Αργή πτώση του τίτλου μετά τη θεραπεία**
- Είναι επίσης πιθανό ένα ποσοστό 10% της ηπατικής υδατίδωσης και 40% της πνευμονικής να μην αναπτύσσει αντισώματα. Το ίδιο μπορεί να συμβεί σε αποτιτανωμένη κύστη.

- Ηωσινοφιλία παρατηρείται μόνο στο 10-30% όλων των περιπτώσεων
- Λευκοκυττάρωση/Επηρεασμός του βιοχημικού ελέγχου του ήπατος (επιπεπλεγμένα περιστατικά)/ αύξηση χολερυθρίνης



Θεραπεία

Στάδιο/ τύπος υδατίδων κύστεων *		Προτεινόμενη αγωγή	
Ενεργή	CE1	< 5 cm	ABZ μόνο
		> 5 cm	PAIR + ABZ
	CE2	PEvac/MoCat/Χειρουργική εξαίρεση+ ABZ	
Μεταβατική	CE3a	< 5 cm	ABZ μόνο
		> 5 cm	PAIR + ABZ
	CE3b	PEvac/MoCat/Χειρουργική εξαίρεση+ ABZ	
Μη ενεργή (CE4/CE5)		Όχι θεραπεία: παρακολούθηση (<i>Watch & wait</i>)	

*ταξινόμηση Π.Ο.Υ.

- PAIR : puncture, aspiration, injection, and reaspiration (Διαδερμική αναρρόφηση, έγχυση, επαναρρόφηση)
- PEvac : Percutaneous evacuation, MoCaT : modified catheterization technique (υδατιδεκτομή)
- Χειρουργική εξαίρεση: κυστεκτομή + καψεκτομή
- ABZ : αλβενδαζόλη

Φαρμακευτική αγωγή

- ABZ: αλβενδαζόλη 15 mg /kg ημερησίως σε σχήματα 4 εβδομάδων με 2 εβδομάδων ενδιάμεση διακοπή (Το ελάχιστο 3 σχήματα, το μέγιστο 6)
- PZQ: πραζικουαντέλη 40 mg/kg την εβδομάδα

- Προφυλακτικά πριν από PAIR
- Προφυλακτικά 4 ημέρες πριν από χειρουργική επέμβαση και για 3 μήνες μετά
- Είναι πιο αποτελεσματική σε μικρές κύστεις (<5 cm) με λεπτό τοίχωμα και σε νεαρής ηλικίας ασθενείς
- Ασθενείς που δεν δύνανται να χειρουργηθούν
- Πολλαπλές κύστεις σε διαφορετικά ηπατικά τμήματα
- Υποτροπή μετά από χειρουργική επέμβαση

Μελλοντικές προκλήσεις

- Έλλειψη απόλυτα αξιόπιστων διαγνωστικών προσεγγίσεων
- Αναποτελεσματικότητα των διαθέσιμα σήμερα φαρμάκων
- Δυσκολία στην κατάρτιση προγραμμάτων καταπολέμησης της νόσου
- *E.granulosus*: ο άγνωστος ;

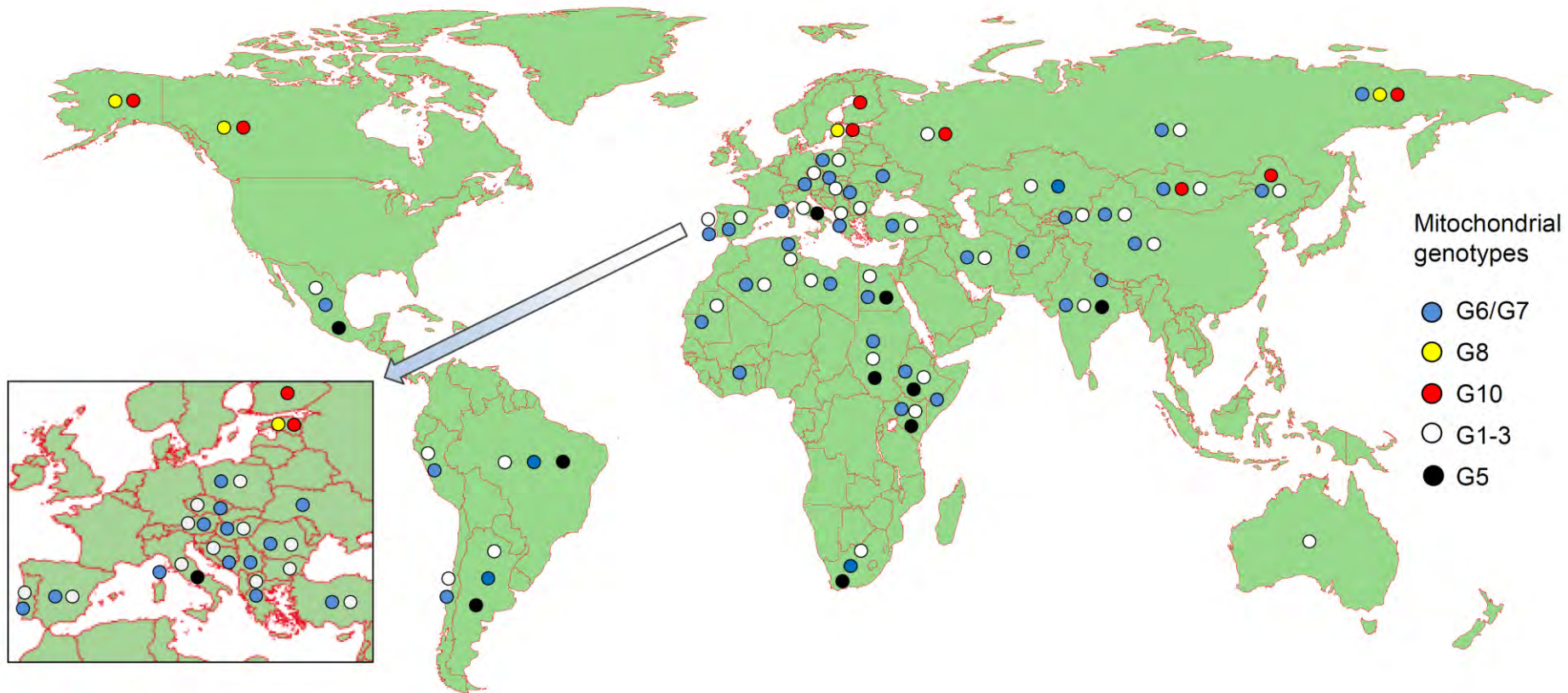
multidisciplinary approach

Μοριακή επιδημιολογία του *E.granulosus*

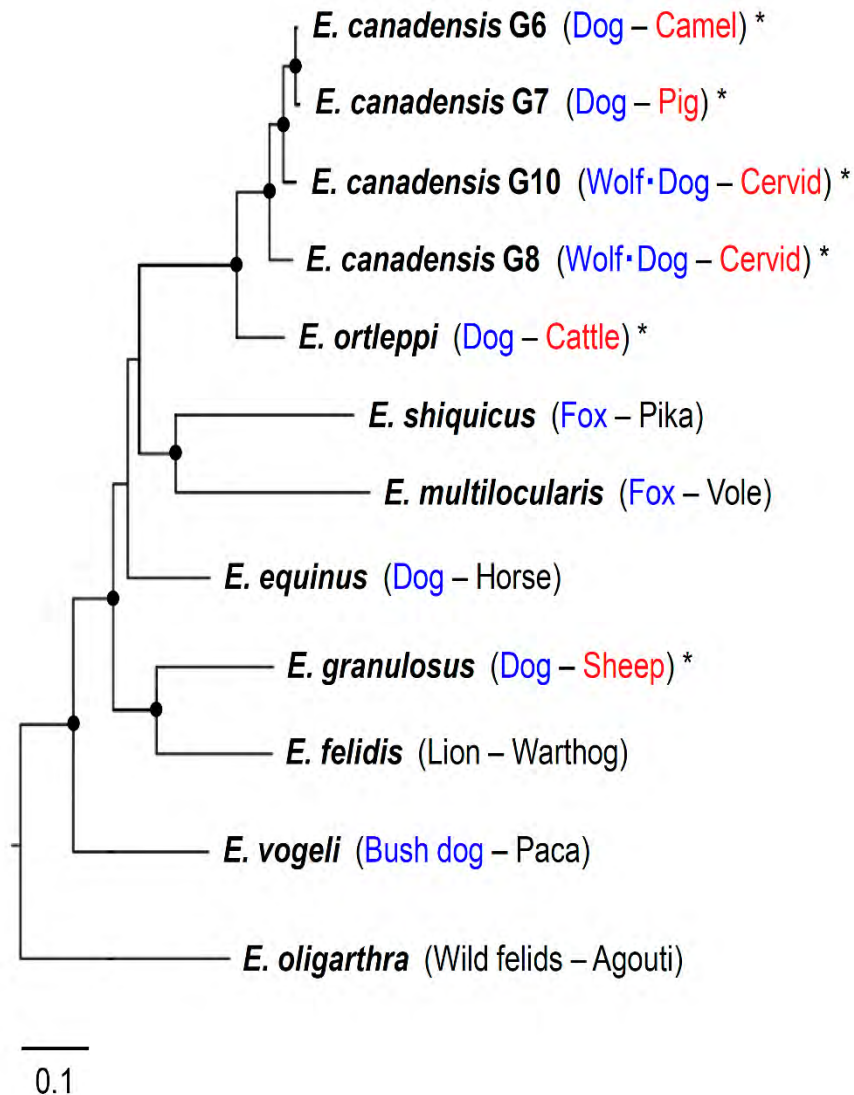
βάσει μιτοχονδριακού RNA

E.granulosus sensu lato { *E.granulosus sensu stricto* (G1,G2 και G3)
E.equinus (G4)
E.ortleppi (G5)
E.canadensis (G6,G7, G8 και G10)
E.felidis

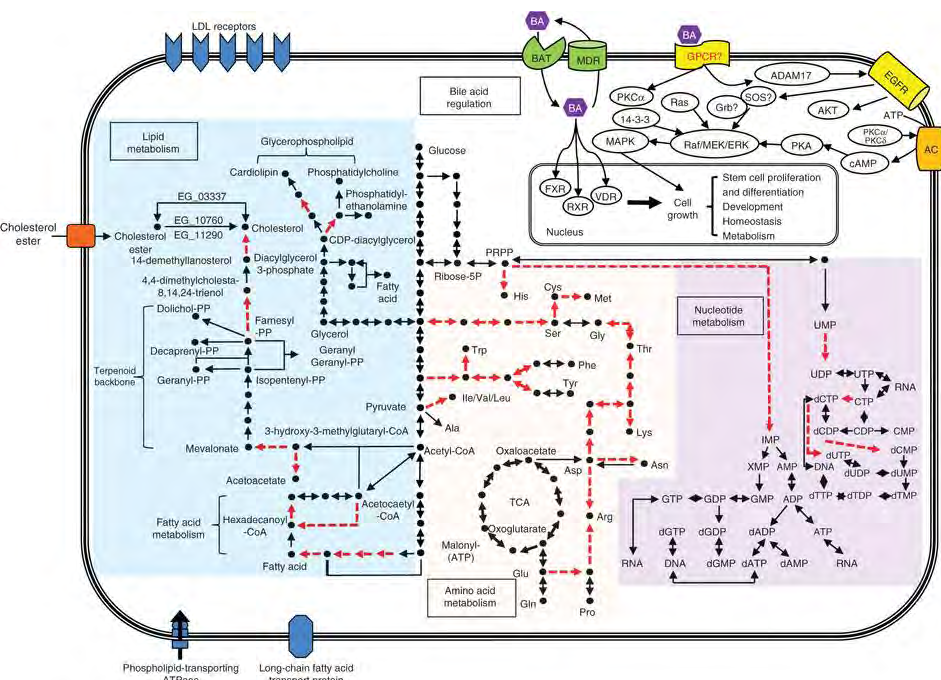
Γεωγραφική κατανομή των γονοτύπων του *E.granulosus* s.l.



E. granulosus s.s
E. canadensis
 Διαφορετικά είδη;;

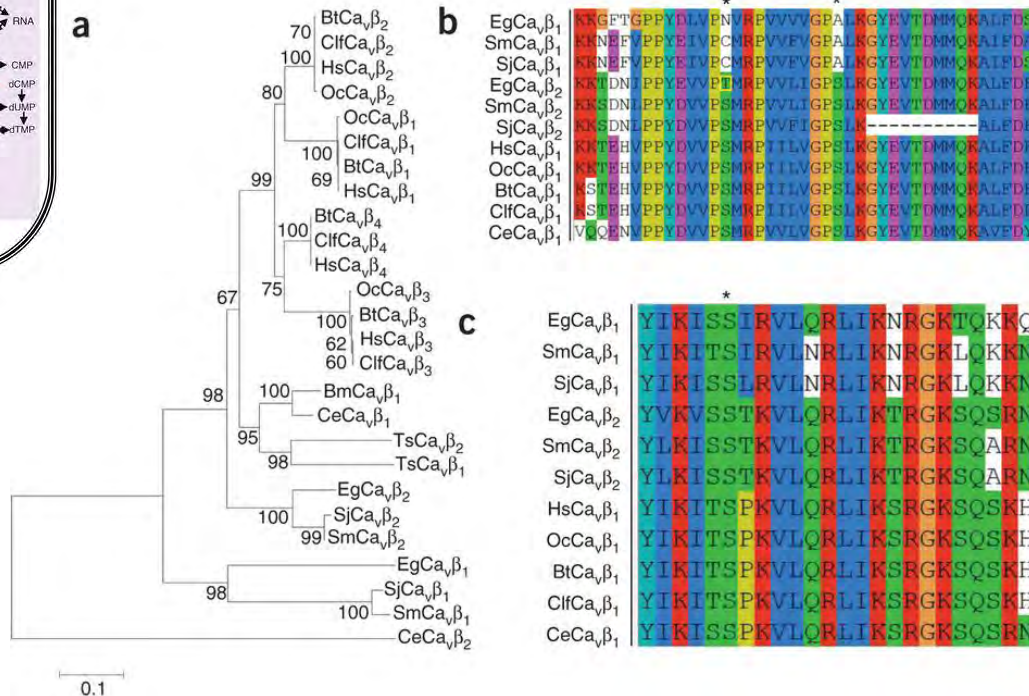


Το γονιδίωμα του *E.granulosus*



Πλατφόρμα για γνώση

- Βιολογία
- Φυσιολογία
- Μηχανισμοί παθογένειας



Proteomics

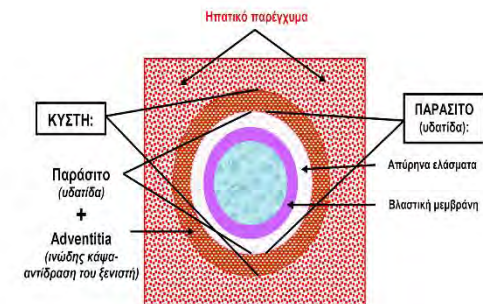
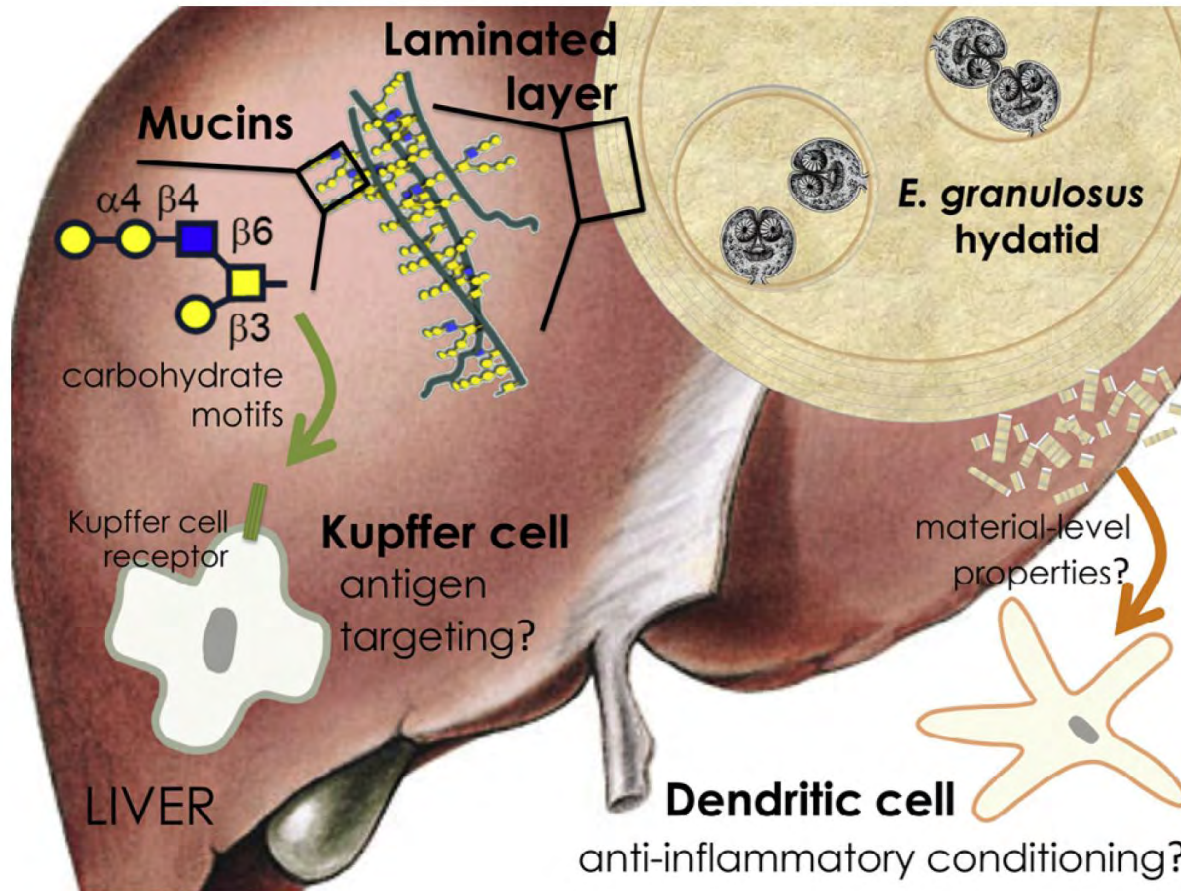
Διαφυγή ανοσιακού συστήματος

Πρωτεΐνες υδατίδας κύστης: 1/3 παρασιτικής προέλευσης
2/3 από τον ξενιστή

Ο *E.granulosus* απορροφά τις πρωτεΐνες του ξενιστή διαμέσου της εξωτερικής μεμβράνης

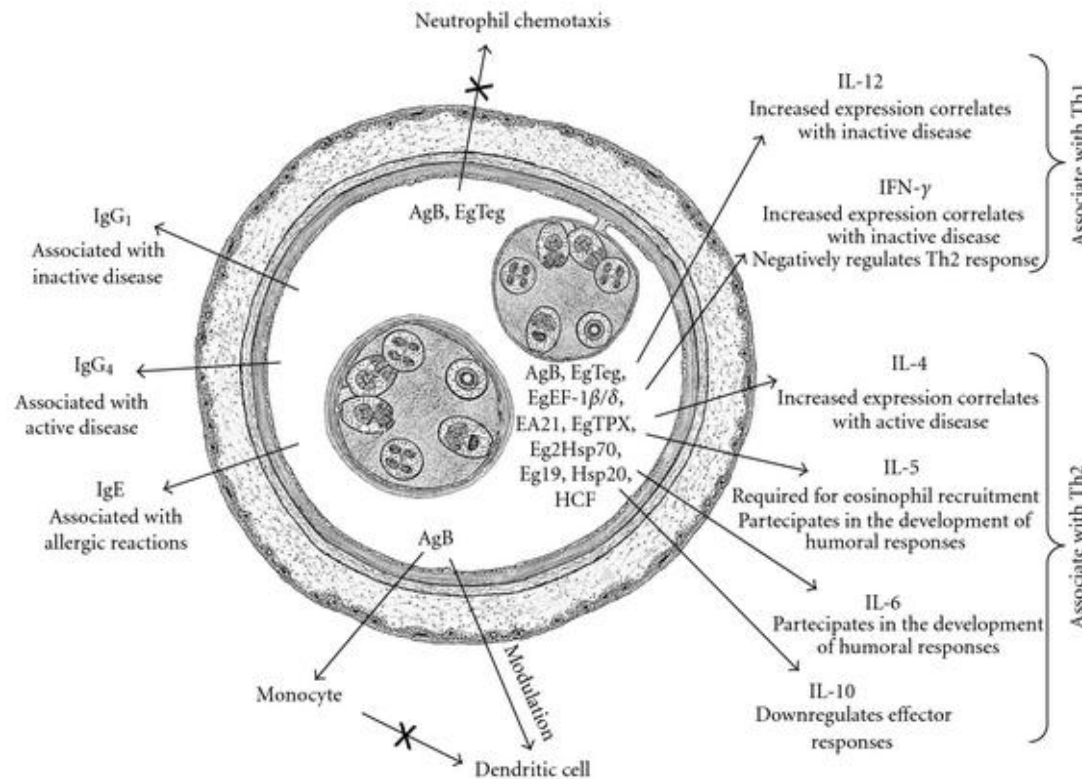
Στιβάδα απύρηνων ελασμάτων (Laminated layer)

Κομβικό στοιχείο της αλληλεπίδρασης παρασίτου – ξενιστή στο στάδιο της υδατίδας κύστης



Ανοσιακή απάντηση του ξενιστή

AgB



- Ανοσορυθμιστές προερχόμενοι από τον *E. granulosus* και οι κύριες κυτταροκίνες του ξενιστή που ρυθμίζουν την απόκριση :Οι AgB, EgTeg και EgEF-1 β / δ προάγουν ενεργοποίηση Th2, οι EA21, Eg2HSP70, Eg19, and EgTPx ταυτόχρονη Th1/Th2 .

Siracusano A et al. Host-Parasite Relationship in Cystic Echinococcosis: An Evolving Story. Clin Dev Immunol. 2012;2012:639362.

HERACLES

(Human cystic Echinococcosis ReseArch in CentraL and Eastern Societies)

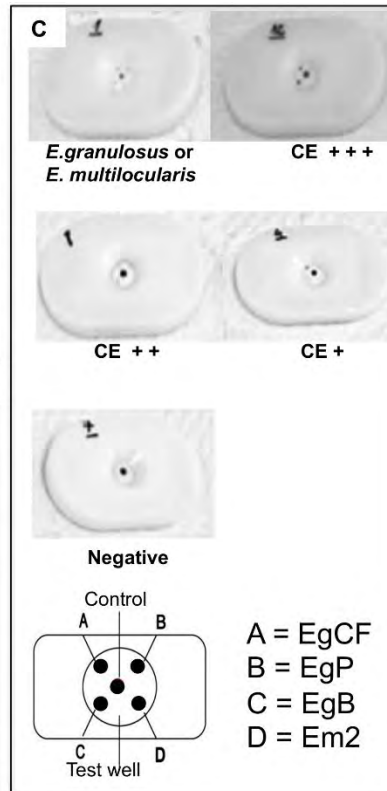
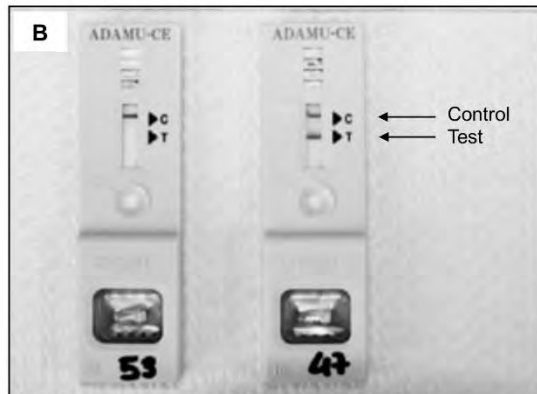
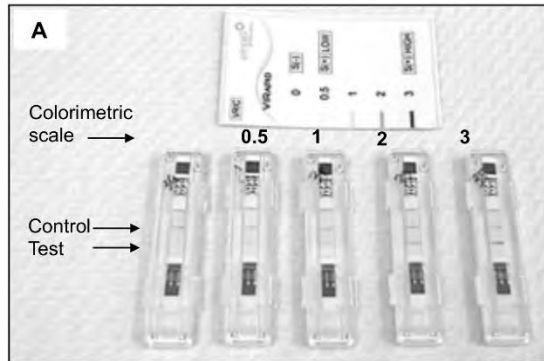
A. Τράπεζες δεδομένων:

- Κλινικά δεδομένα:
 - European Register of Cystic Echinococcosis ERCE (RIEC: the Italian registry of cystic echinococcosis)
 - CYSTRACK database
- Βιοτράπεζα δειγμάτων
 - EchinoBiobank

B. Δοκιμή 6 ανασυνδυασμένων αντιγόνων (RecEgAgB1, RecEgAgB2, RecEgAg5, RecEgAgMDH, RecEgAgCaBP και RecEgAgAFFP) για την **διάγνωση** και το **follow-up**.

Νέα διαγνωστικά εργαλεία

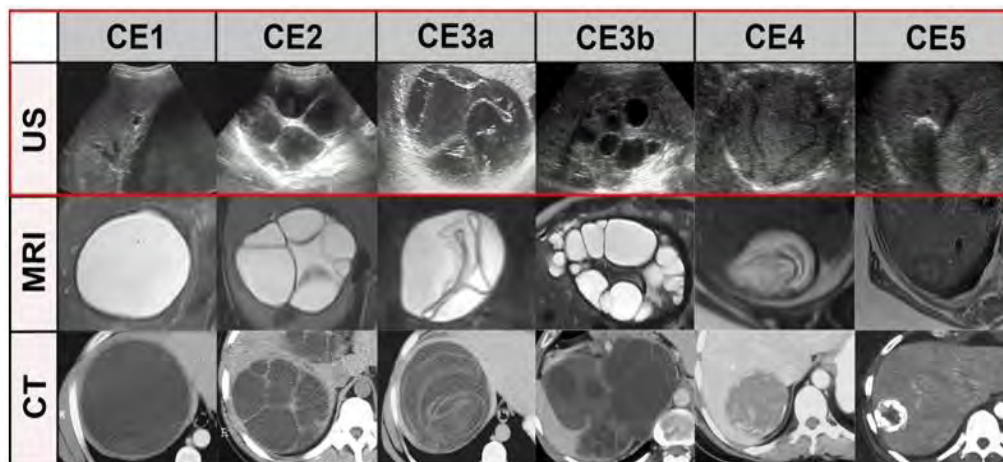
- Ανοσοχρωματογραφία



2B2t ανασυνδυασμένο αντιγόνο

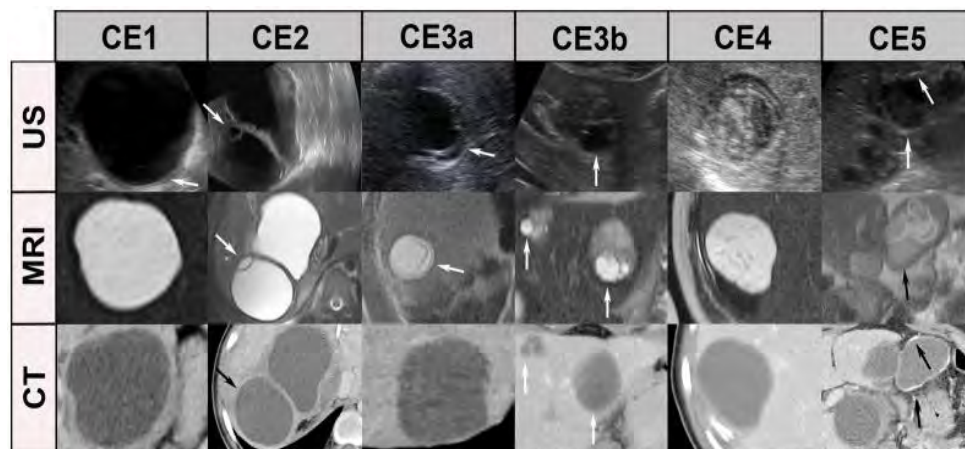
Υ/Η ακρογωνιαίος λίθος

Διάγνωση
Σταδιοποίηση
Follow-up



MRI vs CT

☐ Καλύτερη απεικόνιση των σταδίων CE1 έως CE4



MRI vs US

☐ Προβληματική η απεικόνιση των σταδίων CE4 και CE5

CT vs US

☐ Προβληματική η απεικόνιση των σταδίων CE1 έως CE4

CT vs MRI

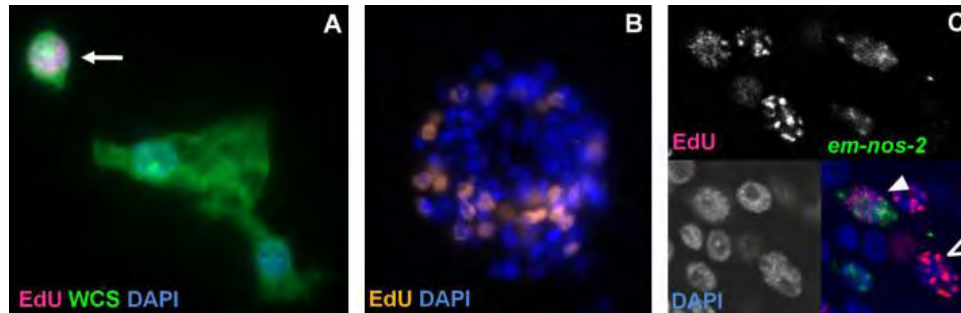
☐ Δεν επιτυγχάνεται η απεικόνιση των σταδίων CE2 έως CE4

Νέες τεχνικές

- Καταστροφή των υδατίδων κύστεων με υψηλής συχνότητας υπέρηχους (HIFU)
- Τεχνική 'frozen seal': το υγρό της κύστης παγώνει και απομακρύνεται σε συμπαγή μορφή, χωρίς το κίνδυνο εξάπλωσης
- VATs (Video assisted thoracic surgery)

Genomics και φάρμακα

- Η ανάλυση του τρανσκριπτώματος στα διάφορα στάδια του βιολογικού κύκλου του *E. granulosus* (στόχοι για νέα φάρμακα)



Εχινοκοκκικά κύτταρα αναπαραγωγικής βλαστικής στοιβάδας

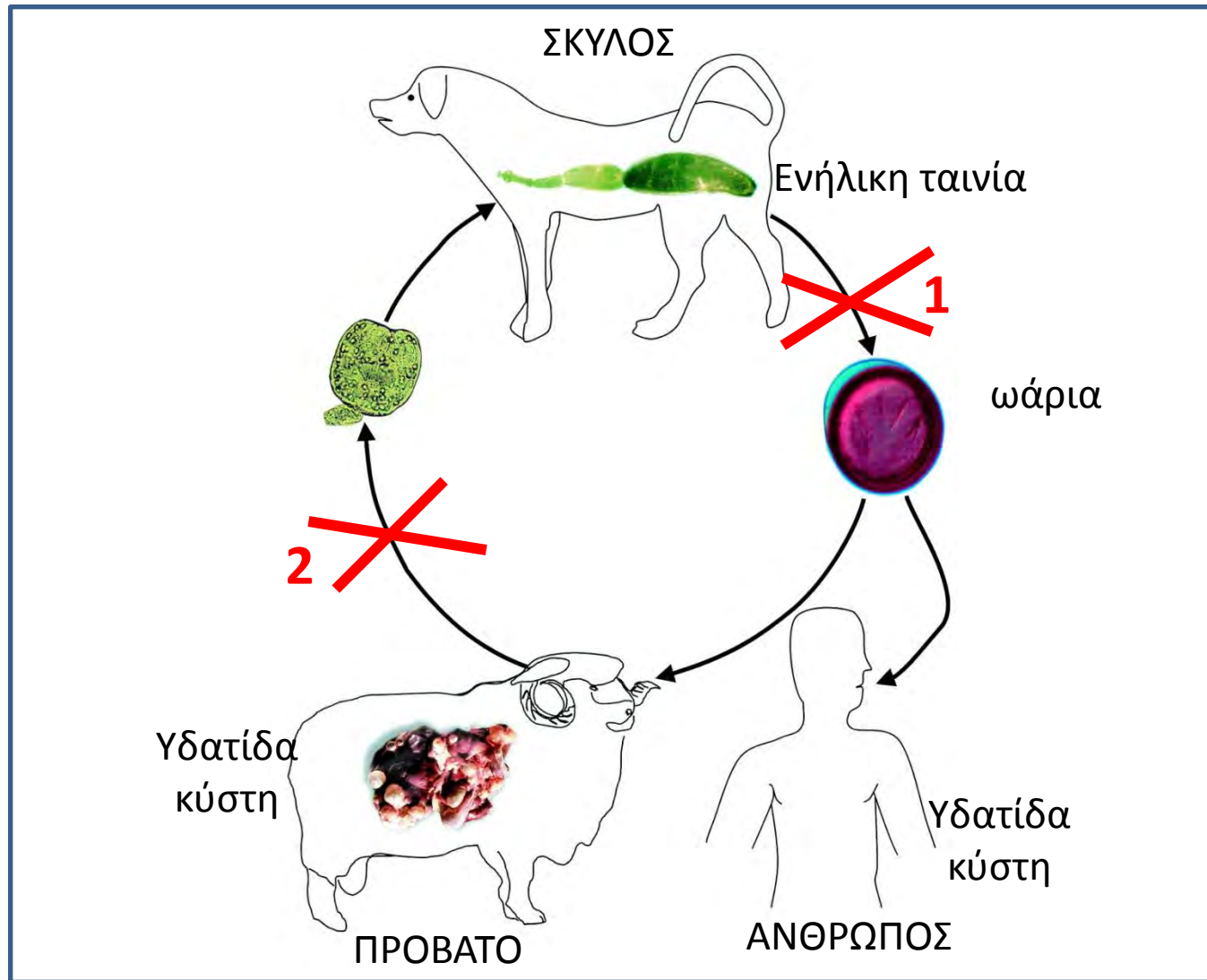
- Το γονίδιο *tub2* στα βλαστικά κύτταρα της αναπαραγωγικής στοιβάδας εκφράζει ένα ανθεκτικό ισόμορφο της β-τομπουλίνης: (αντοχή στις βενζιμιδαζόλες)

Malaria- box

Schistosoma

Echinococcus?

Πρόγραμμα καταπολέμησης



Προγράμματα καταπολέμησης (*Neglected disease*)

- Έλεγχος των σκύλων για εχινόκοκκο με coproELISA
- **Screening του πληθυσμού υπερηχογραφικά***
- Προσδιορισμός του ποσοστού παρασιτισμού σε πρόβατα/ βοοειδή (σφαγεία)
- Ανθελμινθική αγωγή των σκύλων (πραζικουαντέλη 5mg/kg p.o. κάθε 30 ημέρες)

* **Focused assessment with sonography for echinococcosis (FASE) training course: impact in Río Negro Province, Argentina**

Εμβόλια

- Ανασυνδυασμένο αντιγόνο (EG95) από το στάδιο της ογκόσφαιρας προφυλάσσουν από την μόλυνση μέσω κατάποσης ωαρίων – διάμεσοι ξενιστές
Εφαρμόζεται σε ευρεία κλίμακα στα πρόβατα στη Χιλή
- Διαλυτές πρωτεΐνες από πρωτοσκώληκα (PSC) και ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες (EgM) που εκφράζονται από την ενήλικη έλμινθα (MAWs) σταματούν την παραγωγή ή καθυστερούν την ωρίμανση των ωαρίων – τελικός ξενιστής

Εμβολιασμός των προβάτων



On track for 2020?

Towards the WHO roadmap's targets for neglected tropical diseases –

Echinococcosis control

Ευχαριστώ

