

**ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΤΟΜΕΑΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΩΝ ΖΩΩΝ

**ΛΟΙΜΩΔΕΣ ΕΚΘΥΜΑ ΠΡΟΒΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΙΓΩΝ
ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**

**ΣΤΑΜΠΟΥΛΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ
ΚΤΗΝΙΑΤΡΟΣ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ
2009**

Σταμπουλής Δημήτριος

Α.Π.Θ.

Λοιμώδες έκθυμα προβάτων και αιγών:
Νεότερα δεδομένα

« Η έγκριση της παρούσας διπλωματικής μεταπτυχιακής εργασίας από την Κτηνιατρική σχολή του Α.Π.Θ. δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα». (Ν.5343/1932, άρθρο 202, παρ. 2)

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

- **Ν. Γιαδίνης**, Λέκτορας: Επιβλέπων
- **Μ. Παπαναστασοπούλου**, Επίκουρη Καθηγήτρια: Μέλος
- **Σ. Κρήτας**, Επίκουρος Καθηγητής: Μέλος

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας αισθάνομαι την ανάγκη και την υποχρέωση να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στους ανθρώπους, χωρίς τη βοήθεια των οποίων, θα ήταν αδύνατο να καταφέρω το στόχο μου.

Έτσι λοιπόν ευχαριστώ θερμά τον επιβλέπων καθηγητή μου κ. Ν. Γιαδίνη, Λέκτορα της Κτηνιατρικής σχολής του Α.Π.Θ., καθώς και τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής κ. Μ. Παπαναστασοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια της Κτηνιατρικής σχολής του Α.Π.Θ. και κ. Σ. Κρήτα, Επίκουρο Καθηγητή της Κτηνιατρικής σχολής του Α.Π.Θ., με τη συμπαράσταση και την καλή συνεργασία των οποίων μπόρεσα και ολοκλήρωσα τη συγκεκριμένη εργασία.

Τον κ. Β. Ψύχα, Αναπληρωτή Καθηγητή της Κτηνιατρικής σχολής του Α.Π.Θ., για τις πολύτιμες συμβουλές του και ιδιαίτερα σε θέματα παθολογοανατομίας.

Όλους τους καθηγητές-μέλη της συντονιστικής επιτροπής του συγκεκριμένου Μεταπτυχιακού Προγράμματος για την καλή συνεργασία και την προθυμία τους.

Την οικογένειά μου για την ηθική της συμπαράσταση.

Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην αρραβωνιαστικιά μου Ελένη Γκάνα, που από την αρχή με ενθάρρυνε και με βοήθησε ουσιαστικά σε αυτή μου την προσπάθεια.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|-------------------|---|
| Ευχαριστίες | 4 |
| Περιεχόμενα | 5 |

ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

| | |
|-------------------|---|
| 1.1. Ορισμός..... | 6 |
|-------------------|---|

| | |
|---------------------------|---|
| 1.2. Έκταση- Σημασία..... | 7 |
|---------------------------|---|

| | |
|--------------------|---|
| 2. Αιτιολογία..... | 8 |
|--------------------|---|

| | |
|--------------------|----|
| 3. Παθογένεια..... | 12 |
|--------------------|----|

| | |
|-------------------------------|----|
| 4. Ανοσολογική αντίδραση..... | 20 |
|-------------------------------|----|

| | |
|---|----|
| 5. Συμπτώματα-Παθολογοανατομικά ευρήματα..... | 27 |
|---|----|

| | |
|------------------------------------|----|
| 6. Επιδημιολογία και Μετάδοση..... | 38 |
|------------------------------------|----|

| | |
|------------------|----|
| 7. Διάγνωση..... | 43 |
|------------------|----|

| | |
|--------------------------|----|
| 8. Θεραπεία-Πρόληψη..... | 48 |
|--------------------------|----|

| | |
|-----------------------------------|----|
| 9. Σχέση με τη Δημόσια Υγεία..... | 62 |
|-----------------------------------|----|

| | |
|----------------|----|
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 66 |
|----------------|----|

| | |
|----------------|----|
| ABSTRACT | 67 |
|----------------|----|

| | |
|-------------------|----|
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... | 68 |
|-------------------|----|

ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

1.1. Ορισμός

Το λοιμώδες έκθυμα είναι ιογενούς αιτιολογίας νόσος των προβάτων και των αιγών, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία βλατίδων, φλυκταινών και εφελκίδων στο δέρμα των χειλιών, του ακρορινίου, του μαστού, της βουβωνικής χώρας, της στεφάνης των χηλών και του μεσοδακτυλίου διαστήματος, καθώς και στο βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις εμφανίζονται νεκρωτικές αλλοιώσεις στη στοματική κοιλότητα, οι οποίες πιθανό να επεκταθούν και στον οισοφάγο. Η νόσος είναι συχνότερη στα νεογέννητα και στα απογαλακτισμένα ζώα, ωστόσο, μπορεί να προσβληθούν και μεγαλύτερα σε ηλικία πρόβατα και αίγες, με εντόπιση των αλλοιώσεων κυρίως στο μαστό. Ο άνθρωπος είναι επίσης ευαίσθητος στη μόλυνση μέσω της επαφής του με τα μολυσμένα ζώα ή μέσω εντόμων, τα οποία λειτουργούν ως φορείς μετάδοσης του ιού.

1.2. Έκταση και σημασία

Το λοιμώδες έκθυμα είναι μεταδοτική νόσος με παγκόσμια εξάπλωση, ενώ αποτελεί και ζωοανθρωπονόσο, που προσβάλλει κατηγορίες του πληθυσμού, όπως τους κτηνοτρόφους, τους κτηνιάτρους και όλους όσους σχετίζονται με εκτροφές μικρών μηρυκαστικών. Αναφέρεται ως η κύρια επαγγελματική ζωοανθρωπονόσος στη Μεγάλη Βρετανία (1) και χιλιάδες περιστατικά της νόσου ανακοινώνονται ετησίως σε Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία (2).

2. Αιτιολογία

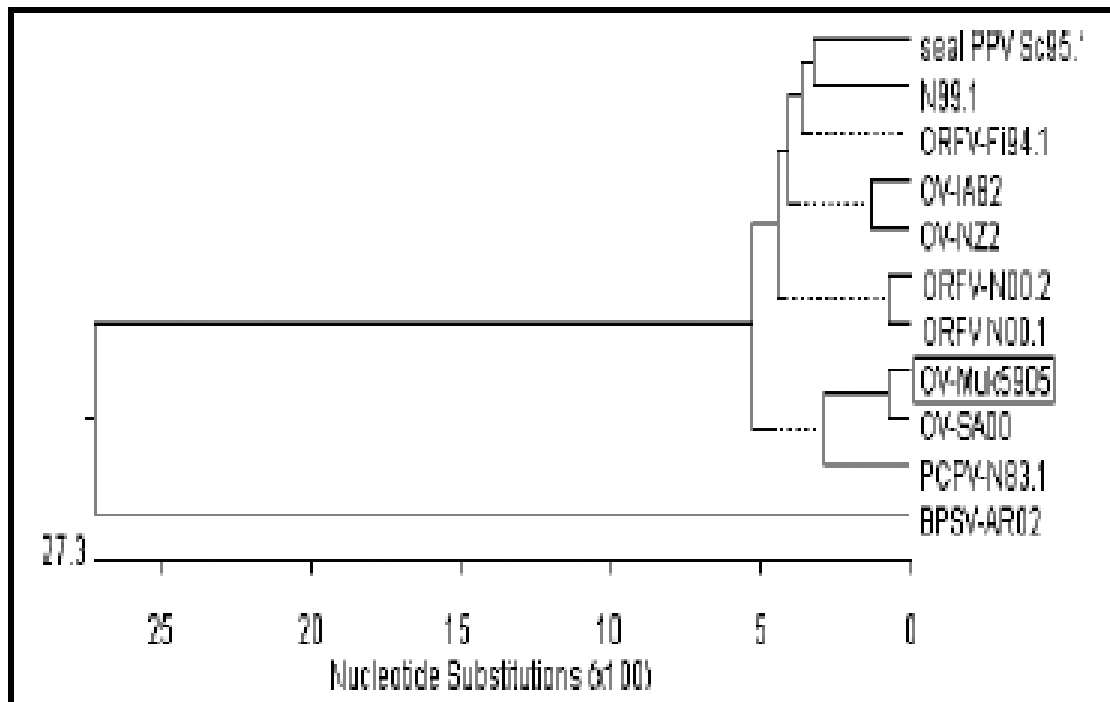
Η νόσος οφείλεται σε ιό του γένους *Pararoxvirus*, της οικογένειας *Roxviridae*. Στο ίδιο γένος ανήκουν ο ιός της ψευδοευλογιάς των αγελάδων, καθώς και ο ιός της βλατιδώδους στοματίτιδας των μόσχων. Μεταξύ των τριών αυτών ιών υπάρχει στενή αντιγονική συγγένεια (3).

Ο ιός του λοιμώδους εκθύματος έχει σχήμα ωοειδές, με διαστάσεις 260 X 150 nm. Το ιικό σωματίδιο αποτελείται από τον πυρήνα, τα δύο πλάγια σωματίδια και την εξωτερική μεμβράνη, αλλά δεν υπάρχει σχηματισμένο καψίδιο. Μερικές φορές φέρει και περίβλημα, αλλά αυτό εξαρτάται από τον τρόπο εξόδου του ιού από το μολυσμένο κύτταρο. Όταν εξέρχεται από το μολυσμένο κύτταρο με εξωκυττάρωση φέρει περίβλημα. Αντίθετα όσα σωματίδια εξέρχονται μετά από λύση του κυττάρου στερούνται περιβλήματος. Και τα δύο είδη ιικών σωματιδίων είναι λοιμογόνα (3). Ο πυρήνας έχει σχήμα κλεψύδρας και αποτελείται από το γονιδίωμα ενωμένο με διάφορες πρωτεΐνες. Το γονιδίωμα είναι γραμμικό δίκλωνο DNA, μεγέθους περίπου 135 χιλιοβάσεων (Kbp), με υψηλό ποσοστό βάσεων γουανίνης-κυτοσίνης (G+C = 63%, G= γουανίνη, C= κυτοσίνη). Φέρει περίπου 200 γονίδια, τα οποία κωδικοποιούν αντίστοιχο αριθμό ιικών πρωτεϊνών. Η πλειονότητα αυτών είναι ένζυμα απαραίτητα για τη σύνθεση του DNA ή δομικές πρωτεΐνες (3). Στην κεντρική περιοχή του γονιδιώματος υπάρχουν γονίδια σταθερά σε θέση και προσανατολισμό, ενώ τα άκρα των δύο αλυσίδων του DNA ενώνονται μεταξύ τους μέσω των τελικών ανεστραμμένων επαναλήψεων νουκλεοτιδίων (4, 5). Οι τελευταίες περιέχουν γονίδια που καθορίζουν την παθογένεια και τη

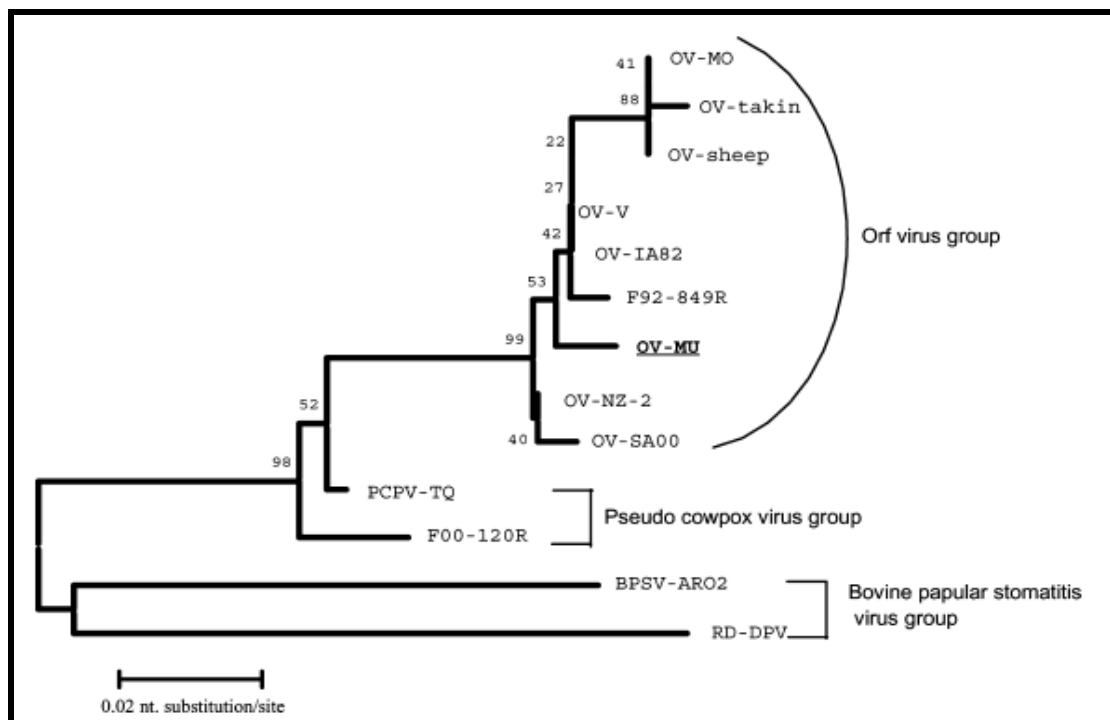
λοιμογόνο δύναμη του ιού (OV IL-10, GIF, VEGF-E) (4, 5). Στο σημείο που ο πυρήνας εμφανίζει τη μικρότερη διάμετρο υπάρχουν τα δύο πλάγια σωμάτια, των οποίων η λειτουργία είναι άγνωστη. Η εξωτερική μεμβράνη είναι λιποπρωτεϊνικής σύστασης, φέρει χαρακτηριστικές κατασκευές, που μοιάζουν με μικροσωληνάρια και περιβάλλει τον πυρήνα και τα πλάγια σωμάτια. Αυτό που χαρακτηρίζει τα σωματίδια του ιού του λοιμώδους εκθύματος, κατά την παρατήρηση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, είναι η κανονική ελικοειδής διάταξη των μικροσωληναρίων της εξωτερικής μεμβράνης του. Τέλος, το περίβλημα αποτελείται και αυτό από ιικές πρωτεΐνες και λιπίδια του κυττάρου-ξενιστή (3).

Ο ιός του λοιμώδους εκθύματος αναπτύσσεται σε κυτταροκαλλιέργειες, κυρίως από εμβρυικούς ινοβλάστες πνευμόνων ανθρώπου ή από κερατινοκύτταρα αρνιού, αλλά όχι σε εμβρυοφόρα αυγά όρνιθας. Είναι σχετικά ανθεκτικός στη θέρμανση και ιδιαίτερα ανθεκτικός στην αποξήρανση. Στις αποξηραμένες εφελκίδες διατηρείται λοιμογόνος για μεγάλο χρονικό διάστημα, σε συνθήκες ξηρασίας και χαμηλής θερμοκρασίας (23 χρόνια στους 7 °C). Αδρανοποιείται με θέρμανση στους 60 °C για 30 λεπτά, αλλά διατηρεί ένα μέρος της μολυσματικότητάς του όταν παραμένει στους 55 °C για 30 λεπτά (6, 7). Η ψύξη-απόψυξη δεν μειώνει τον τίτλο του, αλλά τον αυξάνει, λόγω της συσσώρευσης και της απελευθέρωσής αυτού από τα κύτταρα, μετά τη ρήξη των τελευταίων (6, 8). Ο ιός είναι εν μέρει ανθεκτικός στον αιθέρα, αλλά εξαιρετικά ευαίσθητος στο χλωροφόρμιο. Τα συνιστώμενα απολυμαντικά για την καταστροφή του είναι τα ιονοφόρα και τα διαλύματα φορμαλίνης 2%, μετά από κατάλληλο καθαρισμό των επιφανειών.

Ο ιός του λοιμώδους εκθύματος έχει απομονωθεί από διάφορες γεωγραφικές περιοχές, ωστόσο δεν υπάρχει απόδειξη ότι τα στελέχη που απομονώθηκαν είναι διαφορετικής λοιμογόνου δύναμης. Άλλωστε, η φυλογενετική ανάλυση των στελεχών αυτών, καθώς και των λοιπών ιών του γένους *Pararoxvirus* αποδεικνύει την μεταξύ τους στενή αντιγονική και γενετική συγγένεια (9, 10) (Πίνακες 1, 2). Επίσης, είναι δεδομένο ότι παρά την υπάρχουσα στενή γενετική και αντιγονική συγγένεια μεταξύ των διαφόρων στελεχών του ιού του λοιμώδους εκθύματος, παρατηρείται σημαντική διαφοροποίηση ως προς τη σοβαρότητα των επιζωοτιών και την ανατομική κατανομή των αλλοιώσεων, η οποία οφείλεται σε προδιαθέτοντες περιβαλλοντικούς παράγοντες (11).



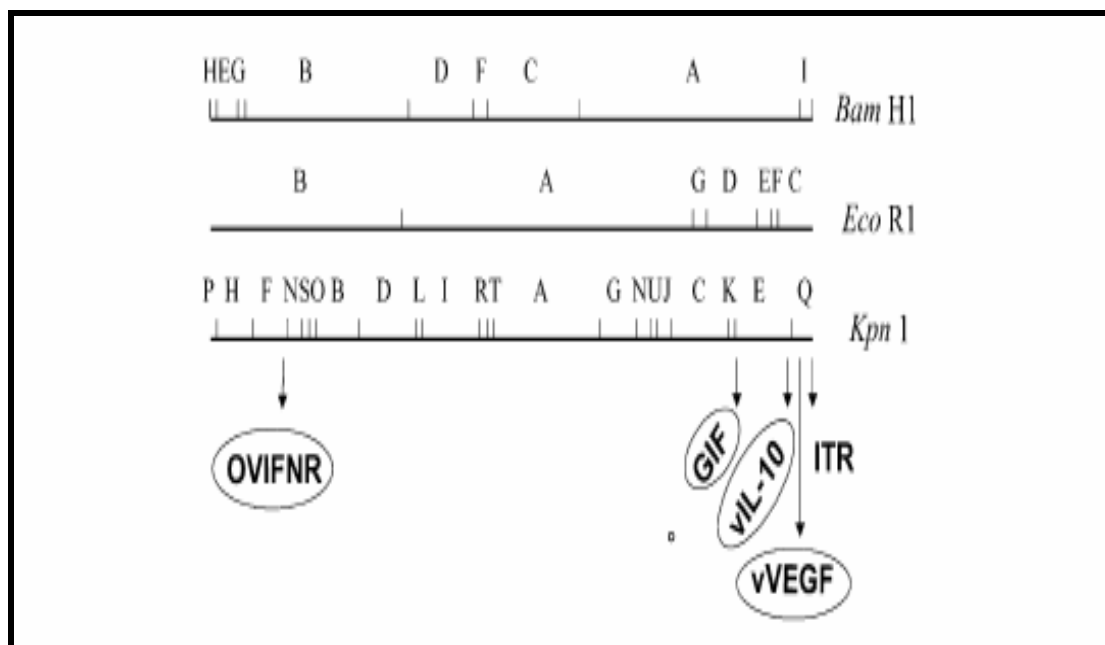
Πίνακας 1. Φυλογενετική ανάλυση διαφόρων ιών του γένους *Pararoxvirus* βασισμένη στη μέθοδο προσδιορισμού της αλληλουχίας των βάσεων (sequence analysis) τμήματος του GIF γονιδίου τους (M. Hosamani et al, *Zoonoses and Public Health*, 2007, 54: 204-208)



Πίνακας 2. Φυλογενετική ανάλυση διαφόρων ιών του γένους *Pararoxvirus* βασισμένη στη μέθοδο προσδιορισμού της αλληλουχίας των βάσεων (sequence analysis) τμήματος του κύριου γονιδίου του περιβλήματός τους (B. Mondal et al, *Veterinary Research Communications*, 2006, 30: 531-539)

3. Παθογένεια

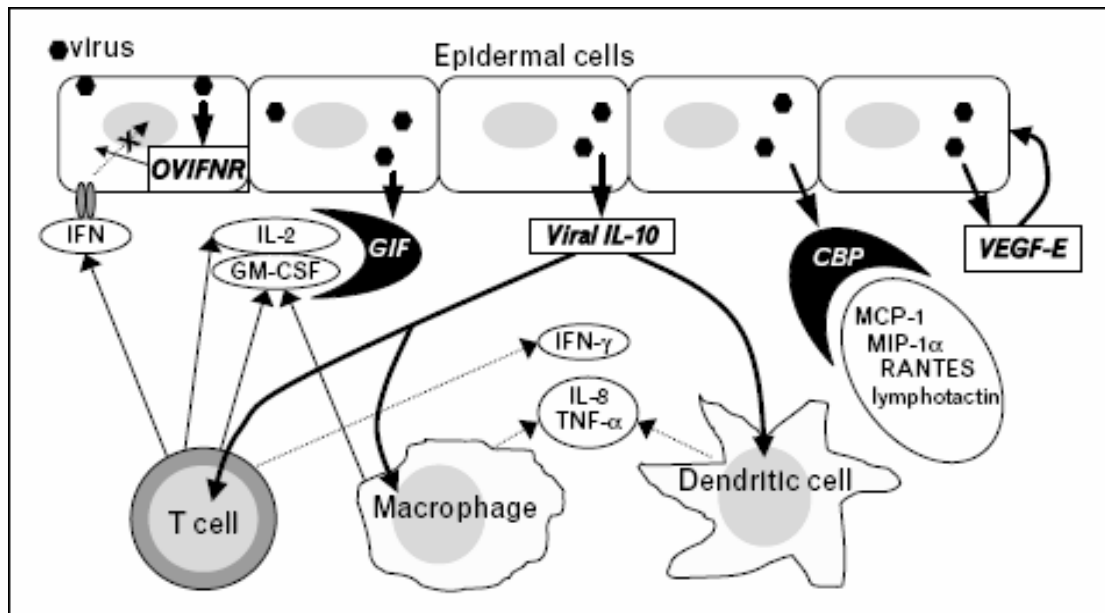
Η παθογένεια του ιού του λοιμώδους εκθύματος σχετίζεται με γονίδια που βρίσκονται στις τελικές ανεστραμμένες επαναλήψεις των νουκλεοτιδίων. Στον **πίνακα 3** απεικονίζεται η θέση των γονιδίων αυτών και στον **πίνακα 4** συνοψίζεται η δραστηριότητα των πιο γνωστών ανοσορυθμιστικών πρωτεϊνών, που κωδικοποιούνται από τα παραπάνω γονίδια. Οι κυριότερες από αυτές είναι: η ανθεκτική στη δράση της ιντερφερόνης πρωτεΐνη (OVIFNR), ο παράγοντας αναστολής της ενεργοποίησης των μακροφάγων (GIF), η δεσμευτική των χημειοκινών πρωτεΐνη (CBP), ο παράγοντας της αγγειακής ανάπτυξης του ενδοθηλίου (VEGF-E) και η δεσμευτική της ηπαρίνης πρωτεΐνη (προϊόν του F1L γονιδίου).



Πίνακας 3. Γονίδια του ιού του λοιμώδους εκθύματος που κωδικοποιούν ανοσορυθμιστικές πρωτεΐνες (D. M. Haig et al, Veterinary Immunology and Immunopathology, 2002, 87: 395-399)

Η ανθεκτική στη δράση της ιντερφερόνης πρωτεΐνη (OVIFNR) παράγεται στα αρχικά στάδια της μόλυνσης και αναστέλλει τη μετάφραση της ενδογενώς παραγόμενης ιντερφερόνης, λόγω δέσμευσης του δίκλωνου μορίου του RNA της από τον ιό και την παρεμπόδιση της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης (12, 13). Φυσιολογικά, η πρωτεϊνική κινάση παράγεται από την ενδογενή ιντερφερόνη και ενεργοποιείται από το ιικό DNA με σκοπό τη μετάφραση του αρχικού παράγοντα Eif-2^α, ο οποίος εμποδίζει τη μετάφραση των ιικών πρωτεϊνών στα ενεργοποιημένα από την ιντερφερόνη κύτταρα. Αυτό εμποδίζει τόσο την αντιγραφή του ιού, όσο και την παραγωγή των πρωτεϊνών του.

Επιπλέον, η πρωτεΐνη αυτή (OVIFNR) είναι ομόλογη του προϊόντος του γονιδίου E3L του εμβολιακού ιού. Η κωδικοποιημένη από τον εμβολιακό ιό E3L πρωτεΐνη έχει δύο κύριες τερματικές περιοχές, το N- και το C-τελικό άκρο. Το τελευταίο είναι υπεύθυνο για την αναστολή της μετάφρασης του RNA της ιντερφερόνης, όμως και οι δυο περιοχές είναι αναγκαίες για την ανθεκτικότητα στην ιντερφερόνη. Παρά τη σχετικά χαμηλή ομολογία σε επίπεδο αμινοξέων ανάμεσα στην OVIFNR πρωτεΐνη του ιού και στην E3L πρωτεΐνη του εμβολιακού ιού, σε επίπεδο νουκλεοτιδίων υπάρχει επαρκής ομοιότητα μεταξύ τους, ώστε να θεωρηθεί ότι λειτουργούν με τον ίδιο τρόπο (14). Η αφαίρεση του προαναφερθέντος γονιδίου από τον εμβολιακό ιό τον καθιστά ευαίσθητο στην αντι-ιική δράση της ιντερφερόνης (15, 16). Επιπλέον, καθίσταται ανίκανος να πολλαπλασιαστεί στα προηγουμένως ευαίσθητα Vero και HeLa κύτταρα και αυτό συνδέεται με την απώλεια της ικανότητάς του να αναστέλλει τη μετάφραση του RNA της ενδογενούς ιντερφερόνης (17).



Πίνακας 4. Δραστηριότητα των πιο γνωστών πρωτεϊνών του ιού του λοιμώδους εκθύματος (D. M. Haig, Current Opinion in Infectious Diseases, 2006, 19: 127-131)

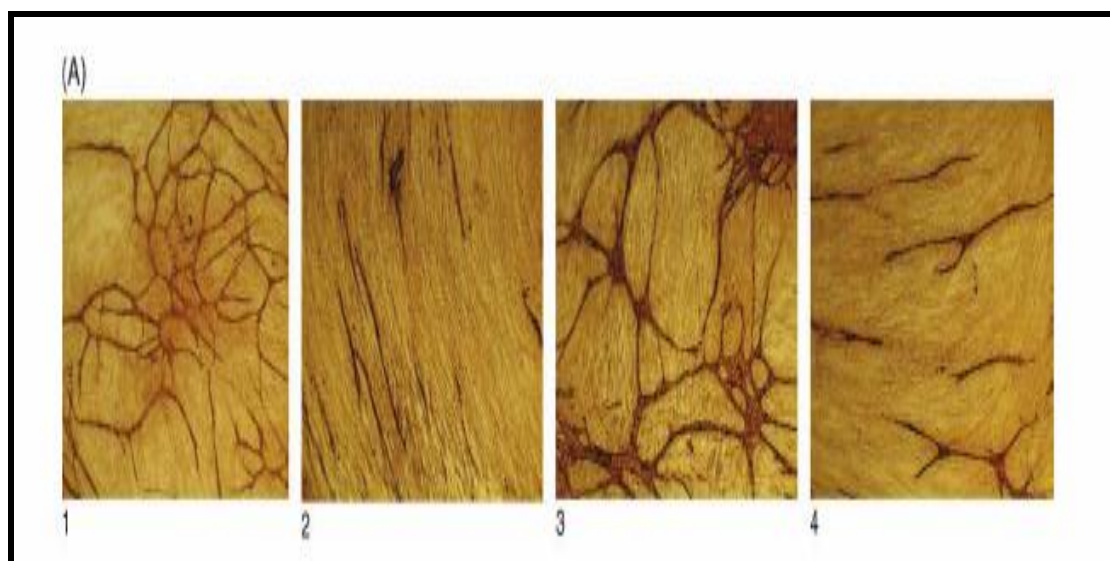
Η δεσμευτική των χημειοκινών πρωτεΐνη (CBP) ανιχνεύεται στα αρχικά στάδια του κύκλου πολλαπλασιασμού του ιού (18) και έχει δομικές και λειτουργικές ομοιότητες με τον τύπο II των δεσμευτικών των χημειοκινών πρωτεϊνών (CBP-II) των ιών του γένους *Orthoroxvirus* και *Leporipoxvirus*. Η CBP δεσμεύει χημειοκίνες, όπως η MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1), η MIP-1^α (macrophage inflammatory protein- 1^α) και η RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted), που ελέγχουν την κινητοποίηση των μονοκύτταρων/μακροφάγων και των T-λεμφοκυττάρων στην περιοχή της μόλυνσης. Ακόμη, η CBP δεσμεύει τη λεμφοτακτίνη, μια C-χημειοκίνη που κινητοποιεί τα T-λεμφοκύτταρα, τα B-λεμφοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα μέσω των XCR1 υποδοχέων (19).

Ο παράγοντας αναστολής της ενεργοποίησης των μακροφάγων (GIF) προσκολλάται και αναστέλλει τη βιολογική δραστηριότητα των κυτταροκινών GM-CSF (granulocyte/macrophage colony-stimulating factor) και IL-2 (interleukin-2) (20). Πρόκειται για μια

ική πρωτεΐνη η οποία έχει εξελιχθεί για να εκτελεί διπλή λειτουργία. Ο παράγοντας αυτός υπάρχει και σε άλλους Παράροχ-ιούς (παραεουλοιοϊούς), αλλά υπάρχει περίπου 40% ταύτιση αμινοξέων μεταξύ αυτών (21).

Ο παράγοντας της αγγειακής ενδοθηλιακής ανάπτυξης-E (VEGF-E) προκαλεί τον πολλαπλασιασμό και την αύξηση της διαπερατότητας των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων σε επίπεδο κυτταροκαλλιέργειας, και την ανάπτυξη των αγγείων *in vivo* (22, 23, 24, 25). Επομένως, ο παράγοντας αυτός ίσως διεγείρει έμμεσα τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων προσφέροντας έτσι έναν αυξημένο αριθμό κυττάρων «στόχων» για την αντιγραφή του ιού. Αυτό θα μπορούσε να προστατεύσει τον ιό από τη δράση του ανοσοποιητικού συστήματος του ζώου και να αποτρέψει την πιθανή αντι-ική επίδραση της απόπτωσης. Ο παράγοντας VEGF υπάρχει και σε άλλες μορφές (VEGF-A,-B,-C,-D) που αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων και τις νευροπιλίνες 1 και 2 των ίδιων κυττάρων (26). Ο VEGF-E αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς VEGFR-2, αλλά όχι με τους υποδοχείς VEGFR-1 και VEGFR-3, των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων (23, 24). Υπάρχει έντονη ποικιλότητα ανάμεσα στα διάφορα στελέχη του ιού του λοιμώδους εκθύματος. Για παράδειγμα, η ομοιότητα σε επίπεδο αμινοξέων του παράγοντα VEGF-E των στελεχών NZ2 και NZ7 είναι μόλις 41% (24). Ωστόσο, παρά το ότι η σημαντικότητα του παράγοντα αυτού δεν έχει αποσαφηνιστεί, όλες οι μορφές του έχουν λειτουργικά συγγενή δομή (27). Επιπλέον, παρόμοια αγγειογενετική δραστηριότητα βρέθηκε μεταξύ στελεχών που απομονώθηκαν τόσο από την κλασσική, όσο και από την

υπερπλαστικού τύπου μορφή της νόσου, παρά το ότι στην τελευταία είναι δυνατό να αναπτύσσεται μεγαλύτερος αριθμός αγγείων κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ώρου της μόλυνσης (28) (**Εικόνα 5**). Ακόμη, έχει αποδειχθεί ότι οι διάφορες μορφές του παράγοντα VEGF, που κωδικοποιούνται από στελέχη του ιού που απομονώθηκαν από την άτυπη μορφή της νόσου, αποκλείεται να είναι υπεύθυνες για τις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις της υπερπλαστικού τύπου μορφής (28). Μία ακόμη ιδιότητα του παράγοντα VEGF είναι η ικανότητά του να αναστέλλει την ανάπτυξη και τη λειτουργική ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων (29, 30). Αυτό ωφελεί τον ιό, διότι τα δενδριτικά κύτταρα είναι σημαντικά για την παραγωγή και τη διατήρηση της ανοσολογικής αντίδρασης.



Εικόνα 5. Αγγειογενετική δραστηριότητα μετά από δράση (1) του παράγοντα VEGF 165 (θετικός μάρτυρας) του ανθρώπου, (2) του Suramin (αρνητικός μάρτυρας), (3) του VEGF του IT 01 μετά από 24 ώρες, (4) και του VEGF του IT 01 μετά από 100% κυτταροπαθογόνο δράση (ανοσοϊστοχημική εξέταση, A. Scagliarini et al, *Veterinary Microbiology*, 2006, 114: 142-147).

Η δεσμευτική της ηπαρίνης πρωτεΐνη F1L, που είναι προϊόν του αντίστοιχου F1L γονιδίου του ιού του λοιμώδους εκθύματος και συστατικό του περιβλήματος του ιού, αναστέλλει τη δράση της ηπαρίνης, η οποία φυσιολογικά εμποδίζει τη σύνδεση του ιού με τα κύτταρα στόχους. Αυτό πιθανόν οφείλεται στη σύνδεση της πρωτεΐνης F1L του ιού με ειδικούς υποδοχείς των κυττάρων (HS-receptors), γεγονός που επιτρέπει την προσρόφησή του στην επιφάνεια των κυττάρων.

Τέλος, ο ιός του λοιμώδους εκθύματος φέρει ένα γονίδιο που κωδικοποιεί την ιική ιντερλευκίνη-10 (vIL-10). Είναι ο μόνος από τους ροχ-ιούς στον οποίο έχει ανιχνευτεί το γονίδιο αυτό ως τώρα. Η ακολουθία των αμινοξέων στο C- τελικό άκρο της vIL-10 είναι όμοια, κατά τα δύο τρίτα, με εκείνη της IL-10 του προβάτου, αλλά διαφέρει στα περισσότερα από τα 42 αμινοξέα στο N-άκρο. Οι ανασυνδυασμένες vIL-10 και IL-10 του προβάτου εμποδίζουν την παραγωγή των κυτταροκινών IL-8 και TNF-α σε κυτταροκαλλιέργειες κυψελιδικών μακροφάγων και κερατινοκυττάρων του δέρματος προβάτου. Ωστόσο, και οι δύο διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των θυμοκυττάρων παρουσία IL-2 (31), καθώς και τον πολλαπλασιασμό των βασεόφιλων κυττάρων παρουσία του παράγοντα SCF (stem cell factor) και/ή της IL-3. Γενικά, οι vIL-10 του ιού και IL-10 του προβάτου παρεμποδίζουν την παραγωγή των IL-8 και TNF-α κυτταροκινών από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα του προβάτου και τα κερατινοκύτταρα, καθώς και την παραγωγή των IFN-γ και GM-CSF από τα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος (32).

Ο Tortora και συν. (1998) περιέγραψε τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των κυττάρων, είτε των μολυσμένων, είτε αυτών που εμπλέκονταν στη διαδικασία της μόλυνσης από τον ιό του λοιμώδους εκθύματος (33). Τα μορφολογικά αυτά χαρακτηριστικά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η διαδικασία του κυτταρικού θανάτου επέρχεται με το μηχανισμό της απόπτωσης και παρατηρήθηκε ότι ο μηχανισμός αυτός λαμβάνει χώρα στα κύτταρα της άμυνας (34). Τα μονοπύρηννα κύτταρα παρατηρήθηκε ότι υφίστανται απόπτωση, κυρίως στα στάδια της βλατίδας και της εφελκίδας, λόγω της δράσης ιικών πρωτεϊνών οι οποίες σηματοδοτούν την έναρξη της διαδικασίας της απόπτωσης (35). Το γεγονός αυτό δείχνει ότι ο ίδιος ο ιός προκαλεί το θάνατο των κυττάρων αυτών, με τελικό σκοπό την εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή. Με άλλα λόγια, ο ιός αναστέλλει την αντίδραση του ξενιστή στη μόλυνση με τον περιορισμό του αριθμού και της δραστηριότητας των κυττάρων της άμυνας μέσω του μηχανισμού της απόπτωσης. Τα CD4⁺ βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα και τα CD8⁺ κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα, που βρίσκονται στον υποδόριο ιστό, περιορίζονται σε αριθμό κατά τη διάρκεια της μόλυνσης και της ανάρρωσης. Στα κύτταρα αυτά που υφίστανται απόπτωση, έχουν ανιχνευθεί έγκλειστα σωματιδίων με μέγεθος παρόμοιο με εκείνο του ιού του λοιμώδους εκθύματος.

Στα τελικά στάδια της μόλυνσης δεν βρέθηκε καμία σχέση ανάμεσα στα αντιγόνα του ιού και στα κύτταρα της άμυνας ή στα κύτταρα που υφίστανται απόπτωση. Το τελευταίο συμβαίνει διότι η κυτταρική ανοσία του οργανισμού απέναντι στον ιό του λοιμώδους εκθύματος είναι μηδενική, με αποτέλεσμα την απουσία του μηχανισμού της απόπτωσης. Αυτό, ίσως, αποδεικνύει τον έλεγχο

του ιού στα κύτταρα της άμυνας κατά τη διάρκεια του σταδίου της εφελκίδας, διότι με το ξεκίνημα της φάσης επούλωσης των αλλοιώσεων τόσο η διαδικασία της απόπτωσης, όσο και η παρουσία των CD4⁺ βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων και των CD8⁺ κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων είναι σχεδόν ανύπαρκτη, ενώ η ποσότητα του ιικού αντίγονου αυξάνει στους θυλάκους των τριχών και στους σμηγματογόνους αδένες.

4. Ανοσολογική αντίδραση

Τα πρόβατα αναπτύσσουν μια εξειδικευμένη κυτταρική και χυμική ανοσία μετά τη μόλυνσή τους από τον ιό του λοιμώδους εκθύματος (36, 37), αλλά η διάρκεια της ανοσίας είναι σύντομη και συχνά παρατηρούνται επαναλαμβανόμενες μολύνσεις. Στην περίπτωση αυτή η κλινική εικόνα είναι, συνήθως, ηπιότερη και τα συμπτώματα της νόσου υποχωρούν ταχύτερα (38). Αυτό οφείλεται τουλάχιστο κατά ένα μέρος στη δράση των ανοσορυθμιστικών πρωτεϊνών του ιού που αλληλεπιδρούν με τους αμυντικούς μηχανισμούς του ζώου (39).

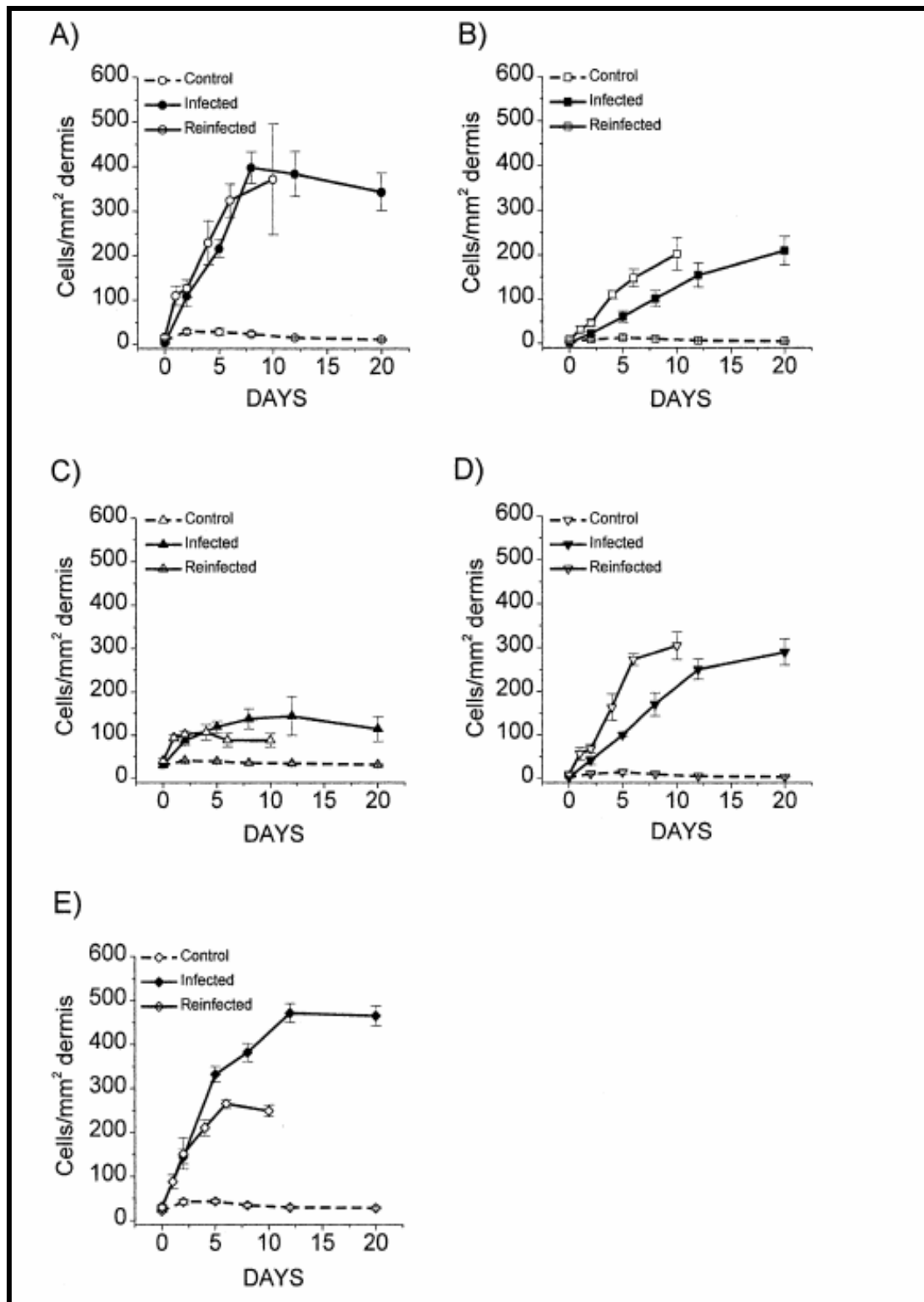
Η παρουσία ειδικών κατά του ιού αντισωμάτων και $CD4^+$ βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων παίζουν σημαντικό ρόλο στην προστασία έναντι της μόλυνσης (40). Στο πρόβατο, παρατηρείται έντονη αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος με την παρουσία ουδετερόφιλων, δενδριτικών κυττάρων, B-λεμφοκυττάρων και T-λεμφοκυττάρων στην περιοχή που βρίσκεται γειτονικά των μολυσμένων με τον ιό επιδερμικών κυττάρων (41, 42, 43, 44, 45, 46). Η παραπάνω αντίδραση φτάνει στο μέγιστο μεταξύ της 9^{ης}-15^{ης} ημέρας μετά τη μόλυνση και επανέρχεται στα προ της μόλυνσης επίπεδα περίπου την 30^η ημέρα (47).

Τα $CD4^+$ βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα είναι τα κυρίαρχα T-λεμφοκύτταρα στο δέρμα τόσο κατά την αρχική μόλυνση, όσο και κατά τις αναμολύνσεις, ενώ τα $CD8^+$ κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα και τα B-λεμφοκύτταρα αργούν να συγκεντρωθούν, συγκριτικά με τα πρώτα, στο δέρμα κατά την αρχική μόλυνση. Τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση της IL-4 δεν ανιχνεύονται σε καμία στιγμή μετά τη μόλυνση. Ακόμη, τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση της ιντερφερόνης- γ (INF- γ)

ανιχνεύονται στις αλλοιώσεις του δέρματος μετά την αναμόλυνσή του και όχι κατά την αρχική μόλυνση. Αυτό δείχνει την περιορισμένη δράση της ιντερφερόνης- γ στην προστασία έναντι της αρχικής μόλυνσης από τον ιό του λοιμώδους εκθύματος. Επίσης, μετά την αναμόλυνση, στις αλλοιώσεις του δέρματος αυξάνεται ο αριθμός και η ποικιλία των κυττάρων που είναι αρμόδια για τη σύνθεση του TNF- α (46).

Επίσης, σημαντικό ρόλο στην προστασία του ζώου παίζουν τα $\gamma\delta$ T-λεμφοκύτταρα, που βρίσκονται σε μεγαλύτερους αριθμούς στο σημείο της αρχικής μόλυνσης, καθώς και τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση της IL-2. Τέλος, η μελέτη του μηχανισμού άμυνας αποδεικνύει την περιορισμένη δράση των αντισωμάτων έναντι του ιού του λοιμώδους εκθύματος (40) και γι' αυτό η παθητική ανοσοποίηση, με τη χορήγηση πρωτογάλατος πλούσιου σε αντισώματα, δεν προστατεύει τα νεογέννητα από τη μόλυνση (48, 49).

Επιπλέον, θεωρείται ότι το ποσοστό των παραγόμενων αντισωμάτων δεν συνδέεται με την έκταση των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου (50). Αντίθετα, η παραγωγή αντισωμάτων ίσως επηρεάζεται από παράγοντες, όπως η ταυτόχρονη παρουσία κάποιας άλλης νόσου (51, 52), ή από τις συνθήκες του περιβάλλοντος και τη διατροφή (53, 54). Στον **πίνακα 6** απεικονίζεται η συγκέντρωση των λεμφοκυττάρων και των δενδριτικών κυττάρων στο δέρμα τόσο των μολυσμένων, όσο και των μη μολυσμένων προβάτων (μάρτυρες).



Πίνακας 6. Μέσος αριθμός των (A) βοηθητικών CD4⁺ T-λεμφοκυττάρων, (B) κυτταροτοξικών CD8⁺ T-λεμφοκυττάρων, © γδ T-λεμφοκύτταρων, (D) CD45RA⁺ B-λεμφοκυττάρων, (E) MHC class II⁺ κυττάρων ανά τετραγωνικό χιλιοστό χορίου στα πρόβατα των ομάδων A (αρχική μόλυνση), B (αναμόλυνση), C (μάρτυρες) μετά από σκαριφισμό (I. E. Anderson et al, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2001, 83: 161-176)

Η μείωση του χρόνου υποχώρησης των αλλοιώσεων, καθώς και του μεγέθους τους, μετά από κάθε αναμόλυνση του ζώου, αποδεικνύει την παρουσία μιας εξειδικευμένης αναμνηστικής ανοσολογικής αντίδρασης. Οι συγκεντρώσεις των φλεγμονωδών κυττάρων στην περιοχή της αναμόλυνσης παρουσιάζουν 2 μέγιστα, το πρώτο μετά την είσοδο του ιού και το δεύτερο κατά την αντιγραφή του, περίπου την 3^η και 9^η μέρα, αντίστοιχα, μετά την αναμόλυνση (47). Επιπρόσθετα, διάφορες κυτταροκίνες ανιχνεύονται σε υλικό βιοψίας δέρματος που λαμβάνεται μετά την αναμόλυνση, όπως οι IL-1β, TNF-α, IL-3, GM-CSF και IFN-γ (Εικόνα 7). Οι κυτταροκίνες IL-1β και TNF-α παράγονται από μια ποικιλία κυτταρικών τύπων και προκαλούν την ενεργοποίηση των κυττάρων στα αρχικά στάδια της αναμόλυνσης (47). Η GM-CSF παράγεται, επίσης, από μια ποικιλία κυτταρικών τύπων, και κυρίως από τα T-λεμφοκύτταρα, και προκαλεί την ενεργοποίηση των μακροφάγων και των ουδετερόφιλων (47). Οι IL-3 και IFN-γ παράγονται κυρίως από τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα (47). Ακόμη, η λέμφος περιέχει κύτταρα που ανταποκρίνονται ταχύτερα στην αναμόλυνση λόγω της παρουσίας σε αυτήν των ειδικών T-λεμφοκυττάρων μνήμης. Αυτή η διαδικασία οδηγεί σε πολλαπλασιασμό του αριθμού των ειδικών T-λεμφοκυττάρων και των B-λεμφοκυττάρων, τα οποία αντιδρούν με τα αντιγόνα του ιού του λοιμώδους εκθύματος στο δέρμα (47).

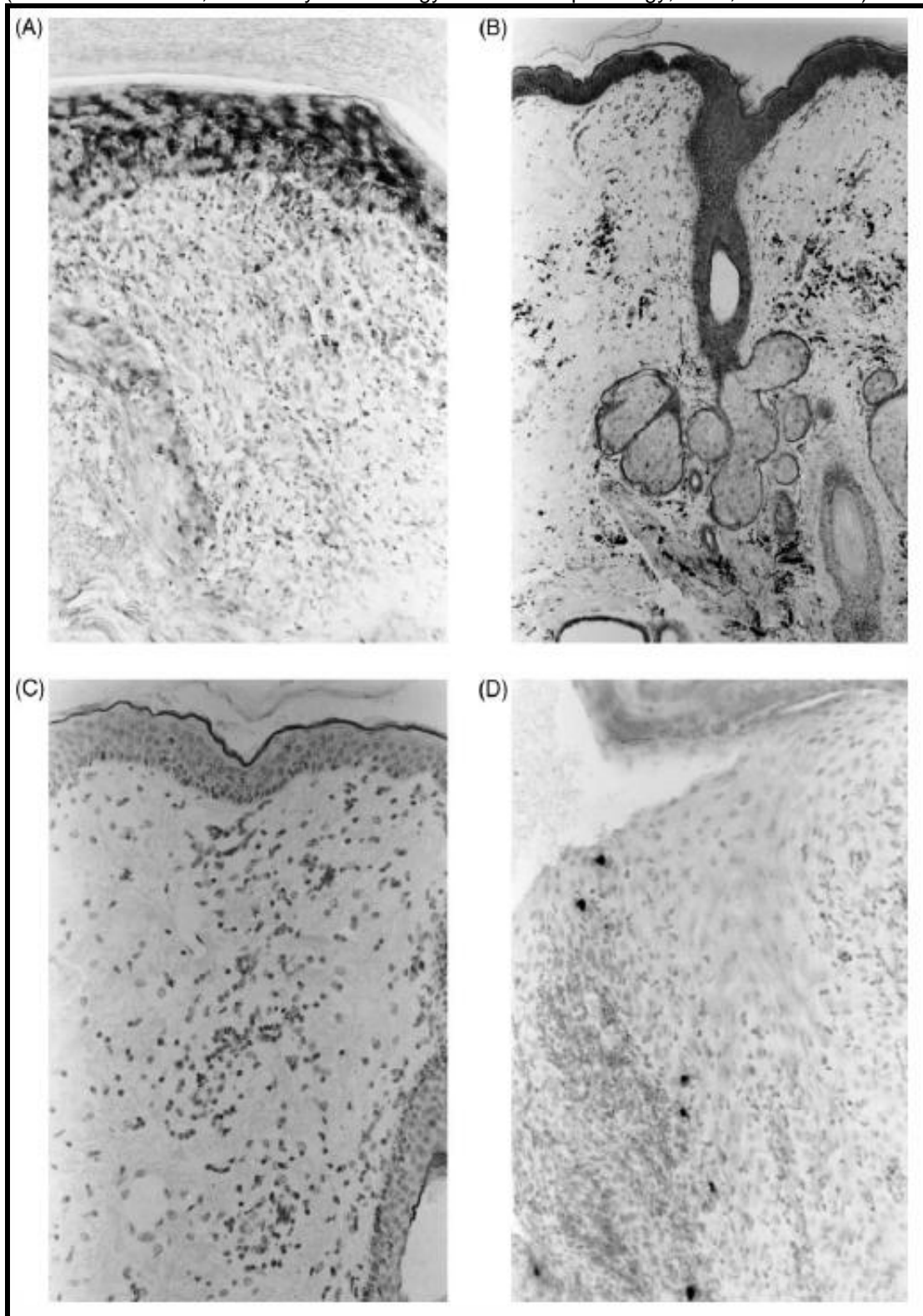
Όσον αφορά τη χυμική ανοσία, το συμπέρασμα είναι ότι τα αντισώματα προστατεύουν από τον ιό του λοιμώδους εκθύματος μόνο εν μέρει (40). Η παρουσία τους θα μπορούσε να εξουδετερώσει τα ιικά σωματίδια κατά την αναμόλυνση, πριν την είσοδό τους στα κερατινοκύτταρα, μειώνοντας έτσι την ποσότητα του ιού και περιορίζοντας το μέγεθος των αλλοιώσεων και το

χρόνο υποχώρησής τους. Επιπλέον, τα αντισώματα ίσως εμπλέκονται στη λύση των μολυσμένων από τον ιό κύτταρων. Όπως όλοι οι ιοί της οικογένειας *Poxviridae*, έτσι και ο ιός του λοιμώδους εκθύματος αντιγράφεται στο κυτταρόπλασμα των μολυσμένων κυττάρων και απελευθερώνεται από τα κύτταρα αυτά ύστερα από τη λύση τους ή με εξωκυττάρωση. Η παρουσία των αντισωμάτων που προκαλούν λύση των κυττάρων «στόχων» του ιού, ίσως συμβάλλει στον περιορισμό της έκτασης των αλλοιώσεων και της σοβαρότητας της νόσου. Η ύπαρξη τέτοιων αντισωμάτων, ικανών να προκαλούν την λύση των μολυσμένων από τον ιό κυττάρων *in vitro*, έχει αναφερθεί σχετικά (55, 56). Επιπλέον, πιθανολογείται ότι μετά την αναμόλυνση, οι υψηλές συγκεντρώσεις αντισωμάτων ίσως βοηθούν στην εξουδετέρωση των ελεύθερων σωματιδίων του ιού (57, 58).

Σε κυτταρικό επίπεδο, μετά από πειραματική δευτερογενή μόλυνση προβάτων με τον ιό του λοιμώδους εκθύματος, παρατηρήθηκε παροδική αύξηση του συνολικού αριθμού των κυττάρων της λέμφου. Ωστόσο, καμία αλλαγή στα ποσοστά των διαφορετικών κυτταρικών πληθυσμών δεν ανιχνεύτηκε στη λέμφο κατά τις πρώτες 5-7 ημέρες μετά τη μόλυνση (59). Μετά την περίοδο αυτή, και ταυτόχρονα με την ανάπτυξη των φυσαλίδων, ο συνολικός αριθμός των κυττάρων άρχισε να αυξάνεται, φτάνοντας στο μέγιστο μεταξύ της 6^{ης} και 10^{ης} ημέρας, και τελικά άρχισε να μειώνεται στα φυσιολογικά επίπεδα μεταξύ της 11^{ης} και 20^{ης} ημέρας (59). Αυτή η αύξηση στο συνολικό αριθμό των κυττάρων συνοδεύτηκε από μια αύξηση στο ποσοστό των λεμφοβλαστών, που κυμάνθηκε από 8,1% έως 36%. Οι περισσότεροι από τους λεμφοβλάστες περιείχαν κύτταρα που παράγουν IgG

ανοσοσφαιρίνες, ενώ βρέθηκαν ελάχιστα κύτταρα που παράγουν IgM ανοσοσφαιρίνες (< 2%).

Η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση τμημάτων του αδρανοποιημένου D1701 στελέχους του ιού του λοιμώδους εκθύματος προστατεύει τα ποντίκια από τη μόλυνση με σύμπλεγμα ερπητοϊών τύπου I και τους χοίρους από προσβολή του γεννητικού συστήματος λόγω μόλυνσης από τον αντίστοιχο ερπητοϊό (60). Ο μηχανισμός περιλαμβάνει αρχικά τη δράση της INF- γ και την ανοσολογική αντίδραση τύπου I, που ακολουθείται από παραγωγή IL-4 και IL-10. Το ίδιο ισχύει και στον άνθρωπο, παρά το ότι απαιτείται ταυτόχρονη χορήγηση concanavalin A για τη μεγιστοποίηση της ανοσοενίσχυσης (61). Θεωρείται ότι τμήματα του ιού του λοιμώδους εκθύματος ενεργοποιούν μονοκύτταρα και πιθανόν δενδριτικά κύτταρα μέσω των CD14/Toll-like υποδοχέων. Αυτό ενεργοποιεί προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-6 και TNF- α), αλλά και τις Th1 κυτταροκίνες IL-12 και IL-18. Το αποτέλεσμα είναι η αυξημένη παραγωγή INF- γ από τα T-λεμφοκύτταρα που βελτιώνει την τύπου I ανοσολογική ανταπόκριση σε μια ποικιλία μολύνσεων και ειδών (60, 61). Επομένως, όλα αυτά καθιστούν τη θεραπεία με τμήματα του ιού του λοιμώδους εκθύματος ελκυστική ως αντι-ιική θεραπεία.



Εικόνα 7. Ανάλυση των κυττάρων που εκφράζουν τα mRNA των κυταροκινών TNF-α και IFN-γ, με *in situ* υβριδισμό, σε βιοψίες από πρόβατα τη 10^η ημέρα μετά την αναμόλυνση. TNF-α mRNA⁺ κύτταρα (A) στην επιδερμίδα, (B) στο χόριο και στο υποδερμάτιο πέταλο, (C) μεγέθυνση του αριστερού άνω τεταρτημόριου του B, (D) IFN-γ mRNA⁺ κύτταρα γειτονικά στα μολυσμένα με τον ιό κύτταρα

5. Συμπτώματα-Παθολογοανατομικά ευρήματα

Ο χρόνος επώασης της νόσου είναι 3-14 ημέρες. Οι αλλοιώσεις εντοπίζονται, συνήθως, στα βλεννογονοδερματικά όρια των χειλιών, καθώς και στο δέρμα των μυκτήρων, του ακρορινίου, των βλεφάρων, του μετώπου και των πτερύγιων των αυτιών (**Εικόνες 9, 10, 13**). Συχνά οι αλλοιώσεις αυτές, επιμολύνονται με βακτήρια, καθώς και από προνύμφες μυγών. Τα κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνουν την εμφάνιση βλατίδων, φυσαλίδων, φλυκταινών και εφελκίδων στο δέρμα, όπου εντοπίζονται οι αλλοιώσεις.

Η νόσος συνήθως εμφανίζεται σε ζώα ηλικίας κάτω του έτους. Αφορά κυρίως αρνιά και κατσίκια ηλικίας 3-4 μηνών, αν και τα τελευταία χρόνια παρατηρούνται κρούσματα σε νεογέννητα ηλικίας 10-14 ημερών. Η νοσηρότητα μπορεί να φτάσει το 100% σε μια εκτροφή αιγοπροβάτων, αλλά η θνησιμότητα περιορίζεται κυρίως στα αρνιά και στα κατσίκια. Σε αυτά η θνησιμότητα μπορεί να κυμαίνεται από 15% μέχρι 75%, αλλά έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις που ανήλθε στο 80% (62, 63). Μερικές φορές η λοίμωξη είναι αφανής (63). Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε εποχή του έτους, όμως, έχει συχνότερη εμφάνιση στη διάρκεια της άνοιξης και του καλοκαιριού (64, 65, 66).

Σε αρνιά και κατσίκια που βρίσκονται στο στάδιο του θηλασμού ή της τεχνητής γαλουχίας προσβάλλεται η στοματική κοιλότητα. Στην περίπτωση αυτή η θνησιμότητα μπορεί να αυξηθεί. Οι αλλοιώσεις εντοπίζονται συχνότερα στα ούλα, στη σκληρή υπερώα και στην άνω επιφάνεια της γλώσσας, ενώ μπορεί να επεκταθούν στον οισοφάγο. Αυτές οι αλλοιώσεις είναι αρχικά βλατιδοελκωτικές και λευκωπές με υπεραιμική άλω, και εξελίσσονται ταχύτατα σε νεκρωτικές (**Εικόνα 8**). Τα έλκη στη σκληρή υπερώα και στην άνω

επιφάνεια της γλώσσας μπορεί να φτάσουν μέχρι και μερικά εκατοστά σε διάμετρο. Ως συνέπεια της ύπαρξης των επίπονων αυτών αλλοιώσεων τα μολυσμένα ζώα εμφανίζουν μειωμένη κατανάλωση τροφής, καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης και ορισμένα από αυτά ανορεξία, κατάπτωση και μειωμένη διάθεση. Υπάρχουν, όμως, περιστατικά όπου, παρά τις αλλοιώσεις στη στοματική κοιλότητα, τα νεογέννητα αρνιά δεν εμφανίζουν εμφανή απώλεια της όρεξης ή δυσκολία στη γαλουχία (67). Η απώλεια της συνέχειας του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάπτυξη των αλλοιώσεων (68).

Σε σπάνιες περιπτώσεις είναι δυνατόν να παρατηρηθεί επέκταση των αλλοιώσεων σε διάφορα τμήματα του αναπνευστικού και του πεπτικού σωλήνα. Ειδικότερα, στον τελευταίο η επέκταση αφορά στον οισοφάγο, στη μεγάλη κοιλία, στον κεκρύφαλο και στα κάτω τμήματα του πεπτικού συστήματος, με επακόλουθο την εμφάνιση ελκωτικής γαστρεντερίτιδας.

Αρνιά που μετά τον απογαλακτισμό τους βόσκουν σε βοσκότοπους με νομευτικά φυτά που είναι ξηρά και έχουν στελέχη σκληρά ή και φύλλα αιχμηρά στην κορυφή τους είναι πιο επιρρεπή σε τραυματισμούς (λύσεις συνεχείας του δέρματος), που αποτελούν πύλες εισόδου του ιού. Οι αλλοιώσεις στην περίπτωση αυτή εντοπίζονται στο δέρμα της στεφάνης των χηλών και του μεσοδακτυλίου διαστήματος (**Εικόνες 12, 13**). Τα ζώα εμφανίζουν χλωρότητα και συχνά αρνούνται να βαδίσουν. Στην κακοήθη μορφή της νόσου οι αλλοιώσεις χαρακτηρίζονται επιπλέον από έλκη και νεκρώσεις που οδηγούν στην απόπτωση των χηλών μέσα σε μερικές εβδομάδες. Οι αλλοιώσεις γύρω από τη στεφάνη επιπλέκονται από μικροοργανισμούς, όπως ο *Dermatophilus congolensis*.

Σε ορισμένα περιστατικά έχουν καταγραφεί σοβαρές αλλοιώσεις στο θύμο αδένες των νεαρών κασικιών, με δευτερογενείς βακτηριακές επιπλοκές στους πνεύμονες που συνοδεύονται από λευκοκυττάρωση και αύξηση του ινωδογόνου στο πλάσμα του αίματος (69). Στα ίδια περιστατικά διαπιστώθηκε από ήπια έως σοβαρή διόγκωση των επιχώριων λεμφαδένων του δέρματος, πυώδης αρθρίτιδα και χρόνια ινιδώδης πνευμονία.

Στα ενήλικα θηλυκά, οι αλλοιώσεις μπορεί να εντοπίζονται στο δέρμα του μαστού και των θηλών (**Εικόνα 11**), με συνέπεια αφενός την άρνηση από την πλευρά των μητέρων να θηλάσουν τα νεογέννητα και αφετέρου την πιθανή εμφάνιση δευτερογενούς σταφυλοκοκκικής μαστίτιδας που μπορεί να προκαλέσει απώλεια του προσβεβλημένου ημιμόριου και, σπάνια, θάνατο της προβατίνας. Οι αλλοιώσεις εμφανίζονται με τη μορφή ερυθήματος, βλατίδων, φλυκταινών και σκληρών ακανόνιστων εφελκίδων στο δέρμα των μαστών. Σε ορισμένα από τα προσβεβλημένα ζώα μπορεί να εμφανιστεί ετερόπλευρη ή/και αμφοτερόπλευρη ινώδης εκφύλιση του μαστικού παρεγχύματος (70). Συχνά οι αλλοιώσεις επιμολύνονται με βακτήρια, τα κυριότερα των οποίων είναι: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis* και *Corynebacterium (Arcanobacterium) pyogenes* (70).

Επιπλέον, στα ενήλικα θηλυκά άτομα οι αλλοιώσεις μπορεί να εντοπίζονται στο αιδοίο και στα ενήλικα αρσενικά στην ακροποσθία, γεγονός που παρενοχλεί τη φυσική οχεία. Οι προαναφερθείσες αλλοιώσεις έχουν την τάση να επεκτείνονται και να σχηματίζουν έλκη που επιμολύνονται από το *Fusobacterium necrophorum* (11).

Τέλος, έχει επιβεβαιωθεί η άτυπη μορφή της νόσου σε πρόβατα (71), κατά την οποία εμφανίζονται εκτεταμένες υπερπλαστικού τύπου αλλοιώσεις στο δέρμα του κάτω τμήματος των άκρων. Οι αλλοιώσεις αυτές εντοπίζονται στην πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια του κατώτερου τμήματος των άκρων και σπανιότερα μπορεί να εντοπιστούν γύρω από την κεφαλή (71). Τα πρόβατα εκδηλώνουν άλγος κατά την ψηλάφηση των αλλοιώσεων και απροθυμία μετακίνησης. Η μορφή αυτή της νόσου είναι ελάχιστα μεταδοτική, ωστόσο, οι αλλοιώσεις υποχωρούν με βραδύ ρυθμό (71).

(M. C. McElroy, H. F. Bassett, The Veterinary Journal, 2007, 174: 663-664)



Εικόνα 8. Αλλοιώσεις με βλατίδες που υποχωρούν στα ούλα αρνιού

(B. Mondal et al, Veterinary Research Communications, 2006, 30: 531-539)



Εικόνα 9. Αλλοιώσεις από τον ιό του λοιμώδους εκθύματος στα βλεννογονοδερματικά όρια της στοματικής κοιλότητας μολυσμένης αίγας

(A. Yeruham et al, The Veterinary Journal, 2000, 160: 74-76)



Εικόνα 10. Χρόνια αποφολιδωτική δερμάτωση στο μέτωπο προβάτου

(M. Buttner and H. J. Rziha, J. Vet. Med. B, 2002, 49: 7-16)

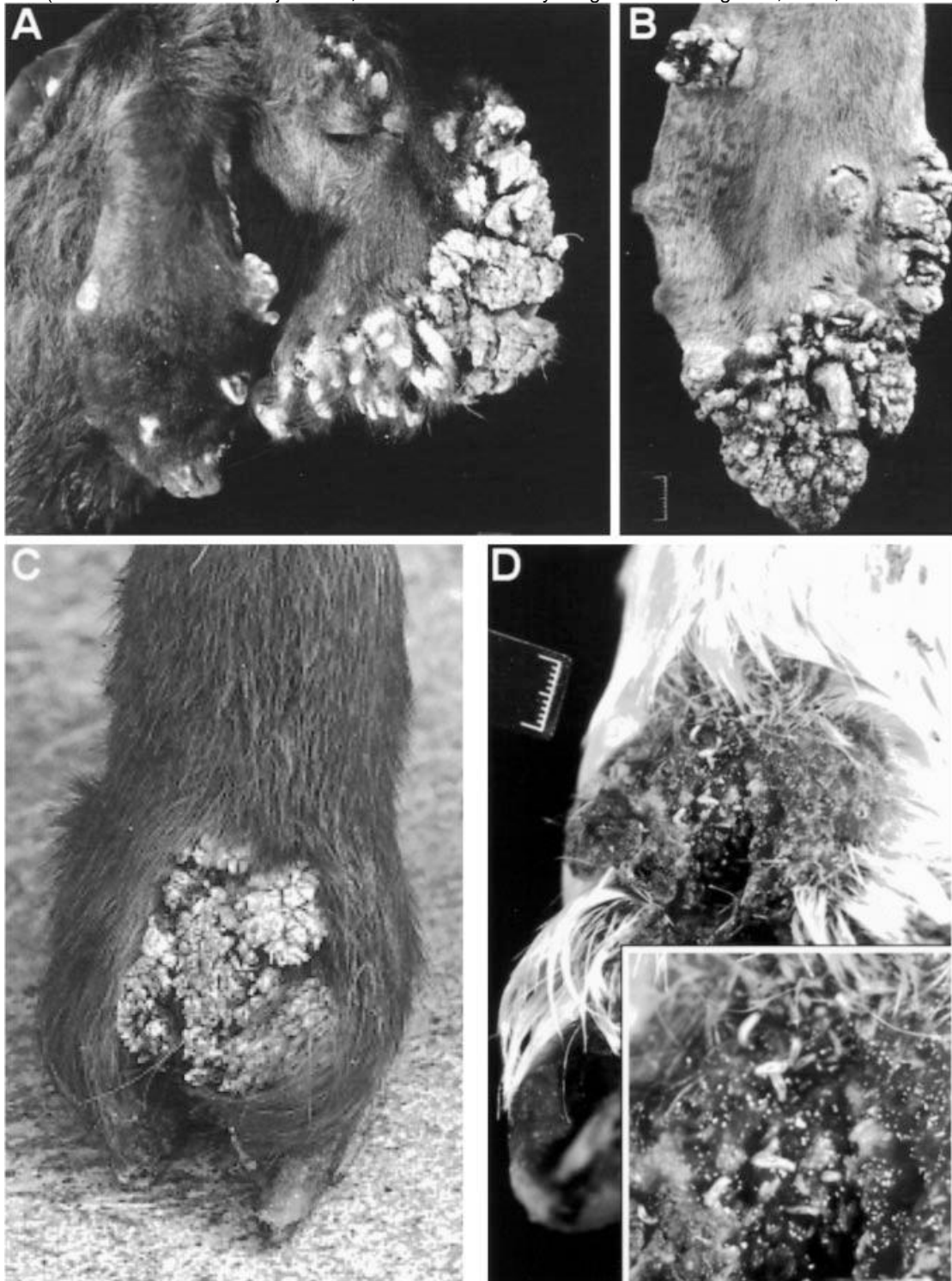


Εικόνα 11. Αλλοιώσεις στο μαστό προβατίνας γαλακτοπαραγωγής (φωτογραφικό υλικό από τον G. Duhrsen)

(A. Yeruham et al, The Veterinary Journal, 2000, 160: 74-76)



Εικόνα 12. Υπερπλαστικού τύπου αλλοιώσεις στο κάτω τμήμα του ποδιού προβάτου



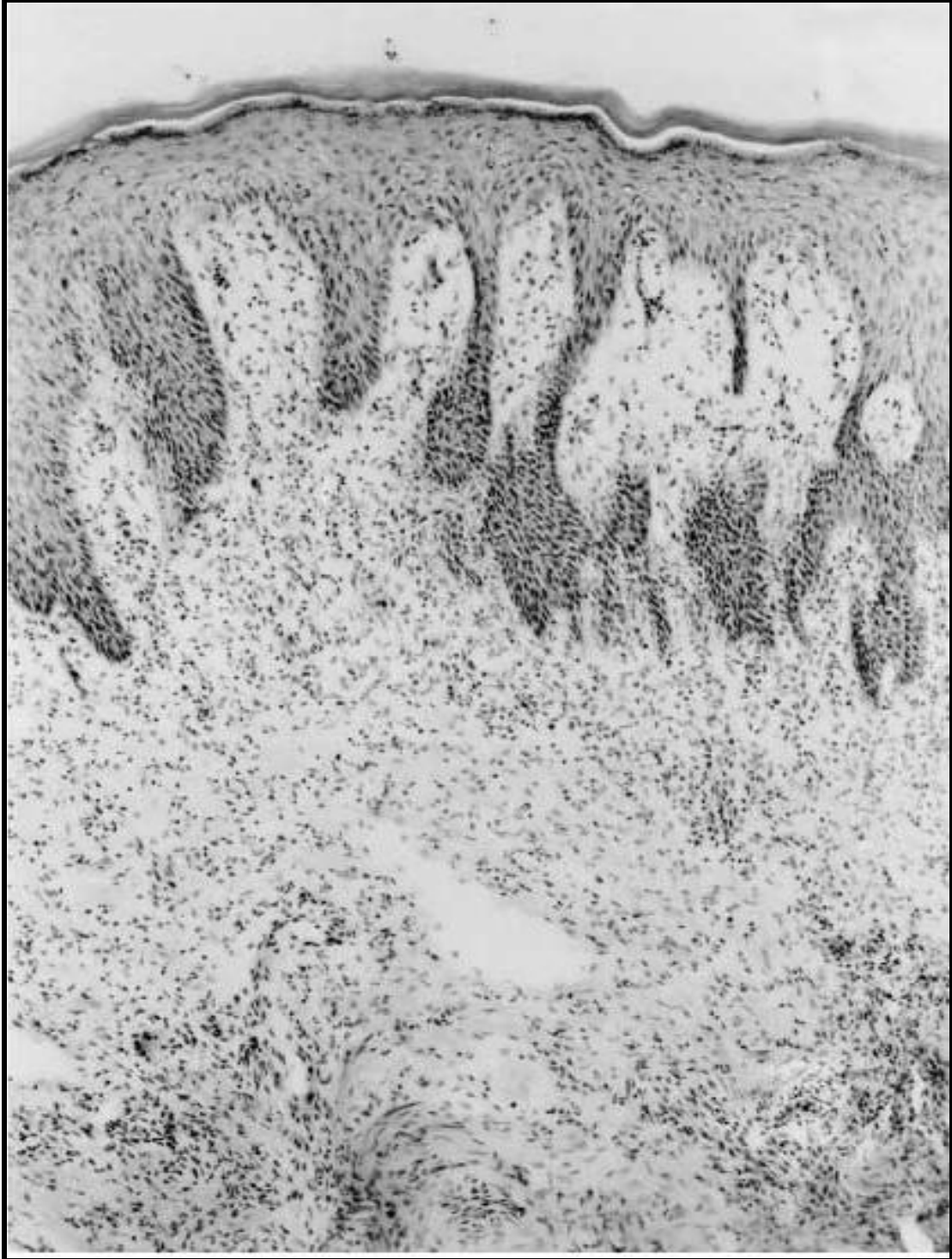
Εικόνα 13. Βαριάς μορφής υπερπλαστικού τύπου αλλοιώσεις στο δέρμα των χειλιών, των μυκτήρων, του ακρορίνιου (A), και του αριστερού αυτιού νεαρών κασικιών (B). Σχηματισμός σκληρών, στεγνών, με μορφή κρούστας θηλωματωδών αλλοιώσεων στο δέρμα του μεσοδακτύλιου διαστήματος ΤΗΣ, ή ελκωτικών, υγρών αλλοιώσεων στη στεφάνη των χηλών (D), οι οποίες έχουν επιμολυνθεί με προνύμφες μυγών

Ο χαρακτήρας των αλλοιώσεων εμφανίζεται σε σημαντικότερο βαθμό υπερπλαστικός. Οι αλλοιώσεις αρχίζουν με τη μορφή ερυθήματος και προοδευτικά εξελίσσονται σε βλατίδες, φυσαλίδες, φλύκταινες και εφελκίδες. Το σημαντικότερο χαρακτηριστικό των μακροσκοπικών αλλοιώσεων της νόσου αποτελεί η κάλυψη των προσβεβλημένων τμημάτων του δέρματος από παχιές εφελκίδες, που φέρουν καστανόφαιο χρωματισμό και εμφανίζονται υπερυψωμένες από την υπόλοιπη επιφάνεια του δέρματος. Στο στάδιο της βλατίδας και της εφελκίδας οι αλλοιώσεις χαρακτηρίζονται από έντονη υπερπλασία της επιδερμίδας.

Η νόσος εξελίσσεται σε έξι στάδια (72). Το καθένα από αυτά διαρκεί περίπου μία εβδομάδα. Κατά το πρώτο στάδιο, οι αλλοιώσεις ξεκινούν με την εμφάνιση ερυθρηματώδους κηλίδας η οποία εμφανίζεται υπερυψωμένη από την υπόλοιπη επιφάνεια του δέρματος. Ιστολογικά, το στάδιο αυτό χαρακτηρίζεται από κενοδοπιώδη εκφύλιση των επιθηλιακών κυττάρων της ακανθώδους στιβάδας της επιδερμίδας και την παρουσία των χαρακτηριστικών ενδοκυτταροπλασματικών εωσινοφιλικών εγκλείστων στα προσβεβλημένα κύτταρα. Κατά το δεύτερο στάδιο, μια ερυθρά άλως από διασταλμένα αγγεία και διηθήσεις από φλεγμονικά κύτταρα περιβάλλουν έναν λευκό δακτύλιο από κενοδοπιώδη επιδερμικά κύτταρα με ενδοκυτταροπλασματικά και ενδοπυρηνικά έγκλειστα. Ο δακτύλιος αυτός περιβάλλει με τη σειρά του μια ερυθρού χρώματος κεντρική περιοχή από πυκνωτικά επιδερμικά κύτταρα. Κατά το τρίτο στάδιο, οι αλλοιώσεις χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση ενός ερυθρού οζιδίου. Μικροσκοπικά, παρατηρείται εκφύλιση δικτυωτής μορφής της επιδερμίδας με τη δημιουργία φυσαλίδων. Το χόριο διηθείται από μακροφάγα και λεμφοκύτταρα, κατά περιοχές εμφανίζεται απογυμνωμένο από την επιδερμίδα,

ενώ οι θύλακοι των τριχών είναι διογκωμένοι από πυκνωτικά επιδερμικά κύτταρα. Κατά το τέταρτο στάδιο, το οζίδιο αποξηραίνεται και η μακροσκοπική εικόνα χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση μικρών μαύρων σιγμάτων, που αντιπροσωπεύουν πυκνωτικά κύτταρα των θυλάκων των τριχών, μέσα σε μια λεπτή κιτρινωπή περιοχή. Κατά το πέμπτο στάδιο, η επιφάνεια του οζιδίου γίνεται τραχεία λόγω της εμφάνισης θηλωματωδών σχηματισμών. Οι σχηματισμοί αυτοί, μικροσκοπικά, εμφανίζονται με τη μορφή προσεκβολών της επιδερμίδας μέσα στο χόριο, οι οποίες εκτείνονται σε όλο του το πάχος (**Εικόνα 14**). Κατά το τελευταίο στάδιο, οι αλλοιώσεις εμφανίζονται μικρότερες σε μέγεθος και λιγότερο υπεργυρμένες από το δέρμα. Το μέγεθος των θηλωματωδών σχηματισμών μειώνεται, ενώ πολλές εφελκίδες μπορεί να αποκολληθούν και να αποπέσουν. Μικροσκοπικά, οι θηλωματώδεις προσεκβολές υποχωρούν και οι διηθήσεις των κυττάρων μειώνονται, αφήνοντας το δέρμα υγιές.

(I. E. Anderson et al, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2001, 83: 161-176)



Εικόνα 14. Τυπικές αλλοιώσεις του λοιμώδους εκθύματος στην ομάδα Α προβάτων, δώδεκα μέρες μετά τη μόλυνση, με την παρουσία των χαρακτηριστικών προσεκβολών της επιδερμίδας στο χόριο

6. Επιδημιολογία και Μετάδοση

Ο ιός του λοιμώδους εκθύματος μεταδίδεται με άμεση επαφή με τα μολυσμένα ζώα και έμμεσα με μολυσμένα σκεύη ή με έντομα που είναι φορείς του ιού (73). Η λοίμωξη περιορίζεται στο σημείο εισόδου του ιού (λύσεις συνεχείας του δέρματος), χωρίς να παρουσιάζει τάσεις γενίκευσης μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Οι πολλαπλές δερματικές εντοπίσεις της νόσου οφείλονται πιθανόν στην είσοδο του ιού από περισσότερα σημεία του δέρματος (74).

Η μόλυνση εξαπλώνεται ταχύτατα στο κοπάδι, με τα περισσότερα ζώα να μολύνονται μέσα σε μερικές εβδομάδες. Η χρονική διάρκεια της νόσου κυμαίνεται από 6-8 εβδομάδες και γενικά δεν επανεμφανίζεται στο ίδιο κοπάδι μέχρι την εισαγωγή νέων ζώων. Πιστεύεται, ότι ο ιός παραμένει στην εκτροφή με τις μολυσμένες εφελκίδες. Ωστόσο, ενώ ο ιός διατηρεί τη λοιμογόνο δύναμή του για μεγάλες χρονικές περιόδους όταν βρίσκεται μέσα στις αποξηραμένες εφελκίδες, στις υγρές εφελκίδες καταστρέφεται γρήγορα (75). Επιπλέον, ζώα που παραμένουν μολυσμένα, χωρίς όμως να εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα της νόσου (ασυμπτωματικοί φορείς), είναι πιθανό να συμβάλλουν στη διατήρηση του ιού μέσα στο ποίμνιο (76). Το τελευταίο είναι πιθανό να οφείλεται και στην παραμονή του ιού στις κτιριακές εγκαταστάσεις και στις εγκαταστάσεις διαχείρισης των ζώων της εκτροφής (μολυσμένες εφελκίδες). Τέλος, οι εφελκίδες που εναποτίθενται στη στρωμνή μετά τον εμβολιασμό των ζώων με ζωντανό στέλεχος του ιού, συντελούν στην αναμόλυνση των ζώων μερικές εβδομάδες μετά την ανάρρωσή τους από την αρχική μόλυνση. Ακόμη, θεωρείται ότι πύλη εισόδου για τον ιό του

λοιμώδους εκθύματος μπορεί να αποτελούν και οι αλλοιώσεις στη στοματική κοιλότητα και στα χείλη των προβάτων και των αιγών που έχουν προσβληθεί από τον ιό της πανώλης των μικρών μηρυκαστικών (77). Επιπλέον, ο ιός της πανώλης προκαλεί ανοσοκαταστολή, γεγονός που καθιστά τα πρόβατα και τις αίγες περισσότερο ευαίσθητα σε άλλες ασθένειες, μεταξύ των οποίων και το λοιμώδες έκθυμα.

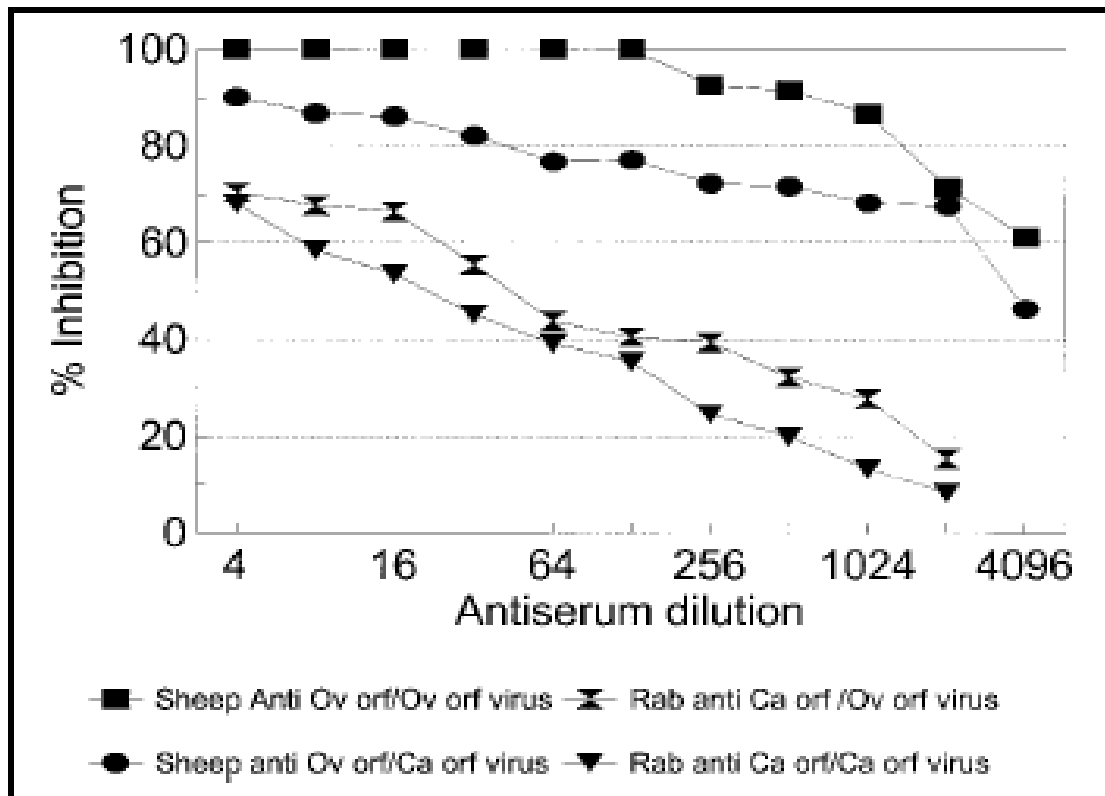
Εμφάνιση λοιμώδους εκθύματος έχει αναφερθεί και στους τάρανδους (78), στα άγρια βοοειδή (*ovibos moschatus*) (79), στις αντιλόπες, στα αλπακά (80) και στα άγρια πρόβατα (81) (Πίνακας 17). Γενικά, η νόσος είναι πιο σοβαρή στα νεαρά ζώα, γεγονός που οδηγεί σε σημαντική μείωση του πληθυσμού της άγριας πανίδας (82). Πιθανόν, η εμφάνιση της νόσου στα άγρια ζώα να σχετίζεται με την παρουσία οικόσιτων προβάτων και αιγών σε βοσκότοπους αγρίων ζώων, όπου τα πρώτα λειτουργούν ως πηγή μόλυνσης των δεύτερων (81). Από τα άγρια ζώα, οι τάρανδοι και οι άλκες εμφανίζουν ηπιότερες αλλοιώσεις της νόσου (81, 82, 78).

| Species | Location | Year(s) collected | No. positive/ no. tested | % Prevalence | Range of titers |
|-------------------------|----------------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------|--------------------|
| Domestic sheep | Fairbanks, Delta Jet., Tok | 1978 | 2/32 | 6 | 16-64 |
| Domestic goat | Fairbanks, Delta Jet., Tok | 1978 | 3/87 | 3 | 8-128 |
| Muskox | Nunivak Island | 1978-1980 | 10/45 | 22 | 8-16 |
| Muskox (captive) | Unalakleet | 1978 | 0/9 | 0 | — |
| Dall sheep | Dry Creek, Sheep Creek | 1971, 1978, 1979 | 46/124 | 37 | 8-≥320 |
| Dall sheep (captive) | Fairbanks | 1977-1979 | 11/30 | 37 | 8-≥320 |

Πίνακας 17. Τίτλοι αντισωμάτων κατά του ιού λοιμώδους εκθύματος σε διάφορα ζώα στην Αλάσκα (R. L. Zarnke et al, Journal of Wildlife Diseases, 1983, 19: (3) 170-174

Έχει, επίσης, καταγραφεί μια ασυνήθιστη εμφάνιση της νόσου σε σκύλους (83), που πιθανό μολύνθηκαν μετά την κατανάλωση σφαγίου προβάτου. Πειραματική μετάδοση του ιού έχει επιτευχθεί σε αγελάδες, κουνέλια, άλογα και πιθήκους όχι, όμως, σε χοίρους, λευκούς επίμους, λευκά ποντίκια, σκύλους, γάτες, όρνιθες, βάτραχους και περιστέρια (64).

Η μετάδοση του ιού από τα πρόβατα στις αίγες, και αντίστροφα, συμβαίνει συχνά (84), όμως, δεν είναι σπάνιες και οι περιπτώσεις που οι προσπάθειες μετάδοσης του ιού από το ένα είδος στο άλλο απέτυχαν (85, 86). Τα αποτελέσματα της φυλογενετικής ανάλυσης δείχνουν ότι τα στελέχη του ιού του λοιμώδους εκθύματος, που απομονώνονται από πρόβατα και από αίγες, εμφανίζουν γενετικές διαφορές μεταξύ τους (69). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι τα πολυκλωνικά αντισώματα, που αναπτύσσονται έναντι του ιού, εξουδετερώνουν περισσότερο αποτελεσματικά τα στελέχη του που προέρχονται από πρόβατα από ότι εκείνα που προέρχονται από αίγες (69). Αυτό δείχνει ότι υπάρχουν μερικές διαφορές ανάμεσα στους αντιγονικούς επίτοπους των διαφόρων στελεχών του ιού που προέρχονται από πρόβατα και αίγες και πιθανόν αιτιολογεί σε κάποιο βαθμό την αποτυχία των εμβολίων με στελέχη του πρόβειου τύπου να προστατεύσουν τα νεογέννητα κατσίκια (69) **(Πίνακας 18)**.



Πίνακας 18. Η διαφοροποίηση στην ικανότητα εξουδετέρωσης των anti-ovine πολυκλωνικών αντισωμάτων έναντι απομονώσεων του ιού από πρόβατα και από αίγες (A. De la Concha-Bermejillo et al, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2003, 15: 423-431)

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι σε μικτή εκτροφή αιγοπροβάτων έχει παρατηρηθεί κλινική εμφάνιση της νόσου στις αίγες, όχι, όμως, και στα πρόβατα (87). Εντούτοις, σε άλλες μικτές εκτροφές οι αλλοιώσεις του λοιμώδους εκθύματος παρατηρούνται ταυτόχρονα σε πρόβατα και αίγες (73). Ακόμη, διάφορα πειράματα για τη μετάδοση του ιού του λοιμώδους εκθύματος, με τη χρησιμοποίηση εφελκίδων από σοβαρά περιστατικά της νόσου σε αίγες, έχουν αποτύχει να προκαλέσουν σοβαρές αλλοιώσεις λοιμώδους εκθύματος σε αρνιά (69). Όλα τα προηγούμενα στηρίζουν την άποψη ότι ορισμένοι ατομικοί ή γενετικοί παράγοντες ευαισθησίας του ξενιστή ίσως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου (69). Επιπλέον, μπορεί

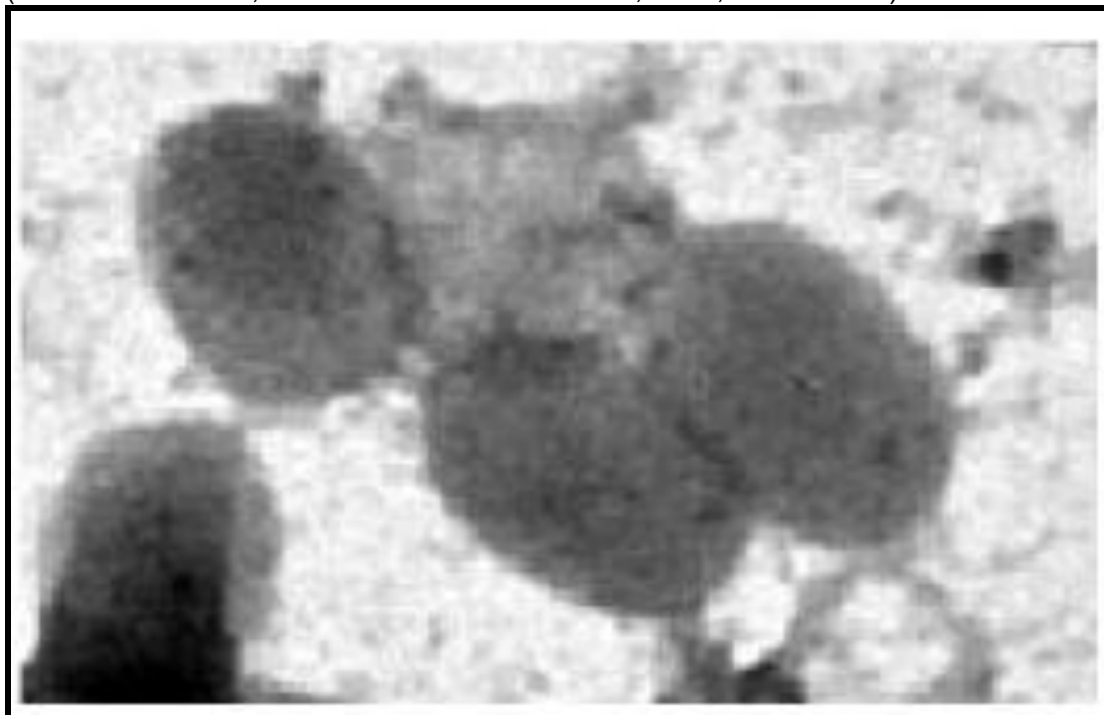
να παίζει ρόλο και η ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος των ζώων (88, 89, 90). Συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι ορισμένες φυλές προβάτων είναι πιο ευαίσθητες από κάποιες άλλες, όπως συμβαίνει με τη φυλή Asaff (90). Οι τραυματισμοί του δέρματος θεωρούνται ως προδιαθέτοντες παράγοντες στην εμφάνιση του λοιμώδους εκθύματος (91, 92, 93, 94, 95).

7. Διάγνωση

Η κλινική διάγνωση της νόσου στηρίζεται στην εμφάνιση των χαρακτηριστικών μακροσκοπικών αλλοιώσεων, κυρίως, στο δέρμα των χειλιών και των μυκτήρων αρνιών και κατσικιών. Επίσης, στηρίζεται στο γεγονός ότι προσβάλλονται, συνήθως, ζώα κάτω του έτους και στα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου. Συχνά, όμως, η κλινική εικόνα είναι άτυπη και απαιτείται εργαστηριακή επιβεβαίωση. Κλινικά, το λοιμώδες έκθυμα πρέπει να διαφοροποιηθεί από την **ευλογιά** (εφελκίδες που εξαπλώνονται σε όλο το σώμα και μετά την αποκόλλησή τους παραμένει ουλή, ενώ συνυπάρχουν και γενικά συμπτώματα), την **Bluetongue** (ελκωτικές και όχι υπερπλαστικού τύπου αλλοιώσεις, με συστηματικά συμπτώματα και εποχική εμφάνιση), την **ελκωτική δερματίτιδα** του προβάτου (προσβάλλονται, συνήθως, ενήλικα ζώα και χαρακτηρίζεται, κυρίως, από έλκη στη στοματική κοιλότητα, στο δέρμα του προσώπου, της στεφάνης των χηλών και του μεσοδακτυλίου διαστήματος, των εξωτερικών γεννητικών οργάνων, καθώς και στο βλεννογόνο της γεννητικής οδού), τον **αφθώδη πυρετό** (οι αλλοιώσεις στο στάδιο της βλατίδας και της εφελκίδας δεν παρουσιάζουν την έντονη υπερπλασία της επιδερμίδας του λοιμώδους εκθύματος και επιπλέον προσβάλλονται τα βοοειδή και οι χοίροι), τη **λοιμώδη ποδοδερματίτιδα** (δεν παρατηρούνται αλλοιώσεις στη στοματική κοιλότητα) και τη **δερματοφυτίαση**. Ακόμη, στη διαφορική διάγνωση μπορεί να συμπεριληφθούν οι νεοπλασίες (καρκινώματα), η χοριοπτική ψώρα (96) και τα υπερτροφικά έλκη και τα χηλοειδή (95).

Για την εργαστηριακή επιβεβαίωση απαιτείται η λήψη προσφάτως παραχθέντων εφελκίδων και η εξέτασή τους στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, οπότε είναι δυνατή η απευθείας παρατήρηση του ιού, ο οποίος έχει χαρακτηριστική μορφολογία (62) (**Εικόνα 15**).

(M. Hosamani et al, Zoonoses and Public Health, 2007, 54: 204-208)



Εικόνα 15. Χαρακτηριστική ωειδής μορφολογία των σωματιδίων του ιού του λοιμώδους εκθύματος στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο

Επιπλέον, περιγράφονται διάφορες ορολογικές δοκιμές για τη μέτρηση της χυμικής ανταπόκρισης του ξενιστή στη μόλυνση από τον ιό του λοιμώδους εκθύματος. Η πιο ευαίσθητη από αυτές είναι η δοκιμή της ELISA που αποδεικνύεται αποτελεσματικότερη στην ανίχνευση των αντισωμάτων στον ορό του αίματος των αιγών και των προβάτων, τόσο αυτών από τα σφαγεία, όσο και εκείνων από τη φάση της κλινικής ίασης των ζώων (97). Μάλιστα, η δοκιμή της ELISA είναι ακόμη πιο αποτελεσματική στην ανίχνευση των αντισωμάτων από ορούς προβάτων και αιγών που βρίσκονται στο

στάδιο της ανάρρωσης (98). Επιπλέον, η δοκιμή αυτή έχει αποδειχθεί, χωρίς αμφιβολία, ότι υπερέχει έναντι των υπολοίπων ορολογικών δοκιμών για μια σειρά από ιούς που αφορούν τόσο τον άνθρωπο, όσο και τα ζώα (99, 100, 98, 101). Η καθυστερημένου τύπου αντίδραση υπερευαισθησίας προτείνεται ως ευαίσθητη μέθοδος για την ανίχνευση του ιού σε ζώα που έχουν εκτεθεί στη μόλυνση, αλλά δεν έχει πρακτική εφαρμογή (11).

Η απομόνωση του ιού δεν συνιστά διαγνωστική μέθοδο εκλογής, διότι, πρώτον, οι εφελκίδες, που αποτελούν το παθολογικό υλικό επιλογής, είναι συχνά τοξικές για τα κύτταρα της καλλιέργειας και, δεύτερον, απαιτείται μεγάλος αριθμός διαδοχικών τυφλών διόδων του ιού σε κυτταροκαλλιέργειες μέχρι να παρατηρηθεί η τυπική κυτταροπαθογόνος δράση του (11). Η δοκιμές της ανοσοδιάχυσης σε άγαρ και της σύνδεσης του συμπληρώματος για την ανίχνευση των αντιγόνων του ιού, επίσης, περιγράφονται ως διαγνωστικές μέθοδοι, αλλά δεν είναι ευαίσθητες (11).

Με την τεχνική Western-blot ανιχνεύονται διάφορα αντιγόνα του ιού. Ένα από αυτά είναι ισχυρά ανοσοδιεγερτικό (50). Πρόκειται για το πολυπεπτίδιο 40K, πιθανόν το κύριο συστατικό των μικροσωληναρίων της εξωτερικής μεμβράνης του ιού, που αντιδρά με τον ορό όλων των υπό εξέταση ζώων και είναι το πρώτο συστατικό του ιού που αναγνωρίζεται από το ανοσοποιητικό σύστημα των ζώων, όταν αυτά εκτίθενται για πρώτη φορά στη μόλυνση (50).

Η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης είναι η σύγχρονη μέθοδος επιλογής για την εργαστηριακή διάγνωση του νοσήματος. Χρησιμοποιείται κυρίως η ημι-ένθετη (semi-nested) PCR, με την οποία πολλαπλασιάζεται το γονίδιο BZL, μήκους 235 bp, καθώς και μια άλλη παραλλαγή της, που εφαρμόζεται για τη διάγνωση του

λοιμώδους εκθύματος στον άνθρωπο. Η δεύτερη τεχνική στοχεύει το γονίδιο της RNA πολυμεράσης του ιού (11). Επιπλέον, έχει αναπτυχθεί και real-time PCR, βασισμένη σε TaqMan ιχνηλάτη, η οποία πολλαπλασιάζει το γονίδιο B2L, μήκους 70 bp (102). Η μέθοδος αυτή έχει μεγάλη ειδικότητα και ευαισθησία (**Πίνακας 16**) και επιπλέον μειώνει το χρόνο ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης του ιού του λοιμώδους εκθύματος. Το πρόβλημα είναι στη διαφοροποίηση των άγριων τύπων του ιού από τα εμβολιακά στελέχη, η οποία απαιτεί εκκινητές με μεγαλύτερη ειδικότητα ανίχνευσης. Σε κάθε περίπτωση είναι δύσκολη η εργαστηριακή επιβεβαίωση της νόσου σε υλικό από μη προσφάτως παραχθείσες εφελκίδες.

| TaqMan [®] PCR | |
|--------------------------|-------|
| Positive orf sample | 84/86 |
| Negative orf sample | 2/86 |
| Sensitivity ^a | 97.7% |
| Positive non-orf samples | 1/13 |
| Negative non-orf sample | 12/13 |
| Specificity ^b | 92.8% |

Πίνακας 16. Ειδικότητα και ευαισθησία της μεθόδου TaqMan PCR (L. Gallina et al, Journal of Virological Methods, 2006, 134: 140-145)

Είναι, επίσης, ιδιαίτερα αποτελεσματική η τεχνική που βασίζεται στον πολλαπλασιασμό του γονιδίου VIR, σε υλικά από δερματικές αλλοιώσεις νεογέννητων κασικιών (69). Το γονίδιο αυτό είναι εξαιρετικά συντηρημένο ανάμεσα στα στελέχη του ιού του

λοιμώδους εκθύματος και ο πολλαπλασιασμός του ίσως είναι περισσότερο κατάλληλος για τη διάγνωση της νόσου.

8. Θεραπεία-Πρόληψη

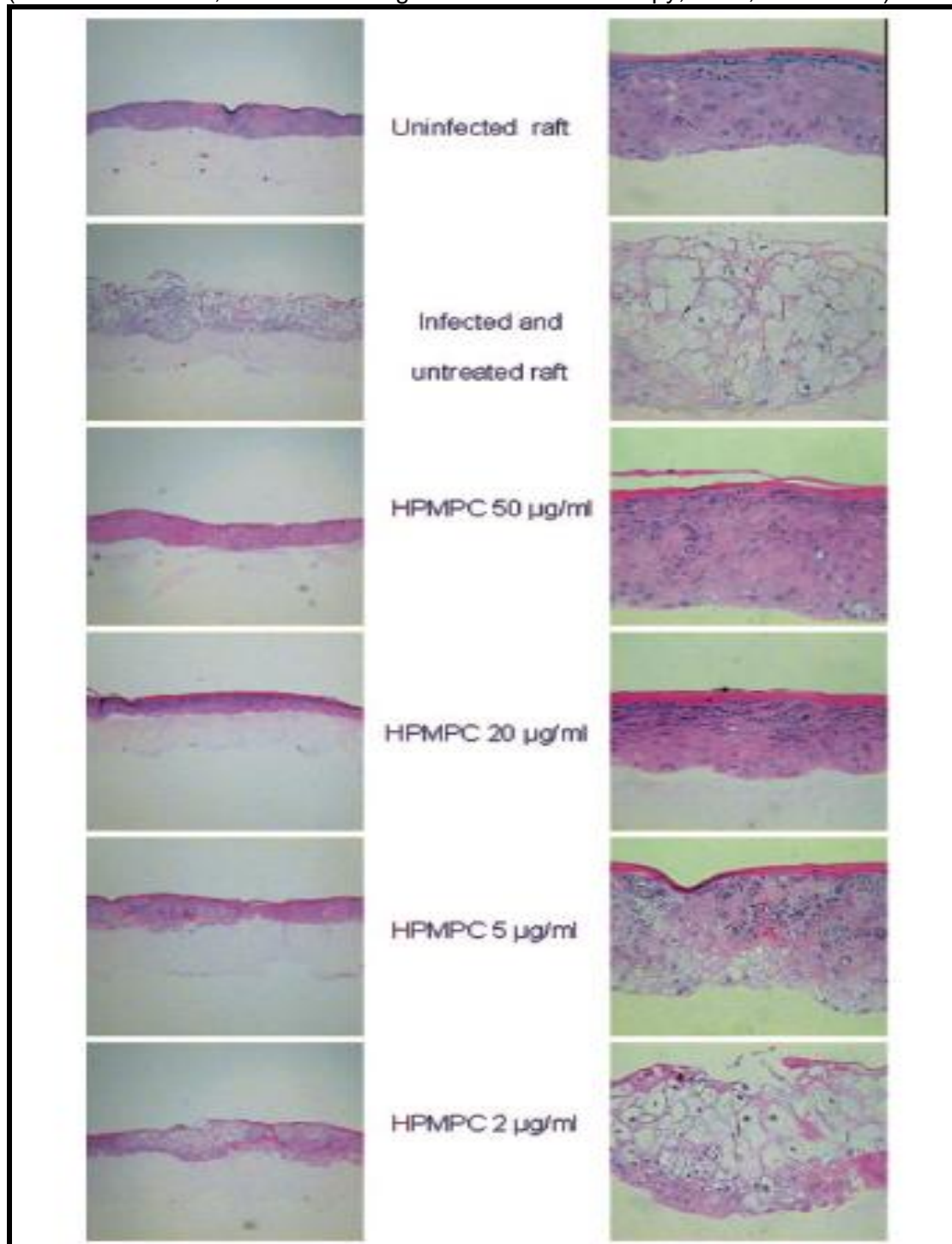
Η μόλυνση, συχνά, αυτοπεριορίζεται και, μάλιστα, με ελάχιστες επιπλοκές (103). Δεν υπάρχει ουσιαστική θεραπεία στην αντιμετώπιση του λοιμώδους εκθύματος. Ωστόσο, μπορεί να χορηγηθούν αντιβιοτικά ή αντιμυκητιακά (τοπικά ή παρεντερικά) για την αντιμετώπιση των δευτερογενών βακτηριακών ή μυκητιακών, αντίστοιχα, επιπλοκών (στοματίτιδες, μαστίτιδες, ποδοδερματίτιδες). Επιπλέον, συστήνεται η χορήγηση υγρής τροφής (γάλα ή υποκατάστατα) στα αρνιά και στα κατσίκια που αδυνατούν να προσλάβουν στερεά τροφή, λόγω στοματίτιδας, και για τις προβατίνες και τις αίγες με αλλοιώσεις στο δέρμα του μαστού και των θηλών συστήνεται να αρμέγονται προσεκτικά με σκοπό την αποφυγή μαστίτιδας. Σε επώδυνες δερματικές αλλοιώσεις του στόματος των νεαρών αρνιών και κατσικιών, καθώς και του μαστού των προβατινών και των αιγών, με ή χωρίς δευτερογενείς επιπλοκές, η χορήγηση αλοιφών χλωρεξιδίνης μπορεί να είναι επωφελής (104, 105). Η απομάκρυνση των εφελκίδων δεν συστήνεται, διότι ίσως καθυστερήσει την κλινική ίαση. Η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων από το στόμα μπορεί να περιορίσει τη φλεγμονώδη αντίδραση και τον πόνο (106). Η χρήση κρέμας στεροειδών σε περίπτωση επιπλοκής με γενικευμένη ατοπική δερματίτιδα, προκαλεί την επιδείνωση των αλλοιώσεων του λοιμώδους εκθύματος (107). Πρόσφατα, η χορήγηση αντι-ιικών φαρμάκων, τοπικά, όπως η ιδοξουριδίνη, η σιδοφοβίρη και η ιμικουιμόδη, έχει ευρεία εφαρμογή για τη θεραπεία του λοιμώδους εκθύματος (106). Μάλιστα, η τοπική εφαρμογή της σιδοφοβίρης (HPMPC, CDV) σε πειραματικά μολυσμένα αρνιά οδήγησε στη μείωση της βαρύτητας

και της διάρκειας των αλλοιώσεων, με ταυτόχρονη μείωση της βιωσιμότητας του ιού στις εφελκίδες (108).

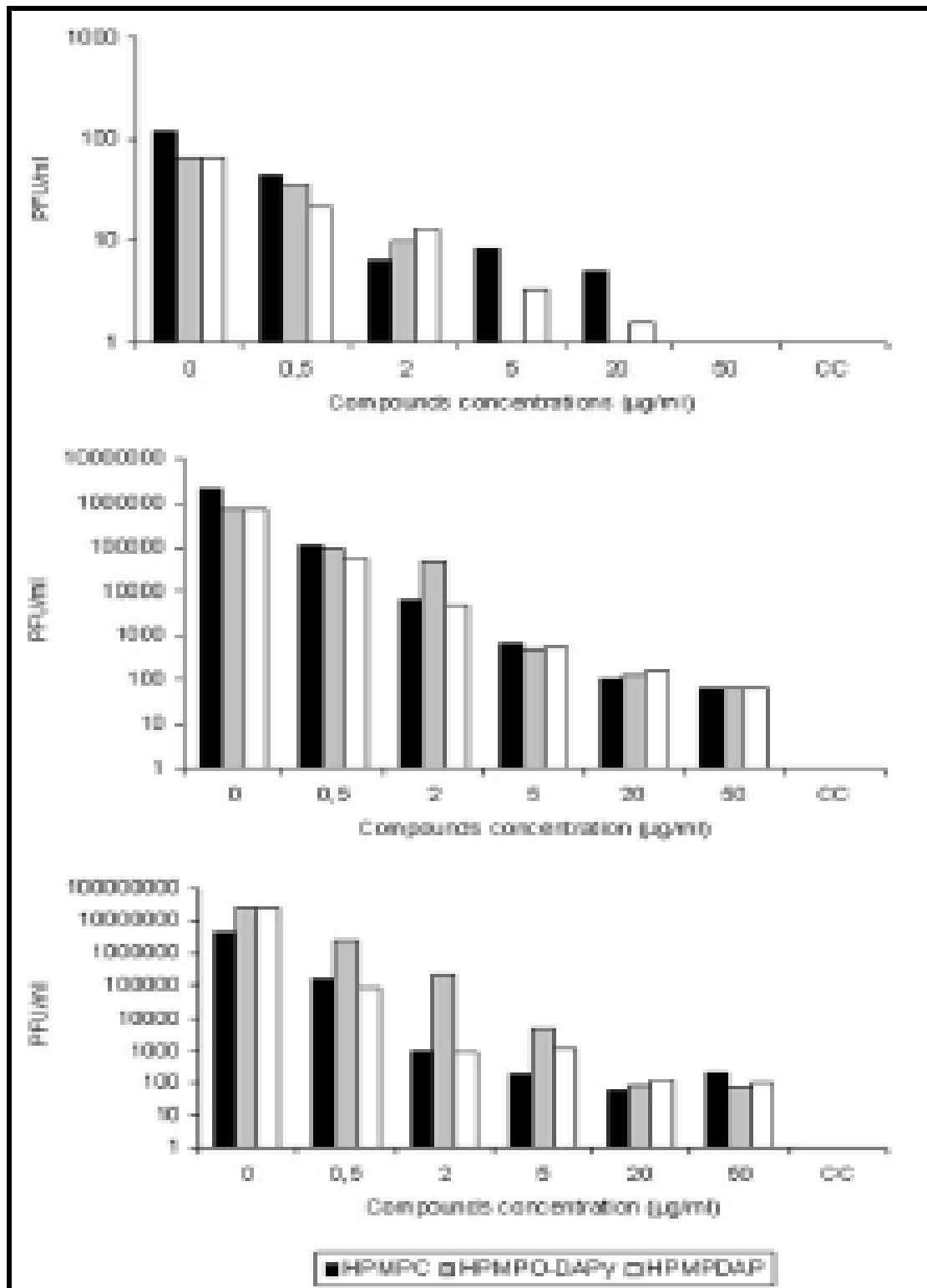
Η δραστηριότητα των αντι-ιικών φαρμάκων έχει αξιολογηθεί σε κυτταρικές σειρές από εμβρυικούς ινοβλάστες πνευμόνων ανθρώπου, καθώς και σε ιστοκαλλιέργειες από κερατινοκύτταρα αρνιού. Οι δύο αυτοί τύποι κυτταροκαλλιιεργειών αποτελούν ιδανικό υπόστρωμα για την ανάπτυξη του ιού του λοιμώδους εκθύματος. Τα πιο ενεργά μόρια των αντι-ιικών φαρμάκων, στις κυτταροκαλλιέργειες αυτές, είναι τα ΗΡΜΡΑ, 3-deaza- ΗΡΜΡΑ και ΗΡΜΡΔΑΡ, που ανήκουν στην οικογένεια των ακυκλικών νουκλεοτιδικών φωσφατιδίων (ANPs). Εξ αυτών, τα δυο τελευταία έχουν την υψηλότερη ειδικότητα (109). Επιπλέον, ανάμεσα στις νέας γενιάς ANPs, το μόριο ΗΡΜΡΟ-ΔΑΡγ σημειώνει έντονη δραστηριότητα έναντι του ιού του λοιμώδους εκθύματος, αλλά έχει υψηλότερη μέση θανατηφόρο δόση (IC_{50}) και χαμηλότερη ειδικότητα σε σύγκριση με το ΗΡΜΡC/ CDV (110).

Η δράση του ΗΡΜΡΟ-ΔΑΡγ έναντι του ιού του λοιμώδους εκθύματος είναι μικρότερη σε σύγκριση με εκείνη των ΗΡΜΡC/ CDV και ΗΡΜΡΔΑΡ (**Πίνακας 20**). Ωστόσο, μετά από θεραπεία 5 μερών με τα ΗΡΜΡC/ CDV, ΗΡΜΡΔΑΡ και ΗΡΜΡΟ-ΔΑΡγ αντι-ιικά φάρμακα, και μάλιστα στις υψηλότερες συγκεντρώσεις τους (50 και 20 $\mu\text{g/ml}$), κανένα από τα τρία δεν προκαλεί τοξικά φαινόμενα στο επιθήλιο, ενώ παρέχει πλήρη προστασία απέναντι στην ανάπτυξη του ιού του λοιμώδους εκθύματος (**Εικόνα 19**) (109).

(F. Dal Pozzo et al, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2005, 4843-4852)



Εικόνα 19. Καλλιέργειες ενοφθαλισμένες με τον ιό του λοιμώδους εκθύματος και θεραπεία τους με διάφορες συγκεντρώσεις του HPMPC/ CDV



Πίνακας 20. Η επίδραση των διαφόρων συγκεντρώσεων των HPMPC/CDV, HMPDAP και HPMPO-DAP γ στα συνδεδεμένα με τον ιό του λοιμώδους εκθύματος κύτταρα. Η ανάπτυξη του ιού εκφράζεται σε μονάδες PFU/ml. Το εύρος του ιού αξιολογείται στις 24 (πρώτο πάνελ), 72 (δεύτερο πάνελ) και 96 (τρίτο πάνελ) ώρες μετά από τη μόλυνση (F. Dal Pozzo et al, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2005, 4843-4852)

Επιπλέον, έχει αξιολογηθεί πειραματικά και η αντι-ιική δράση των αλκοξυαλκυλικών εστέρων της σιδοφοβίρης (CDV, HPMP), της κυκλικής σιδοφοβίρης (cCDV) και του παράγωγου της αδενίνης [(S)-HPMPA], που ανήκουν επίσης στην οικογένεια των ANPs, τόσο σε εμβρυικούς ινοβλάστες πνευμόνων ανθρώπου, όσο και σε κερατινοκύτταρα αρνιού (**Πίνακες 21, 22**) (108). Παρά το ότι η ειδικότητα των πρωταρχικών συστατικών είναι ήδη υψηλή στα κερατινοκύτταρα αρνιού, όταν χρησιμοποιούνται τα παραπάνω φάρμακα τότε αυτή αυξάνεται ως και 10 φορές. Μεταξύ των αλκοξυαλκυλικών εστέρων, αυτοί του παράγωγου της αδενίνης (S)-HPMPA εμφανίζουν την υψηλότερη δραστηριότητα και ειδικότητα έναντι του ιού του λοιμώδους εκθύματος. Πιο συγκεκριμένα, οι HDP-(S)-HPMPA και ODE-(S)-HPMPA είναι τα πιο δραστικά φάρμακα για τους εμβρυικούς ινοβλάστες πνευμόνων ανθρώπου και τα κερατινοκύτταρα αρνιού, αντίστοιχα. Ακόμη, έχει επιβεβαιωθεί ότι στα κερατινοκύτταρα αρνιού, οι ODE-CDV και OLE-CDV έχουν καλύτερη δράση από τη CDV/HPMPC έναντι των παραροχ-ιών.

Οι αλκοξυαλκυλικοί εστέρες της σιδοφοβίρης (CDV, HPMP) έχουν βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα όταν χορηγούνται από το στόμα και χαμηλότερη συγκέντρωση στους νεφρούς σε σύγκριση με τα πρωταρχικά συστατικά τους (108). Αυτά τα χαρακτηριστικά καθιστούν δυνατή τη χορήγησή τους από τη στοματική οδό σε ασθενείς που βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή. Κατ' επέκταση, σε ένα μολυσμένο ποίμνιο, η χορήγηση ενός αντι-ιικού φαρμάκου από το στόμα θα ήταν ευκολότερη από την τοπική εφαρμογή του.

| Human embryonic lung fibroblasts | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|--|-----------------|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------|-------------------|--|-----------------|----------|-------|------|-------|------------|
| Compound | Antiviral activity IC ₅₀ (µg/ml) ^a | | | | | | Fold ^c | Cytotoxicity (µg/ml) CC ₅₀ ^d | SI ^b | | | | | |
| | ORFV strains | | | | | Average | | | ORFV strains | | | | | Average |
| | IT-C2 | IT-M6-90 | IT-To | NZ2 | IT-01 | | | | IT-C2 | IT-M6-90 | IT-To | NZ2 | IT-01 | |
| HDP-CDV | 0.0005 ± 0.0000 | 0.0004 ± 0.0001 | 0.0017 ± 0.0016 | 0.0015 ± 0.0007 | 0.0004 ± 0.0002 | 0.0009 ± 0.0006 | 344 | 0.37 ± 0.09 | 740 | 925 | 218 | 247 | 925 | 611 ± 354 |
| ODE-CDV | 0.0010 ± 0.0006 | 0.0018 ± 0.0018 | 0.0018 ± 0.0003 | 0.0012 ± 0.0002 | 0.0007 ± 0.0003 | 0.0013 ± 0.0003 | 238 | 0.16 ± 0.11 | 160 | 89 | 89 | 133 | 229 | 140 ± 58 |
| OLP-CDV | 0.0017 ± 0.0004 | 0.0008 ± 0.0004 | 0.0016 ± 0.0006 | 0.0029 ± 0.0020 | 0.0007 ± 0.0003 | 0.0015 ± 0.0009 | 207 | 1.04 ± 0.51 | 612 | 1300 | 650 | 359 | 1486 | 881 ± 483 |
| ODRG-CDV | 0.0006 ± 0.0002 | 0.0005 ± 0.0001 | 0.0023 ± 0.0020 | 0.0027 ± 0.0023 | 0.0009 ± 0.0005 | 0.0014 ± 0.0010 | 221 | 0.30 ± 0.09 | 500 | 600 | 130 | 111 | 333 | 335 ± 218 |
| OLE-CDV | 0.0007 ± 0.0002 | 0.0004 ± 0.0001 | 0.0026 ± 0.0008 | 0.0018 ± 0.0007 | 0.0009 ± 0.0002 | 0.0013 ± 0.0009 | 238 | 0.18 ± 0.09 | 257 | 450 | 69 | 100 | 200 | 215 ± 151 |
| CDV | 0.37 ± 0.20 | 0.17 ± 0.05 | 0.35 ± 0.13 | 0.41 ± 0.24 | 0.24 ± 0.07 | 0.31 ± 0.10 | | 37.9 ± 0.7 | 102 | 223 | 108 | 92 | 158 | 137 ± 54 |
| OLE-CDV | 0.0020 ± 0.0000 | 0.0012 ± 0.0011 | 0.0029 ± 0.0030 | 0.0008 ± 0.0004 | 0.0014 ± 0.0001 | 0.0017 ± 0.0008 | 512 | 0.26 ± 0.18 | 90 | 150 | 62 | 225 | 129 | 131 ± 63 |
| cCDV | 0.87 ± 0.32 | 1.00 ± 0.00 | 0.67 ± 0.20 | 0.83 ± 0.38 | 1.00 ± 0.02 | 0.87 ± 0.14 | | 42.4 ± 12.2 | 40 | 42 | 63 | 51 | 42 | 50 ± 9 |
| HDP-HPMPA | 0.000014 ± 0.000011 | ND | ND | 0.000013 ± 0.00 | ND | 0.000013 ± 0.000007 | 5078 | 0.044 ± 0.003 | 3143 | ND | ND | 3438 | ND | 3291 ± 210 |
| ODE-HPMPA | 0.000030 ± 0.000025 | ND | ND | 0.000021 ± 0.000012 | ND | 0.000026 ± 0.000017 | 2538 | 0.01 ± 0.00 | 333 | ND | ND | 478 | ND | 406 ± 103 |
| HPMPA | 0.068 ± 0.030 | 0.050 ± 0.000 | 0.057 ± 0.012 | 0.064 ± 0.019 | 0.093 ± 0.040 | 0.066 ± 0.016 | | 2.80 ± 0.07 | 41 | 56 | 49 | 44 | 30 | 44 ± 10 |

Values represent the means for at least two independent experiments. ND, not determined.

^a Concentration required to inhibit virus-induced CPE by 50%.

^b Selectivity index: ratio of CC₅₀ to IC₅₀.

^c Fold decrease in IC₅₀ values compared to the corresponding parent compound.

^d Concentration required to reduce cell growth by 50%.

Πίνακας 21. Η δραστηριότητα των αλκοξυαλκυλικών εστέρων της CDV/HPMPC, της cCDV και του (S)-HPMPA έναντι διαφόρων στελεχών του ιού του λοιμώδους εκθύματος, σε καλλιέργειες από εμβρυικούς ινοβλάστες πνευμόνων ανθρώπου (F. Dal Pozzo et al, Antiviral Research, 2007, 75: 52-57)

| Primary lamb keratinocytes | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|--|---------------|-----------------|---------------|--------------|-----------------|-------------------|--|-----------------|----------|-------|-----|-------|-----------|
| Compound | Antiviral activity IC ₅₀ (µg/ml) ^a | | | | | | Fold ^c | Cytotoxicity (µg/ml) CC ₅₀ ^d | SI ^b | | | | | |
| | ORFV strains | | | | | Average | | | ORFV strains | | | | | Average |
| | IT-C2 | IT-M6-90 | IT-To | NZ2 | IT-01 | | | | IT-C2 | IT-M6-90 | IT-To | NZ2 | IT-01 | |
| HDP-CDV | 0.007 ± 0.003 | 0.08 ± 0.085 | 0.018 ± 0.009 | 0.18 ± 0.13 | 0.12 ± 0.02 | 0.087 ± 0.065 | 28 | >5 | >179 | >63 | >278 | >28 | >43 | 118 ± 107 |
| ODE-CDV | 0.0032 ± 0 | 0.023 ± 0.025 | 0.0095 ± 0.0064 | 0.03 ± 0.01 | 0.03 ± 0.02 | 0.019 ± 0.012 | 127 | 3.21 ± 1.93 | 465 | 140 | 338 | 107 | 107 | 229 ± 159 |
| OLP-CDV | 0.067 ± 0.032 | 0.19 ± 0.25 | 0.031 ± 0.028 | 0.32 ± 0.14 | 0.4 ± 0.17 | 0.20 ± 0.16 | 12 | >5 | >76 | >26 | >161 | >16 | >13 | 58 ± 63 |
| ODRG-CDV | 0.017 ± 0.014 | 0.15 ± 0.18 | 0.0033 ± 0.0021 | 0.11 ± 0.07 | 0.093 ± 0.04 | 0.075 ± 0.061 | 32 | 3.93 ± 0.40 | 218 | 26 | 715 | 36 | 42 | 207 ± 205 |
| OLE-CDV | 0.0038 ± 0.0018 | 0.047 ± 0.047 | 0.014 ± 0.009 | 0.03 ± 0.021 | 0.06 ± 0.036 | 0.031 ± 0.023 | 78 | 2.73 ± 1.99 | 144 | 38 | 193 | 91 | 46 | 107 ± 62 |
| CDV | 0.24 ± 0.07 | 2.6 ± 0.85 | 0.5 ± 0 | 1.26 ± 0.7 | 7.5 ± 3.54 | 2.42 ± 2.98 | | >50 | >53 | >19 | >100 | >40 | >0 | 44 ± 36 |
| OLE-CDV | 0.021 ± 0.016 | 0.13 ± 0.11 | 0.0095 ± 0.0064 | 0.13 ± 0.13 | 0.15 ± 0.03 | 0.088 ± 0.067 | 35 | 4.53 ± 0.81 | 105 | 35 | 477 | 35 | 30 | 136 ± 193 |
| C2CDV | 0.24 ± 0 | 3.2 ± 2.55 | 1.25 ± 1.06 | 5.33 ± 3.51 | 5.63 ± 3.79 | 3.13 ± 2.40 | | >50 | >27 | >16 | >40 | >0 | >0 | 20 ± 13 |
| HDP-HPMPA | 0.011 ± 0.001 | ND | ND | 0.036 ± 0.006 | ND | 0.023 ± 0.018 | 31 | 1.60 ± 0.57 | 145 | ND | ND | 44 | ND | 94 ± 71 |
| ODE-HPMPA | 0.0026 ± 0.0013 | ND | ND | 0.006 ± 0.001 | ND | 0.0043 ± 0.0024 | 169 | 1.15 ± 1.20 | 442 | ND | ND | 192 | ND | 317 ± 177 |
| HPMPA | 0.18 ± 0.09 | 0.83 ± 0.24 | 0.41 ± 0.01 | 0.61 ± 0.36 | 1.63 ± 0.92 | 0.74 ± 0.56 | | 22.18 ± 14.19 | 72 | 27 | 54 | 36 | 13 | 40 ± 23 |

Values represent the means for at least two independent experiments. ND, not determined.

^a Concentration required to inhibit virus-induced CPE by 50%.

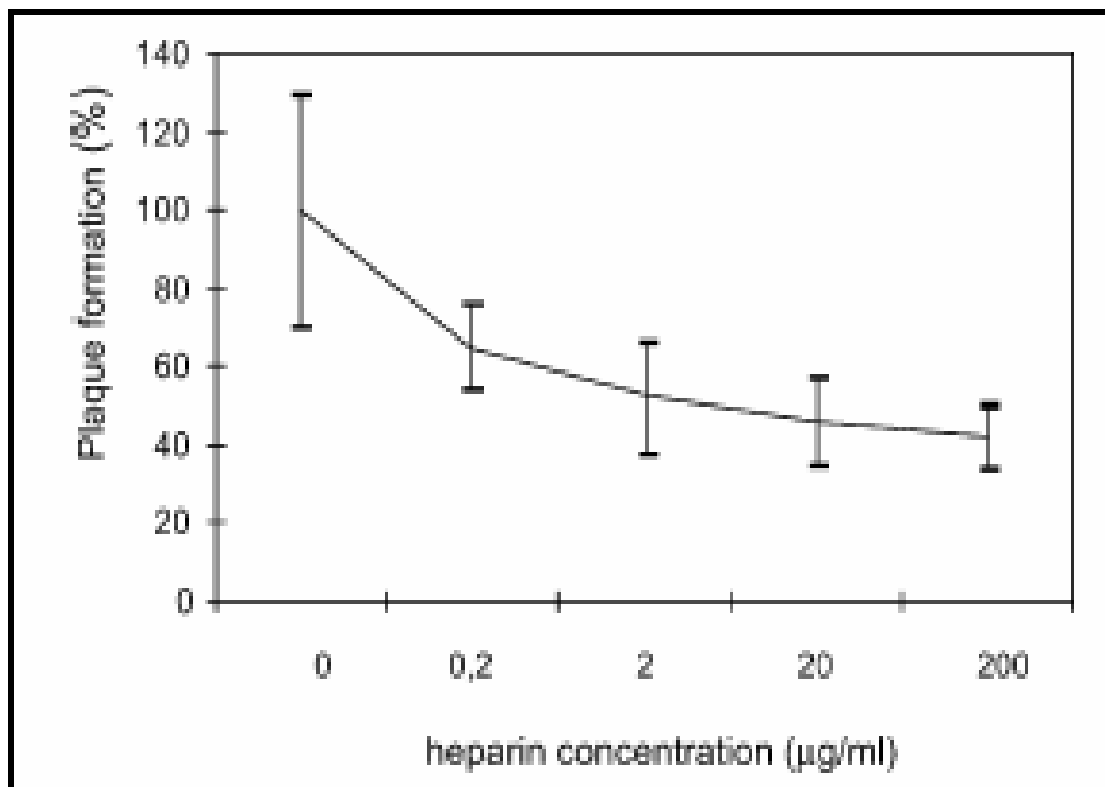
^b Selectivity index: ratio of CC₅₀ to IC₅₀.

^c Fold decrease in IC₅₀ values compared to the corresponding parent compound.

^d Concentration required to reduce cell growth by 50%.

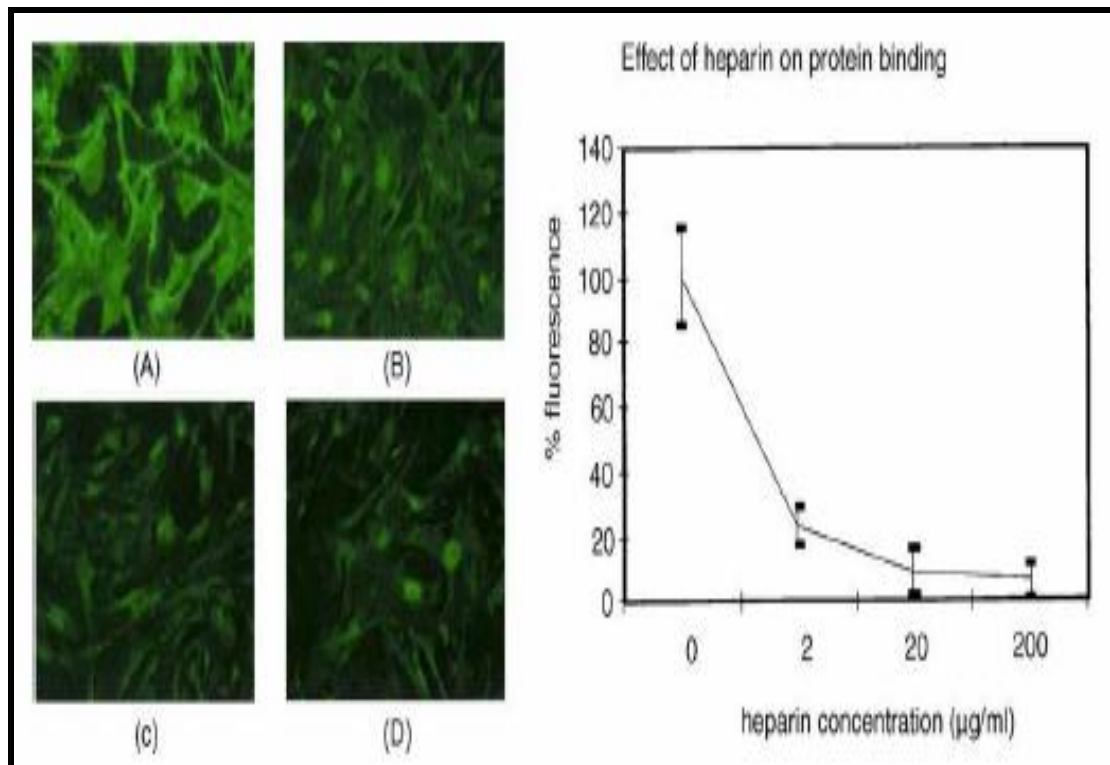
Πίνακας.22 Η δραστηριότητα των αλκοξυαλκυλικών εστέρων της CDV/HPMPC, της cCDV και του (S)-HPMPA έναντι διαφόρων στελεχών του ιού του λοιμώδους εκθύματος, σε καλλιέργειες από κερατινοκύτταρα αρνιού (F. Dal Pozzo et al, Antiviral Research, 2007, 75: 52-57)

Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι σε επίπεδο κυτταροκαλλιέργειας παρεμποδίζεται η ανάπτυξη του ιού του λοιμώδους εκθύματος μετά από την προσθήκη ηπαρίνης σε διάφορες συγκεντρώσεις (111) (Πίνακας 23).



Πίνακας 23. Η επίδραση της ηπαρίνης στο σχηματισμό πλακών από τον ιό του λοιμώδους εκθύματος (A. Scagliarini et al, Virus Research, 2004, 105: 107-112)

Το ίδιο έχει αποδειχθεί και σε συγκριτική μελέτη που αφορούσε την επίδραση διαφόρων συγκεντρώσεων ηπαρίνης πάνω στη δραστηριότητα της δεσμευτικής της ηπαρίνης πρωτεΐνης του ιού του λοιμώδους εκθύματος (προϊόν του F1L γονιδίου). Δηλαδή, η ηπαρίνη εμποδίζει τη δράση της πρωτεΐνης αυτής, με αποτέλεσμα την αναστολή του σχηματισμού πλακών από τον ιό του λοιμώδους εκθύματος στα κύτταρα της καλλιέργειας (111) (Πίνακας 24).



Πίνακας 24. Ανταγωνιστική αναστολή της δραστηριότητας της F1L πρωτεΐνης σε TFO κύτταρα μετά τη χορήγηση ηπαρίνης. (A) μάρτυρας, (B) 2 µg/ml ηπαρίνης, (C) 20 µg/ml ηπαρίνης, (D) 200 µg/ml ηπαρίνης, (A. Scagliarini et al, *Virus Research*, 2004, 105: 107-112)

Ο εμβολιασμός, παρά το γεγονός ότι μπορεί να περιορίσει τη βαρύτητα της νόσου, δεν παρέχει πλήρη κάλυψη. Επιπλέον, διάφορα εμβολιακά στελέχη του ιού μπορεί να αποτελέσουν πηγή επιζωοτιών, διότι είναι ζωντανά και ικανά να προκαλέσουν λοίμωξη (112). Ωστόσο, η χρήση των εμβολίων θεωρείται απαραίτητη, ιδιαίτερα σε περιστατικά με υψηλή θνησιμότητα στα νεογέννητα αρνιά και κατσίκια. Για την προφύλαξη των ζώων, σε χώρες όπου η νόσος ενδημεί, συνιστανται οι εμβολιασμοί αυτών. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο εμβόλιο είναι ζωντανό, παρασκευάζεται από μολυσμένες εφελκίδες και διενεργείται με σκαριφισμό στο δέρμα της εσωτερικής επιφάνειας του μηρού (113). Το κυριότερο μειονέκτημα αυτού του εμβολίου είναι η πιθανότητα

διασποράς του ιού του λοιμώδους εκθύματος στο περιβάλλον (113).

Επίσης, έχει αναπτυχθεί εμβόλιο, για την Παρασκευή του οποίου χρησιμοποιήθηκαν ενοφθαλμισμένες κυτταροκαλλιέργειες, το οποίο όμως δεν χρησιμοποιήθηκε επίσημα έκτος της Αυστραλίας (113). Γενικά, η χυμική ανοσία δεν θεωρείται πρωτίστης σημασίας στην προστασία έναντι του ιού του λοιμώδους εκθύματος, ωστόσο, η παρουσία των αντισωμάτων αποτελούν ένδειξη μιας προηγούμενης έκθεσης στον ιό, και σε όλα τα αρνιά, που εμβολιάστηκαν με το εμβόλιο αυτό, ο τίτλος των αντισωμάτων παρέμεινε υψηλός μέχρι και έξι μήνες μετά τον εμβολιασμό τους (113). Μάλιστα, αποδείχθηκε από τα κλινικά και τα ορολογικά ευρήματα ότι η προστασία που προκλήθηκε από τον εμβολιασμό, παρέμεινε αμετάβλητη για τουλάχιστο έξι μήνες (113).

Εκτός του προηγούμενου εμβολίου, έχει παρασκευαστεί εμβόλιο από στέλεχος του ιού (στέλεχος Nara) το οποίο προηγουμένως ενοφθαλμίστηκε σε κυτταροκαλλιέργεια από κύτταρα όρχεων προβάτου. Το τελευταίο εμβόλιο διαπιστώθηκε ότι παρέχει το ίδιο επίπεδο ανοσίας με το εμβόλιο που παρασκευάζεται από στέλεχος του ιού (στέλεχος OKA) που απομονώθηκε από μολυσμένες εφελκίδες πρόβατου (114). Το πρώτο διαπιστώθηκε ότι μειώνει την ένταση των αλλοιώσεων και περιορίζει τον χρόνο επούλωσής τους, μετά την πειραματική μόλυνση προβάτων, με τον ίδιο τρόπο που το επιτυγχάνει και τα δεύτερο (114). Ωστόσο, μένει να διευκρινιστούν οι λόγοι της αποτυχίας των εμβολιασμών με στελέχη του ιού που αναπτύσσονται σε κυτταροκαλλιέργειες (στέλεχος OKA) έναντι κάποιων άλλων στελεχών που επίσης αναπτύσσονται σε κυτταροκαλλιέργειες (στέλεχος Nara).

Τέλος, μπορεί να χρησιμοποιηθούν αυτεμβόλια που παρασκευάζονται εύκολα από ξηρές εφελκίδες (115). Ένα τέτοιο έχει παρασκευαστεί στη Νότια Αφρική, στη θέση του εμπορικά διαθέσιμου εμβολίου του λοιμώδους εκθύματος. Η τεχνική παρασκευής αυτού του εμβολίου βασίζεται στην αφαίρεση τμήματος της αλλοίωσης, λειοτρίβισης αυτού με φυσιολογικό ορό και προσθήκης αντιβιοτικών (πενικιλίνη/στρεπτομυκίνη), για την αποφυγή βακτηριακών επιμολύνσεων. Το αυτεμβόλιο αυτό μπορεί να διατηρηθεί για αρκετούς μήνες στην ψύξη, ιδιαίτερα στην κατάψυξη ή σε λυοφιλοποιημένη μορφή. Για την χορήγηση του εμβολίου, αρχικά, γίνεται εκδορά (σκαριφισμός) του δέρματος, στο εσωτερικό του μηρού ή σε άλλη περιοχή εκτός της κεφαλής ή των άκρων, μέχρις ότου εμφανιστεί μια ελάχιστη σταγόνα αίματος, και στη συνέχεια ενσταλάζετε μία σταγόνα εμβολίου. Έτσι, διασφαλίζεται η άμεση επαφή του εμβολιακού ιού με το κυκλοφορικό σύστημα και συνεπώς το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Μετά από μερικές ημέρες μπορεί να παρατηρηθεί μια μικρή φλεγμονώδης αντίδραση ή ακόμη και ένα μικρό οίδημα στην περιοχή της ενστάλαξης, και περίπου μετά από μια εβδομάδα έχει διαπιστωθεί ότι το ζώο καθίσταται άνοσο για την υπόλοιπη ζωή του. Αν το ζώο αυτό είναι ήδη μολυσμένο, τότε οι αλλοιώσεις θα αρχίσουν να υποχωρούν σε διάστημα μίας εβδομάδας. Ωστόσο, αν υπάρχουν δευτερογενείς επιπλοκές, τότε πιθανό να χρειαστεί η χορήγηση αντιβιοτικών. Σε ποίμνιο το οποίο είναι ανοσοποιημένο, δεν εμφανίζονται νέα κρούσματα του λοιμώδους εκθύματος για αρκετά χρόνια. Αν, όμως, εισέλθουν καινούργια ζώα τα οποία δεν είναι εμβολιασμένα και αυτά υπερισχύσουν σε αριθμό των ανοσοποιημένων, τότε είναι πιθανόν να ξαναεμφανιστεί η νόσος στο ποίμνιο αυτό (116, 117, 118).

Ως προς τα εμβολιακά σχήματα, σε ορισμένες χώρες όπου το λοιμώδες έκθυμα ενζωτεί, τα αρνιά συνίσταται να εμβολιάζονται σε ηλικία περίπου 6-8 εβδομάδων και η ανοσία εγκαθίσταται μετά από 3 εβδομάδες (119). Επιπλέον, διενεργείται ετήσιος εμβολιασμός των αρνιών που γεννούνται την τελευταία περίοδο αναπαραγωγής στο ποίμνιο με ταυτόχρονη εφαρμογή των μέτρων προφύλαξης. Τα μέτρα αυτά περιλαμβάνουν την απομόνωση των εμβολιασμένων αρνιών από το υπόλοιπο κοπάδι μέχρι την επούλωση των αλλοιώσεων που προκαλούνται σε αυτά λόγω του εμβολίου. Το σύνηθες χρησιμοποιούμενο εμβόλιο είναι ζωντανό και διενεργείται με σκαριφισμό στο δέρμα της εσωτερικής επιφάνειας του μηρού ή στο δέρμα κάτω από την ουρά.

Σε κάποιες άλλες χώρες, όπου η νόσος υπάρχει με τη μορφή ενζωτίας, προτείνεται εμβολιασμός στα αρνιά και κατσίκια ηλικίας περίπου ενός μηνός, ο οποίος πρέπει να επαναληφθεί 2-3 μήνες αργότερα (74). Το σύνηθες χρησιμοποιούμενο εμβόλιο είναι ζωντανό και διενεργείται με σκαριφισμό στο δέρμα της εσωτερικής επιφάνειας του μηρού.

Ωστόσο, έχει διαπιστωθεί ότι σε χώρες όπου το λοιμώδες έκθυμα παρουσιάζει ετήσια συχνότητα εμφάνισης σε ποίμνια αιγών και προβάτων, ο εμβολιασμός του ποιμνίου ο οποίος διενεργήθηκε μόνο στα ενήλικα θηλυκά ζώα, και στο χρονικό σημείο των 3-4 εβδομάδων πριν τον αναμενόμενο τοκετό, αποδείχθηκε περισσότερο αποτελεσματικός από τον εμβολιασμό που διενεργείται στα νεαρά ζώα (120). Το εμβόλιο που χρησιμοποιήθηκε είναι ζωντανό (Ecthybel®-Merial) και ο εμβολιασμός των ενήλικων θηλυκών ζώων διενεργήθηκε με υποδόρια έγχυση του εμβολίου στην περιοχή πίσω από τον αγκώνα. Μάλιστα, έχει επιβεβαιωθεί ότι ο εμβολιασμός των

εγκύων προβατίνων και αιγών στο τέλος της κυοφορίας μειώνει σημαντικά τη νοσηρότητα και ελαχιστοποιεί σχεδόν πλήρως τη θνησιμότητα στα νεογέννητα αρνιά και κατσίκια (121, 73) (Πίνακες 25, 26).

| Flock No | Vaccinated sheep | Control sheep | Vaccinated goats | Control goats |
|----------|------------------|---------------|------------------|---------------|
| 1 | 0 % | 100 % | - | - |
| 2 | 0 % | 50 % | - | - |
| 3 | 0 % | 100 % | 0 % | 100 % |
| 4 | 0 % | 94.74 % | 0 % | 100 % |

Πίνακας 25. Ποσοστό θνησιμότητας αρνιών και κατσικιών σε εμβολιασμένα και μη εμβολιασμένα (control) κοπάδια προβάτων και αιγών της Βόρειας Ελλάδας (N. D. Giadinis et al)

| Flock No | animals | | Neonates | | Dead | | Alive | |
|----------|---------|------|----------|------|-------|------|-------|------|
| | Ewes | Does | Lambs | Kids | Lambs | Kids | Lambs | Kids |
| 1 | 200 | - | 300 | - | 297 | - | 3 | - |
| 2 | 200 | - | 290 | - | 275 | - | 15 | - |
| 3 | 500 | 50 | 750 | 95 | 220 | 30 | 530 | 65 |
| 4 | 200 | 100 | 290 | 200 | 150 | 50 | 140 | 150 |

Πίνακας 26. Αριθμός ζώων και απώλειες σε 4 κοπάδια προβάτων και αιγών της Βορείου Ελλάδος κατά το έτος 2004 (N. D. Giadinis et al)

Οι όποιες αποτυχίες των εμβολιασμών δεν οφείλονται στην αντιγονική διαφοροποίηση ανάμεσα στα εμβολιακά και στα φυσικά στελέχη του ιού του λοιμώδους εκθύματος (113, 122, 103). Αυτό αποδεικνύεται από την επιτυχή προστασία προβάτων στη Μεγάλη Βρετανία που εμβολιάστηκαν με ζωντανό εμβόλιο, το οποίο περιείχε στέλεχος του ιού που απομονώθηκε στην Αυστραλία (113). Το ίδιο ισχύει στην Ελλάδα, όπου χορηγήθηκε στα ζώα ζωντανό εμβόλιο με στέλεχος του ιού που απομονώθηκε στη Γαλλία (73).

Τα εμβολιακά στελέχη που προέρχονται από φυσική μόλυνση (στέλεχος ST ή CSL) δεν παρέχουν πλήρη προστασία, ωστόσο μπορούν να περιορίσουν τόσο το μέγεθος και την έκταση των αλλοιώσεων, όσο και το χρόνο επούλωσης αυτών, ύστερα από πειραματική μόλυνση των ζώων με τα στελέχη ST, CSL, ή Har/2 του ιού του λοιμώδους εκθύματος στις 4 βδομάδες μετά τον εμβολιασμό τους, ιδιαίτερα όταν αυτά εξασθενούν μετά από πολλές διόδους σε κυτταροκαλλιέργειες (122). Αντίθετα, τα αντίστοιχα εμβολιακά στελέχη από κυτταροκαλλιέργειες (στέλεχος ST ή CSL) καθυστερούν την επούλωση των αλλοιώσεων σε σχέση με τα προηγούμενα, όταν μάλιστα τα ζώα μολύνονται πειραματικά με φυσικά στελέχη του ιού τα οποία είναι περισσότερο λοιμογόνα από τα αντίστοιχα στελέχη που διέρχονται από κυτταροκαλλιέργειες (122). Όλα αυτά επιβεβαιώνουν τον ισχυρισμό ότι οι αποτυχίες των εμβολιασμών ίσως δεν οφείλονται στην ευρεία αντιγονική διαφοροποίηση μεταξύ των εμβολιακών και των φυσικών στελεχών του ιού του λοιμώδους εκθύματος.

Επιπλέον, συστήνεται η βελτίωση των περιβαλλοντικών συνθηκών στις εκτροφές των προβάτων και αιγών, με μέτρα, όπως η απομονώση των μολυσμένων ή εμβολιασμένων ζώων

μέχρι και την κλινική τους ίαση και η βελτίωση του μικροπεριβάλλοντος στους χώρους των τοκετών, με σκοπό οι εφελκίδες που προέρχονται από τον εμβολιασμό των προβατίνων με ζωντανό στέλεχος, να μην εναποτίθενται στους χώρους των τοκετών.

Η αφροδίσια μορφή της νόσου, συνήθως, δεν γίνεται ενζωτική και μπορεί εύκολα να περιοριστεί με μια εξέταση ρουτίνας του γεννητικού συστήματος των ενήλικων αρσενικών και θηλυκών προβάτων και αιγών πριν την έναρξη της περιόδου αναπαραγωγής τους. Τα ζώα που εμφανίζουν αλλοιώσεις πρέπει να απομακρύνονται και τα υπόλοιπα πρέπει να επανεξετάζονται 10 ημέρες αργότερα. Βέβαια, σε μεγάλη ομάδα ζώων ή μετά την ανάμιξη των αρσενικών με τα θηλυκά ζώα, δεν μπορεί να αποφευχθεί η αφροδίσια μετάδοση του ιού.

9. Σχέση με τη Δημόσια Υγεία

Πρόκειται για νόσο που προσβάλλει και τον άνθρωπο. Μάλιστα, θεωρείται επαγγελματική νόσος των κτηνοτρόφων, των κτηνιάτρων και όσων έρχονται σε άμεση επαφή με τα άρρωστα ζώα ή χειρίζονται εμβόλιο με ζωντανό στέλεχος του ιού. Το ποσοστό μόλυνσης σε αυτές τις ομάδες ανθρώπων προσεγγίζει το 34% (123, 124). Επιπλέον, μπορεί να συμβεί μετάδοση του ιού από άνθρωπο σε άνθρωπο (78). Η παρουσία τραυμάτων και εκδορών στα χέρια και στα δάκτυλα των ανθρώπων αυξάνουν τις πιθανότητες μόλυνσης.

Στον άνθρωπο το λοιμώδες έκθυμα χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση βλατίδων και φλυκταινών στο δέρμα των δακτύλων, των χεριών και του προσώπου (**Εικόνα 27**), μετά από περίοδο επώασης 2-4 ημερών (125). Οι αλλοιώσεις ξεκινούν με τη μορφή ερυθήματος και εξελίσσονται σταδιακά σε ερυθρά στίγματα που περιβάλλονται από υπεραίμική άλω. Το επόμενο στάδιο χαρακτηρίζεται από την παρουσία ερυθρών οζιδίων, που σταδιακά αποξηραίνονται και εμφανίζουν μια λεπτή κιτρινωπή κρούστα στην επιφάνειά τους. Αργότερα, αναπτύσσονται βλατίδες στην επιφάνεια των προηγούμενων αλλοιώσεων και στο τελικό στάδιο οι παραπάνω αλλοιώσεις περιορίζονται σε μέγεθος και σχηματίζονται ξηρές εφελκίδες. Στα αρχικά στάδια οι αλλοιώσεις είναι ανώδυνες, όμως, αργότερα γίνονται ευαίσθητες στην αφή (72, 126).

Οι αλλοιώσεις υποχωρούν σε χρονικό διάστημα από 4 ως 9 εβδομάδες (125). Συνήθης χρόνος ίασης είναι οι 6-7 εβδομάδες (124). Η επούλωση είναι πλήρης χωρίς να παραμένουν ουλές, αλλά οι δευτερογενείς επιπλοκές ίσως καθυστερήσουν την

επούλωση. Οι αλλοιώσεις είναι συνήθως μεμονωμένες, χωρίς να αποκλείεται η εμφάνιση πολλαπλών εντοπίσεων. Ακόμη, το αρνητικό αποτέλεσμα των ορολογικών δοκιμών σε ανθρώπους με αλλοιώσεις του λοιμώδους εκθύματος, αποδεικνύει ότι η λοίμωξη περιορίζεται στο σημείο εισόδου του ιού, χωρίς να παρουσιάζει τάσεις γενίκευσης μέσω της κυκλοφορίας του αίματος (126). Επιπλέον, οι μολυσμένοι άνθρωποι μπορεί, σπάνια, να εμφανίσουν επιχώρια λεμφαδενοπάθεια, λεμφαγγειίτιδα και πυρετό.

Μία πιο σοβαρή μορφή της νόσου χαρακτηρίζεται από αλλοιώσεις στα χέρια, στο πρόσωπο και στο σώμα, που συνοδεύονται από οξύς εμπύρετες αντιδράσεις. Σε σπάνια περιστατικά, μπορεί να εμφανιστούν οζίδια με τη μορφή όγκων (127, 128). Οι αναμολύνσεις στον άνθρωπο είναι συχνές (124, 125), αλλά συνήθως λιγότερο σοβαρές (129).

(M. Buttner and H. J. Rziha, Journal of Veterinary Medicine B, 2002, 49: 7-16)



Εικόνα 27. Οζίδιο στο χέρι αρμεχτή λόγω άμεσης επαφής με μολυσμένη προβατίνα (φωτογραφικό υλικό από τον G. Duhrsen)

Στην ιστοπαθολογική εξέταση, αρχικά παρατηρείται κενοτοπιώδης εκφύλιση των κυττάρων της ακανθωτής στοιβάδας της επιδερμίδας και ταυτόχρονη παρουσία εωσινοφιλικών εγκλείστων στο κυτταρόπλασμα τους. Στο επόμενο στάδιο τα επιδερμικά κύτταρα γίνονται πυκνωτικά, ενώ στο χόριο συγκεντρώνονται φλεγμονώδη κύτταρα. Αργότερα, παρατηρείται έντονη αναγεννητικότητα της επιδερμίδας, ενώ οι θύλακοι των τριχών διαστέλλονται και περιέχουν πυκνωτικά επιδερμικά κύτταρα. Στο στάδιο της βλατίδας, εμφανίζονται προβολές της επιδερμίδας στο χόριο (72).

Για την προφύλαξη του ανθρώπου συστήνεται η περιορισμένη επαφή με τα μολυσμένα ζώα ή σε κάθε άλλη περίπτωση ο χειρισμός των ζώων με τη χρήση γαντιών. Επίσης, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (130), ιντερφερόνη (131), διμεθυλοσουλφοξείδιο ιδοξουριδίνης (131), ή διεθυλαιθέρα (132).

Η τοπική εφαρμογή της σιδοφοβίρης (HPMPC, CDV) για τη θεραπεία της νόσου στον άνθρωπο, είναι αποτελεσματική (133). Το πρωτόκολλο περιλαμβάνει μία εφαρμογή του αντι-ιικού αυτού φαρμάκου, ημερησίως, στις περιοχές του σώματος με τις αλλοιώσεις, επί 5 μέρες κατά τη διάρκεια της νόσου, και για 5 μέρες μετά την υποχώρηση των αλλοιώσεων. Αυτή η θεραπευτική προσέγγιση επιλέγεται λόγω της μακράς διάρκειας δράσης της σιδοφοβίρης, που προσφέρει παρατεταμένη αναστολή της σύνθεσης του DNA και της αντιγραφής του ιού και διαρκεί για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά από μία μόνο εφαρμογή της (134). Έτσι, επιτρέπεται η μη συχνή χρήση του φαρμάκου και περιορίζεται η νεφροτοξικότητά του, που εμφανίζεται μόνο μετά την ενδοφλέβια χορήγησή του (135).

Η τοπική χορήγηση αντιβιοτικών έχει αποδειχθεί ότι είναι περιορισμένης αποτελεσματικότητας. Το ίδιο συμβαίνει και με τις ακτινοθεραπείες ή τις τομές βιοψίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα εργασία αποτελεί βιβλιογραφική ανασκόπηση στο λοιμώδες έκθυμα των προβάτων και αιγών. Περιγράφονται, εκτενώς, τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του ιού και, επιπλέον, τα νεότερα δεδομένα που σχετίζονται, αφενός με τους μηχανισμούς δράσης του ιού και αφετέρου με την ανοσολογική αντίδραση του ξενιστή. Ακόμη, περιγράφονται όλα τα δεδομένα που αφορούν στη συμπτωματολογία της νόσου και την κατανομή των αλλοιώσεων στο δέρμα των προσβληθέντων προβάτων και αιγών, αναλόγως της ηλικίας τους. Γίνεται μια περιεκτική καταγραφή των επιδημιολογικών στοιχείων που αφορούν στις πηγές μετάδοσης του ιού στα ζώα και στους παράγοντες που την επηρεάζουν. Τέλος, αναφέρονται οι πιο πρόσφατες θεραπευτικές αγωγές και τα προληπτικά μέτρα που εφαρμόζονται έναντι του ιού του λοιμώδους εκθύματος, καθώς και τα τελευταία δεδομένα σχετικά με τη δημόσια υγεία.

ABSTRACT

This work is a literature review on contagious pustular dermatitis (Orf) of sheeps and goats. The morphological characteristics of the virus and the new data related on the mechanisms of the virus and on the host immune response are described. Moreover, all the data related to symptoms of the disease and the distribution of lesions on the skin of infected sheep and goats are also described. In this study a comprehensive recording of epidemiological data on the sources of virus transmission to animals and factors affecting this is reported. Finally, the most recent data concerning treatment and preventive measures against the disease and recent data on public health are presented.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Haig, D. M., McInnes C., Deane D., Reid H., and Mercer A.,** 1997. The Immune and inflammatory response to orf virus. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, **20**, 197–204
2. **Crumbie, A.,** 1998. The orf virus: a disease of the farming community. *Comm. Nurse*, **4**, 44–45
3. ***Poxviridae*, In: Veterinary Virology, 3rd ed., (Murphy F. A., Gibs E. P. J., Horzinek M. C. and Studdert M. J. eds),** Academic Press, New York, 1999, **16**, 277-291
4. **Wittek, R., Kuenzle C. C., and Wyler R.,** 1979. High C+ C content in parapoxvirus DNA. *J. Gen. Virol.*, **43**, 231-234
5. **Robinson, A. J., Ellis G., and Balassu T.,** 1982. The genome of orf virus: restriction endo-nuclease analysis of viral DNA isolated from lesions of orf in sheep. *Arch. Virol.*, **71**, 43-55
6. **Sawhney, A. N.,** 1972. Studies on the virus of contagious pustular dermatitis physico-chemical properties. *Indian Vet. J.*, **49**, 14-19
7. **Buxton, A. & Fraser, G.,** 1977. *Anim. Microb. Rickettsias and viruses*, **2**, 690-691
8. **Plowright, W., Whitcomb, M. A. & Ferris, R. D.,** 1959. Studies with a strain of contagious pustular dermatitis virus in tissue culture. *Arch. Ges. Virusforsch.*, **9**, 214-231
9. **Hosamani M., Yadav S., Kallesh D. J., Mondal B., Bhanuprakash V. and Singh R. K.,** 2007. Isolation and Characterization of an Indian Orf Virus from Goats. *Zoon.Pub. Health*, **54**, 204–208

- 10. Mondal B., Bera A. K., Hosamani M., Tembhone P. A. & Bandyopadhyay S. K., 2006.** Detection of orf virus from an outbreak in goats and its genetic relation with other parapoxviruses. *Vet. Res. Commun.*, **30**, 531-539
- 11. Reid H.W., Rodger S.M., orf, In: Diseases of sheep, Aitken, I. D., 4th ed., 2007, 297-302**
- 12. McInnes CJ, Wood AR, Mercer AA., 1998.** Orf virus encodes a homolog of the vaccinia virus interferon-resistance gene E3L. *V. Gen.*, **17**, 107–115
- 13. Haig DM, McInnes CJ, Thomson J, et al., 1998.** The orf virus gene OV20.0L gene product is involved in interferon resistance and inhibits interferon-inducible, double-stranded RNA-dependent kinase. *Immun.*, **93**, 335–340
- 14. McInnes C. J., Wood A. R., & Mercer A. A., 1998.** Orf Virus Encodes a Homolog of the Vaccinia Virus Interferon-Resistance Gene E3L. *V. Gen.*, **17(2)**, 107-115
- 15. Beattie E., Denzler K., Tartaglia J., Perkus M.E., Paoletti E., and Jacobs B.L., 1995.** Reversal of the interferon-sensitive phenotype of a vaccinia virus lacking E3L by expression of the reovirus S4 gene. *J. Virol.*, **69**, 499-505
- 16. Beattie E., Paoletti E., and Tartaglia J., 1995.** Sensitivity observed in cells infected with vaccinia K3L and E3L mutant viruses. *Virol.*, **210**, 254-263
- 17. Chang H.W., Uribe L.H., and Jacobs B.L., 1995.** Rescue of vaccinia virus lacking the E3L gene by mutants of E3L. *J. Virol.*, **69**, 6605-6608
- 18. Wood AR, McInnes CJ., 2003.** Transcript mapping of the 'early' genes of orf virus. *J. Gen. Virol.*, **84**, 2993–2998

- 19. Yoshida T, Imai T, Kakizaki M, et al., 1998.** Identification of single C motif-1/ lymphotactin receptor XCR1. *J. Biol. Chem.*, **273**, 16551–16554
- 20. Deane D, McInnes CJ, Percival A, et al, 2000.** Orf virus encodes a novel secreted protein inhibitor of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin 2. *J. Virol.*, **74**, 1313–1320
- 21. Delhon G, Tulman ER, Afonso CL, et al, 2004.** Genomes of the parapoxviruses orf virus and bovine papular stomatitis virus. *J. Virol.*, **78**, 168–177
- 22. Lyttle DJ, Fraser KM, Fleming SB, et al, 1994.** Homologs of vascular endothelial growth factor are encoded by the poxvirus orf virus. *J. Virol.*, **68**, 64–92
- 23. Wise L, Veikkola T, Mercer A, et al, 1999.** Vascular endothelial growth factor (VEGF) - like protein from orf virus NZ2 binds to VEGFR2 and neuropilin-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 3071–3076
- 24. Meyer M, Clauss M, Lepple-Wienhues A, et al, 1999.** A novel vascular endothelial growth factor encoded by orf virus, VEGF-E, mediates angiogenesis via signaling through VEGFR-2 (KDR) but not VEGFR-1 (Flt-1) receptor kinase. *EMBO J.*, **18**, 363–374
- 25. Savory LJ, Stacker SA, Fleming SB, et al, 2000.** Viral vascular endothelial growth factor plays a critical role in orf virus infection. *J. Virol.*, **74**, 10699–10706
- 26. Tammela T, Enholm B, Alitalo K, Paavonen K., 2005.** The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovasc. Res.*, **65**, 550–563

- 27. Mercer AA, Wise LM, Scagliarini A, et al**, 2002. Vascular endothelial growth factors encoded by orf virus show surprising sequence variation but have a conserved, functionally-relevant structure. *J. Gen. Virol.*, **83**, 2845–2855
- 28. Scagliarini A., Dal Pozzo F., Gallina L., Guercio A., Vaccari F., Battilani M., Ciulli S., Prosperi S.**, 2006. In vitro activity of VEGF-E produced by orf virus strains isolated from classical and severe persistent contagious ecthyma. *Vet. Microb.*, **114**, 142–147
- 29. Gabrilovitch DI, Chen HL, Girgis KR, et al**, 1996. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat. Med.*, **2**, 1096–1098
- 30. Dikov MM, Ohm JE, Ray N, et al**, 2005. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 in dendritic cell differentiation. *J. Immunol.*, **174**, 215–222
- 31. Fleming, S. B., McCaughan, C., Andrews, A., Nash, A. D., Mercer, A. A.**, 1997. A homolog of interleukin- 10 is encoded by the poxvirus orf virus. *J. Virol.*, **71**, 4857-4861
- 32. Haig D. M., Thomson J., McInnes C. J., Deane D. L., Anderson I. E., McCaughan C. A., Imlach W., Mercer A. A., Howard C. J., Fleming S. B.**, 2002. A comparison of the anti-inflammatory and immunostimulatory activities of orf virus and ovine interleukin-10. *V. Res.*, **90**, 303-316
- 33. Tórtora, P.J., González, G.S., Hernandez, B.E.**, 1998. Lesiones por parapoxvirus en veterinarios de México. *Vet. Méx.*, **29(2)**, 203–207
- 34. Cotter, T.G.**, 1990. Cell death via apoptosis and its relationship to growth, development, and differentiation of both tumor and normal cells. *Adv. Cancer Res.*, **10**, 1153–1159

- 35. Kruse, N., Weber, O., 2001.** Selective induction of apoptosis in antigen-presenting cells in mice by parapoxvirus ovis. *J. Virol.*, **75(10)**, 4699–4704
- 36. Haig, D. M., Deane D. L., Myatt N., Thomson J., Entrican G., Rothel J., and Reid H. W., 1996a.** The activation status of ovine CD45R⁺ and CD45R⁻ efferent lymph T cell after orf virus reinfection. *J. Comp. Pathol.*, **115**, 163-174
- 37. Haig, D. M., Hutchinson G. et al, 1996b.** Cytolytic activity and associated serine protease expression by skin and afferent lymph CD8⁺ T cells during orf virus reinfection. *J. Gen. Virol.*, **77**, 953-961
- 38. Haig, D. M., Mercer, A. A., 1998.** *Orf. Vet. Res.*, **29**, 311-326
- 39. Haig, D. M., C. McInnes, 2002.** Immunity and counter-immunity during infection with the parapoxvirus orf virus. *V. Res.*, **88**, 3-16
- 40. Lloyd, J. B., Gill, H. S., Haig, D. M., and Husband, A. J., 2000.** In vivo T cell depletion suggests that CD4⁺ T cells and a humoral immune response are important for the elimination of orf virus from the skin of sheep. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **74**, 249-262
- 41. Jenkinson, D. M., McEwan, P. E., Moss, V. A., Elder, H. Y., Reid, H. W., 1990aa.** Location and spread of orf virus antigen in infected ovine skin. *Vet. Dermatol.*, **1**, 189-195
- 42. Jenkinson, D. M., McEwan, P. E., Onwuka, S. K., Moss, V. A., Elder, H. Y., Hutchison, G., Reid, H. W., 1990bb.** The pathological changes and polymorphonuclear and mast cell responses in the skin of specific pathogen- free lambs following primary and secondary challenge with orf virus. *Vet. Dermatol.*, **1**, 139-145

- 43. Jenkinson, D. M., Hutchison, G., Onwuka, S. K., Reid, H. W.,** 1991. Changes in the MHC class II+ dendritic cell population of ovine skin in response to orf virus infection. *Vet. Dermatol.*, **2**, 1-9
- 44. Jenkinson, D. M., Hutchison, G., Reid, H. W.,** 1992. The B and T cell responses to orf virus infection of ovine skin. *Vet. Dermatol.*, **3**, 57-64
- 45. Lear, A., Hutchison, G., Reid, H. W., Norval, M., Haig, D. M.,** 1996. Phenotypic characterization of the dendritic cells accumulating in ovine dermis following primary and secondary orf virus infections. *Eur. J. Dermatol.*, **6**, 135-140
- 46. Anderson, I., Reid, H. W., Nettleton, P. F., McInnes, C. J., Haig, D. M.,** 2001. Detection of cellular cytokine mRNA expression during orf infection in sheep: differential IFN- γ mRNA expression by cells in primary versus reinfection skin lesions. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **83**, 161-176
- 47. Haig, D. M., McInnes, C. J., Deane, D., Reid, H. W., Mercer, A. A.,** 1997. The immune and inflammatory response to orf virus. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.*, **20(3)**, 197-204
- 48. Buddle, B. M., Pulford, H. D.,** 1984. Effect of passively acquired antibodies and vaccination on the immune response to contagious ecthyma virus. *Vet. Microbiol.*, **9**, 515-521
- 49. Mercer, A. A., Yirrell, D. L., Reid, H. W., Robinson, A. J.,** 1994. Lack of cross- protection between vaccinia virus and orf virus in hysterectomy- procured, barrier- maintained lambs. *Vet. Microbiol.*, **41**, 373-382
- 50. McKeever, D. J., Reid, H. W., et al,** 1987. A qualitative and quantitative assessment of the humoral antibody response of the sheep to orf virus infection. *Vet. Microbiol.*, **15**, 229-241

- 51. Whitelaw, D. D., Scott, J. M., Reid, H. W., et al, 1979.** Immunosuppression in bovine trypanosomiasis: studies with louping-ill vaccine. *Res. Vet. Sci.*, **26**, 102-107
- 52. Reid, H. W., Buxton, D., et al, 1982.** Immunosuppression in toxoplasmosis. Studies in lambs and sheep infected with louping-ill virus. *J. Comp. Pathol.*, **92**, 181-189
- 53. Webster, A. J. F., 1970.** Environmental and physiological interactions influencing resistance to infectious disease. **In: Resistance to Infectious Disease. R. H. Dunlop, H. W. Moon (Editors), 61-68**
- 54. Newberne, P. M., Williams, G., 1970.** Nutritional influences on the course of infections. **In: Resistance to Infectious Disease. R. H. Dunlop, H. W. Moon (Editors), 93-111**
- 55. DeMartini, J. C., Pearson, L. D., Fiscus, S. A., 1978.** Chromium release assay of antibody and complement-mediated cytotoxicity for contagious ecthyma virus-infected cells. *Am. J. Vet. Res.*, **39**, 1922-1926
- 56. Koptopoulos, G., Reid, H.W., Pow, I., 1982.** Cytotoxic antibodies in orf virus infection in sheep. *Zbl. Vet. Med.B.*, **29**, 284-291
- 57. Yirrell, D.L., Reid, H.W., Norval, M., Entrican, G., Miller, H.R.P., 1991a.** Response of efferent lymph and popliteal lymph node to epidermal infection of sheep with orf virus. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **28**, 219-235
- 58. Zamri-Saad, M., Roshidah, I., Al-Ajeeli, K.S.A., 1994.** Experimental cross-infection of sheep and goats with different isolates of contagious ecthyma virus. *Aust. Vet. J.*, **71(7)**, 218-220

- 59. McKeever, D. J., Reid, H. W., 1987.** The response of supramammary lymph node of the sheep to secondary infection with orf virus. *Vet. Microb.*, **14**, 3-13
- 60. Weber O, Siegling A, Friebe A, et al, 2003.** Inactivated parapoxvirus ovis (orf virus) has antiviral activity against hepatitis B virus and herpes simplex virus. *J. Gen. Virol.*, **84**, 1843–1852
- 61. Friebe A, Siegling A, Friederichs S, et al., 2004.** Immunomodulatory effects of inactivated parapoxvirus ovis (orf virus) on human peripheral immune cells: induction of cytokine secretion in monocytes and Th1-like cells. *J. Virol.*, **78**, 9400–9411
- 62. Brugère- Picoux, J., 1994.** *Maladies des moutons.* Editions France Agricole, Paris
- 63. Darbyshire, J. H., 1961.** A fatal ulcerative mucosal condition of sheep associated with the virus of contagious pustular dermatitis. *Brit. Vet. Journ.*, **117**, 97-105
- 64. Aynaud, M., 1923.** La stomatite pustuleuse contagieuse des ovins (chancre du mouton). *Annis Inst. Past.*, **37**, 498-527
- 65. Glover, R. E., 1928.** Contagious pustular dermatitis of the sheep. *J. Comp. Path. Therap.*, **41**, 318-340
- 66. Schmidt, H., Hardy, W. T., 1932.** Soremouth (contagious ecthyma) in sheep and goats. *Texas agric. Exp. Stn Bull. No. 457*
- 67. McElroy M. C., Bassett H. F., 2007.** The development of oral lesions in lambs naturally infected with orf virus. *The Vet. Journ.*, **74**, 663–664
- 68. Robinson, A.J., Balassu, T.C., 1981.** Contagious pustular dermatitis orf. *The Vet. Bull.*, **51**, 771–782
- 69. A. de la Concha-Bermejillo, Guo J., Zhang Z., Waldron D., 2003.** Severe persistent orf in young goats. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **15**, 423–431

- 70. Housawi, F., Elzein, E. T. A., et al**, 2008. Induced udder orf infection in sheep and goats. *Vet. Arh.*, **78(3)**, 217-225
- 71. Smith, G. W., Scherba, G., et al**, 2002. Atypical parapoxvirus infection in sheep. *J. Vet. Inter. Med.*, **16(3)**, 287-292
- 72. Leavell, U.W., McNamara, M.J., Muelling, R., Talbert, W.M., Rucker, R.C., Dalton, A.J.**, 1968. Orf: report of 19 human cases with clinical and pathological observations. *J. Am. Med. Ass.*, **204**, 657-664
- 73. Giadinis N. D., Filliuis G., Lafi S. Q., Panousis N., Pourliotis K., Bojkovski J., Karatzias H.**, 2007. Field evaluation of an orf vaccine in sheep and goat flocks with high neonatal mortality. *Veterin. Glasn.*, **61**, 301-312
- 74. Spais, A.**, Diseases of sheep and goat, Thessaloniki, 2005, 95-98
- 75. McKeever, D. J., Reid, H. W.**, 1986. Survival of orf virus under British winter conditions. *Vet. Rec.*, **118**, 613-14
- 76. Nettleton, P. F., Gilray, J. A., Yirrell, D. L. et al**, 1996. Natural transmission of orf virus from clinically normal ewes to orf-naïve sheep. *Vet. Rec.*, **139**, 364-6
- 77. Obi, T. U. & Gibbs, E. P. J.**, 1978. Orf in sheep and goats in Nigeria. *Trop. Anim. Hlth Prod.*, **10**, 233-235
- 78. Falk ES**, 1978. Parapoxvirus infections of reindeer and musk ox associated with unusual human infections. *Br J Dermatol*, **99**, 647-654
- 79. Mathiesen SD, Jorgensen T, Traavik T, et al**, 1985. On contagious ecthyma and its treatment in mush oxen. *Acta Vet. Scand.*, **26**, 120-126
- 80. Robertson, A.**, 1976. Handbook on animal diseases in the Tropics. 3rd edition. *Brit. Vet. Ass., London*, 9-11

- 81. Zarnke R. L., Dieterich R. A., Neiland K. A., and Ranglack G.,** 1983. Serological and experimental investigations of contagious ecthyma in Alaska. *Journ. Wildl. Dis.*, **19(3)**, 170-174
- 82. Kummeneje, K., and Krogsrud J.,** 1978. Contagious ecthyma (orf) in the muskox (*Ovibos moschatus*). *Acta Vet. Scand.*, **19**, 461-462. AND - 1979. Contagious ecthyma (orf) in reindeer (*Rangifer t. tarandus*). *Vet. Rec.*, **105**, 60-61
- 83. Wilkinson, G. T., Prydie, J., Scarnell, J.,** 1970. Possible "orf" infection in the dog. *Vet. Rec.*, **87**, 766-767
- 84. Zamri-Saad M, Roshidah I, al-Ajeeli K.,** 1994. Experimental cross-infection of sheep and goats with different isolates of contagious ecthyma virus. *Aust. Vet. J.*, **71**, 218–220
- 85. Samuel WM, Chalmers GA, Stelfox JG, et al.,** 1975. Contagious ecthyma in bighorn sheep and mountain goat in western Canada. *J. Wildl. Dis.*, **11**, 26–31
- 86. Vestweber JG, Milleret RJ.,** 1972. Ulcerative dermatosis in sheep (a case report). *Vet. Med. Sm. Anim. Clin.*, **67**, 672–674
- 87. Moriello KA, Cooley J.,** 2001. Difficult dermatologic diagnosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **218**, 19–20
- 88. McKeever D.,** 1984. Persistent orf. *Vet. Rec.*, **115**, 334–335
- 89. Ndikuwera J, Odiawo GO, Usenik EA, et al,** 1992. Chronic contagious ecthyma and caseous lymphadenitis in two Boer goats. *Vet. Rec.*, **131**, 584–585
- 90. Yeruham I, Perl S, Abraham A.,** 2000, Orf infection in four sheep flocks. *Vet. J.*, **160**, 74–76
- 91. Allworth MB, Hughes KL, Studdert MJ.,** 1987. Contagious pustular dermatitis (orf) of sheep affecting the ear following ear tagging. *Aust. Vet. J.*, **64**, 61–62

- 92. Ames TR, Robinson RA, O'Leary TP, Fahrman JW**, 1984. Tail lesions of contagious ecthyma associated with docking. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **184**, 88–90
- 93. Hawkins CD, Ellis TM, Davies MK, et al.**, 1991. An unusual outbreak of contagious ovine ecthyma. *Aust. Vet. J.*, **68**, 210–211
- 94. Housawi FM, Abu EE**, 1991. Orf infection following ear tagging in goats. *Rev. Elev. Med. Vet. Pays. Trop.*, **44**, 277–278
- 95. Hooser, S. B., Scherba, G., Morin, D. E. & Whiteley, H.E.**, 1989. Atypical contagious ecthyma in a sheep after extensive cutaneous thermal injury. *J. Am. Vet. Ass.*, **195**, 1255–6
- 96. Yeruham, I., Hadani, A. & Rosen, S.**, 1991b. Chorioptic mange (*Chorioptes bovis* Hering, 1845) in sheep in Israel and its control with Ivomec. *Isr. J. Vet. Med.*, **46**, 148–9
- 97. Housawi, F. M. T., Abu Elzein, E. M. E. et al.**, 1992. Sero-surveillance for orf antibodies in sheep and goats in Saudi Arabia employing the Elisa technique. *J. Comp. Path.*, **106**, 153-158
- 98. Saunders, G. C., Clinard, E. H. et al**, 1977. Application of the indirect ELISA to the detection and surveillance of animal diseases. *J. Inf. Dis.*, **136**, Supplement, 258-266
- 99. Voller, A., Bidwell, D. E.**, 1976. ELISA for antibodies in measles, cytomegalovirus infections after rubella vaccination. *Brit. J. Exp. Pathol.*, **57**, 243-247
- 100. Frazier, C. L. & Shope, R. E.**, 1979. Detection of antibodies of alphavirus by ELISA. *J. Clin. Microb.*, **10**, 583-585
- 101. Chu, H., Zee, Y. G., Ardans, A. A., Dai, K.**, 1985. ELISA for the detection of antibodies to bovine viral diarrhea virus in bovine sera. *Vet. Microb.*, **10**, 325-333

- 102. Gallina L., Dal Pozzo F., Mc Innes C.J., Cardeti G., Guercio A., Battilani M., Ciulli S., Scagliarini A., 2006.** A real time PCR assay for the detection and quantification of orf virus. *J. Virol. Meths*, **134**, 140–145
- 103. Michelsen, P.G.E., 2002.** Contagious ecthyma. **In: Large Animal Internal Medicine, BP Smith editor, 3rd edition, Mosby co, 704-706**
- 104. Guss SB, 1977.** Management and Diseases of Dairy Goats. Scottsdale, AZ, Dairy Goat Publishing Corp
- 105. Guss SB, 1980.** Contagious ecthyma (sore mouth, orf). *Mod. Vet. Pract.*, **61**, 335-336
- 106. Adis, E., Aksakal, A. B.** Orf treatment. *Gazi Med. J.*, **18(4)**, 196-197
- 107. Dupré, A., Christol, B., Bonafe, J.L., Lassere, J., 1981.** Orf and atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.*, **105**, 103–104
- 108. Dal Pozzo F., Andrei G., Lebeau I., Beadle J. R., Hostetler K. Y., De Clercq E., Snoeck R., 2007.** In vitro evaluation of the anti-orf virus activity of alkoxyalkyl esters of CDV, cCDV and (S)-HPMPA. *Antiv. Res.*, **75**, 52–57
- 109. Dal Pozzo F., Andrei G., Holy´ A., Van Den Oord J., Scagliarini A., De Clercq E., and Snoeck R., Dec. 2005.** Activities of Acyclic Nucleoside Phosphonates against Orf Virus in Human and Ovine Cell Monolayers and Organotypic Ovine Raft Cultures. *Antimicrob. Agents and Chemoth.*, 4843–4852
- 110. Balzarini J., Pannecouque C., Naesens L., Andrei G., Snoeck R., DeClercq E., Hockova´ D., and Holy´ A., 2004.** 6-[2-(Phosphonomethoxy)alkoxy]-2,4-diaminopyrimidines: a new class of acyclic pyrimidine nucleoside phosphonates with antiviral activity. *Nucleos. Nucleot. Nucleic Acids*, **23**, 1321–1327

- 111. Scagliarini A., Gallina L., Dal Pozzo F., Battilani M., Ciulli S., Prospero S.**, 2004. Heparin binding activity of orf virus F1L protein. *V. Res.*, **105**, 107–112
- 112. Girlay, J.A., Nettleton, P.F., Pow, I., Lewis, C.J., Stephens, S.A., Madeley, J.D., Reid, H.D.**, 1998. Restriction endonuclease profiles of orf virus isolates from the British Isles. *Vet. Rec.*, **143**, 237-240
- 113. Nettleton, P. F., Brebner, J., Pow, I. et al.**, 1996. Tissue culture- propagated orf virus vaccine protects lambs from orf virus challenge. *Vet. Rec.*, **138**, 184-6
- 114. Pye, D.**, Vaccination of sheep with cell culture grown orf virus. *Aust. Vet. J.*, **67**, 182
- 115. Van Tonder, E.M.**, 1975. Notes on some disease problems in Angora goats in South Africa. *Vet. Med. Rev.*, **1–2**, 109–138
- 116. Coetzer, J.A.W., Thomson, G.R., Tustin, R.C. (Eds.)**, 1994. *Infectious Diseases of Livestock*. Oxford University Press, CapeTown
- 117. Smith, M.C., Sherman, D.M.**, 1994. *Goat Medicine*. Lea & Febiger, Philadelphia
- 118. Bath, G.F., De Wet, J.A.**, 2000. *Sheep and Goat Diseases*. Tafelberg, Cape Town
- 119. Lofstedt J.**, 1983. Dermatologic disease of sheep. *Vet. Clin. North Am. (Large Animal Practice)*, **5**, 427-455
- 120. Giadinis, N.**, 2006. Orf in small ruminants. *Ktin. En.*, **75**, 16-17
- 121. Mayr, A., Herlyn, M., Mahnel, H., Danco, A., Zach, A., Bostedt, H.**, 1981. Control of ecthyma contagiosum (pustular dermatitis) of sheep with a new parenteral cell culture live vaccine. *Zbl. Vet. Med.*, **B 28**, 535-552

- 122. Buddle, B. M., Dellers, R. W., Schurig, G. G., 1984.** Contagious ecthyma virus- vaccination failures. *Am. J. Vet. Res.*, **45**, 263-266
- 123. Smith, K. J., Skelton, H. G., James, W. D. & Lupton, G. P., 1991.** Parapoxvirus infections acquired after exposure to wildlife. *Arch. Dermatol.*, **127**, 79-82
- 124. Buchan, J., 1996.** Characteristics of orf in a farming community in mid-Wales. *Br. Med. J.*, **313**, 203-204
- 125. Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert MJ.** Poxviridae. In: **Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, StuddertMJ, editors, 1999.** *Veterinary virology*, 3rd ed. San Diego, Academic Press, 277–91
- 126. Torfason E. G., Guðnadóttir S., 2002.** Polymerase chain reaction for laboratory diagnosis of orf virus infections. *J. Clin. Vir.*, **24**, 79–84
- 127. Hartmann, A. A., Büttner, M., Stanka, F. & Elsner, P., 1985.** Sero und Immunodiagnostik bei Parapox- Infektionen des Menschen. *Der Hautarzt*, **36**, 663-669
- 128. Rogers, M., Bale, P., et al, 1989.** Giant parapox infection in a two year old child. *Australas J. Dermatol.*, **30**, 87-91
- 129. Haig DM, McInnes CJ, Nettleton PF.** Orf.Moredun Research Institute. (<http://www.mri.sari.ac.uk/immunology/orfrev.htm>)
- 130. Kacprzak-Bergman, 1986.** Orf virus (sheep pox), a severe infection in an infant- transmitted man- to- man and treated with interferon. *Abstracts of the 9th International Congress of Infectious and Parasitic Diseases*, **819**, Munich
- 131. Hunskaar SA, 1984.** Case of ecthyma contagiosum (human orf) treated with idoxuridine. *Dermatol.*, **168**, 207

- 132. Morgan KL**, 1987. Orf in man- a treatment? *Vet. Rec.*, **120**, 539
- 133. Geerinck, K., Lukito G., Snoeck R., De Vos R., De Clercq E., Vanrenterghem Y., Degreef H., and Maes B.**, 2001. A case of human orf in an immunocompromised patient successfully treated with cidofovir cream. *J. Med. Virol.*, **64**, 543–549
- 134. Neyts, J., Snoeck R., Balzarini J., and De Clercq E.**, 1991. Particular characteristics of the anti-human cytomegalovirus activity of (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) cytosine (HPMPC) in vitro. *Antivir. Res.*, **16**, 41–52
- 135. Zabawski, E. J., Jr., and Cockerell C. J.**, 1999. Topical cidofovir for molluscum contagiosum in children. *Pediatr. Dermatol.*, **16**, 414–415