

Measles

Paramyxoviruses

Ιλαρά



Paramyxoviridae

Morbillivirus
Measles

Paramyxovirus
Παραϊνφλουένζα 1-4
Παρωτίτιδα
Simian SV5

Pneumovirus
Αναπνευστικού
συγκυτίου

Hendra virus - 1994 :14 περιστατικά από 1994–2010

Nipah virus -1998: 700 περιστατικά μέχρι σήμερα, θνητότητα 75%

20 Ιουνίου 2011 μέχρι 28 Αυγούστου 2011:17 περιστατικά

Το γονιδίωμα

⌘ Αρνητικής πολικότητας ssRNA γονιδίωμα, αποτελούμενο από 6 κωδικοποιούσες περιοχές:

- έξι δομικές πρωτεΐνες, δύο μη δομικές

N: Nucleoprotein

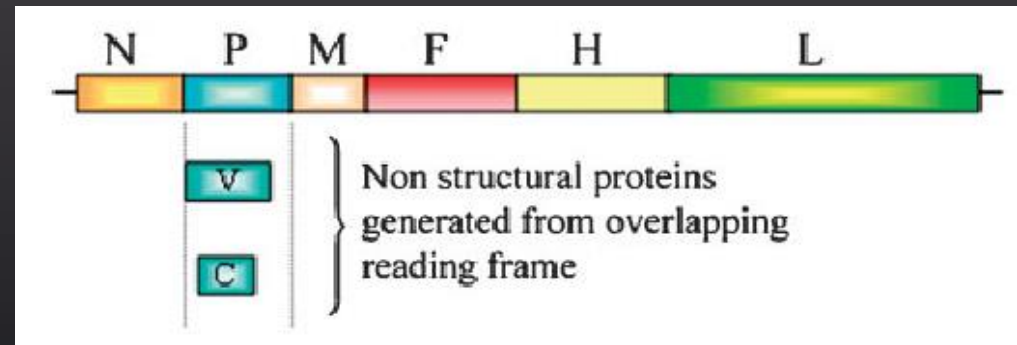
P: Phosphoprotein

M: Matrix protein

F: Fusion protein

H: Hemagglutinin

L: Large Protein



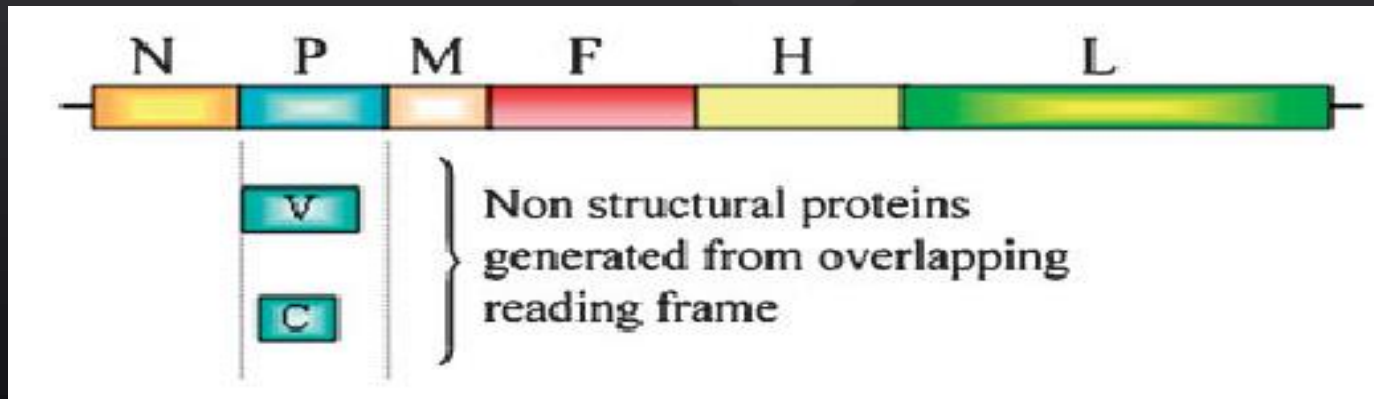
Sips, GJ *et al.* 2007

Το γονιδίωμα

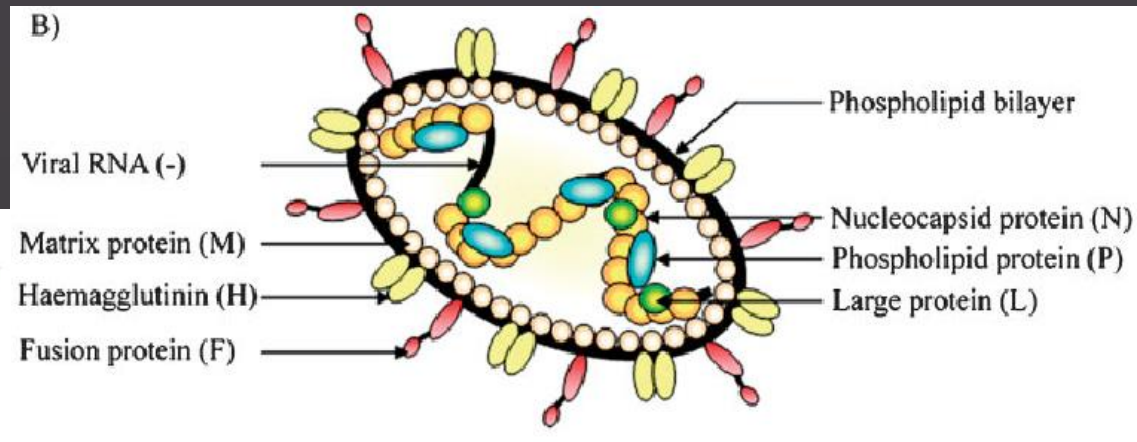
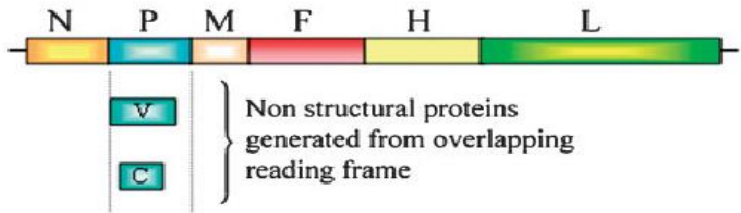
Το γονίδιο P κωδικοποιεί επί πλέον την V και C πρωτεΐνη:

Άγνωστος ο ρόλος

Δρουν σαν ανταγωνιστές της IFN



Δομή



☞ Το ιϊκό **RNA** συνδέεται με την **NP**, **P** και **L** πρωτεΐνη

☞ **NP** : διατηρεί τη δομή του γονιδιώματος

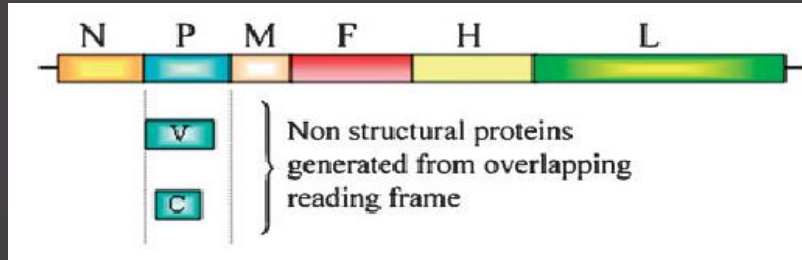
☞ **L** : RNA πολυμεράση

☞ **P** : φωσφοπρωτεϊνική πολυμεράση

☞ σύνθεση του RNA

☞ Η πρωτεΐνη **M** συμβάλλει στην έξοδο του ιού και στην ρύθμιση της μεταγραφής

Δομή



☞ Γλυκοπρωτεΐνες του ελύτρου

☞ H (Hemagglutinin)

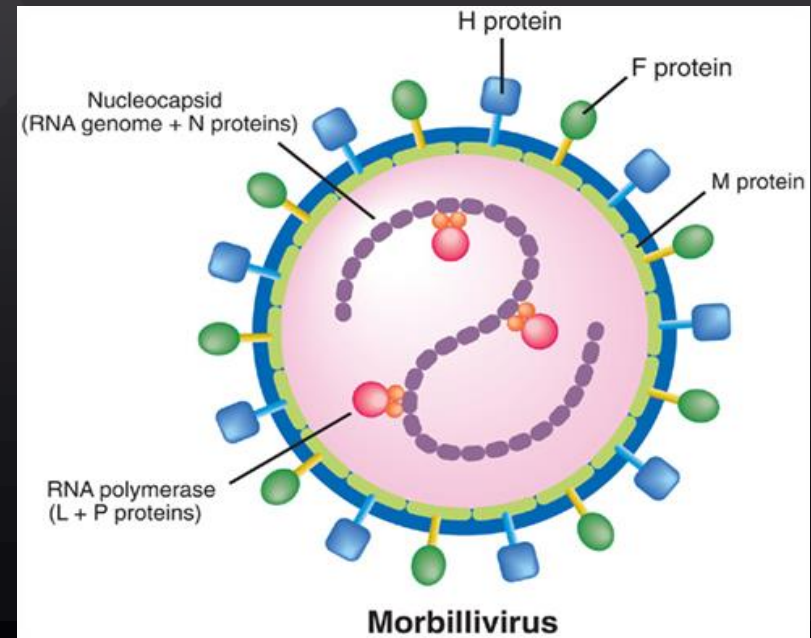
☞

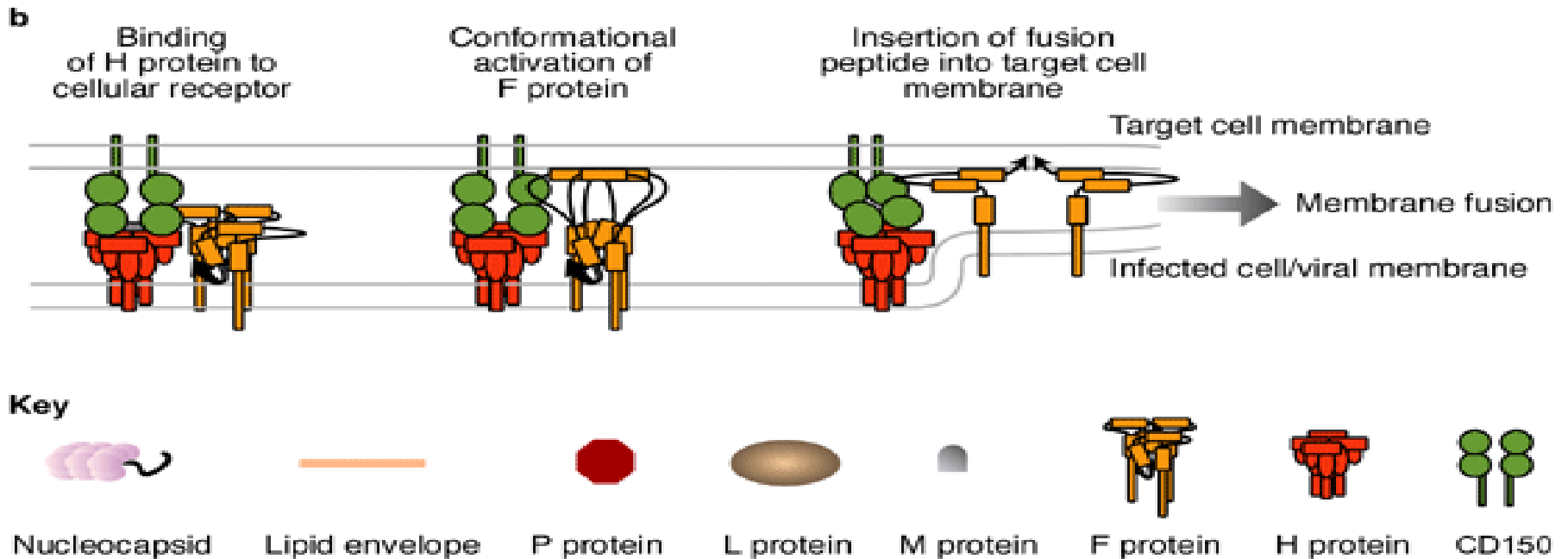
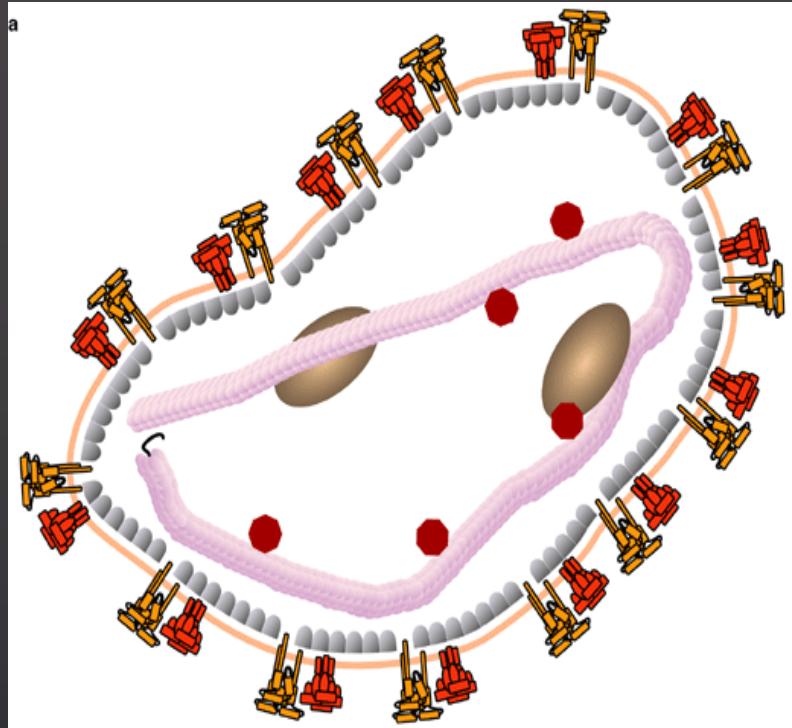
☞ HN (Hemagglutinin- neuraminidase)

☞ Δέσμευση στον υποδοχέα

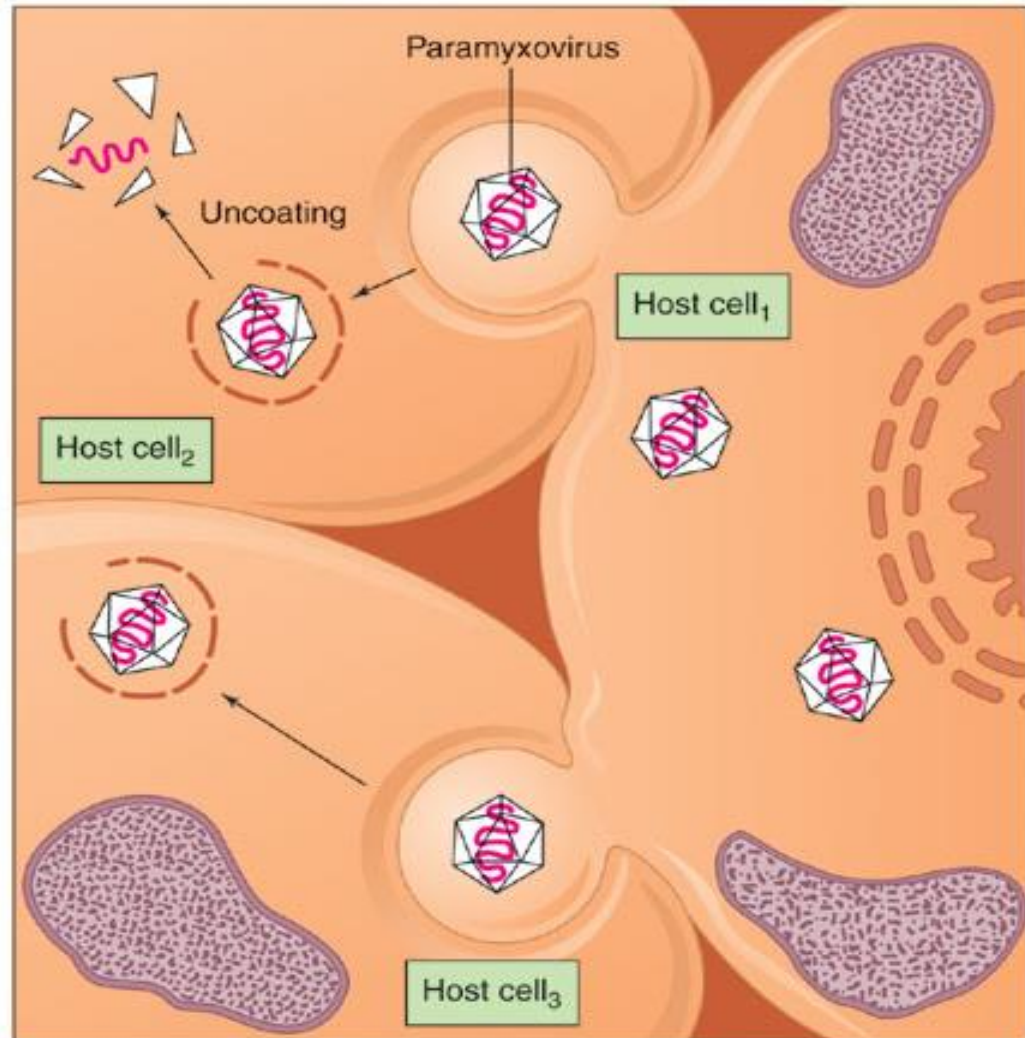
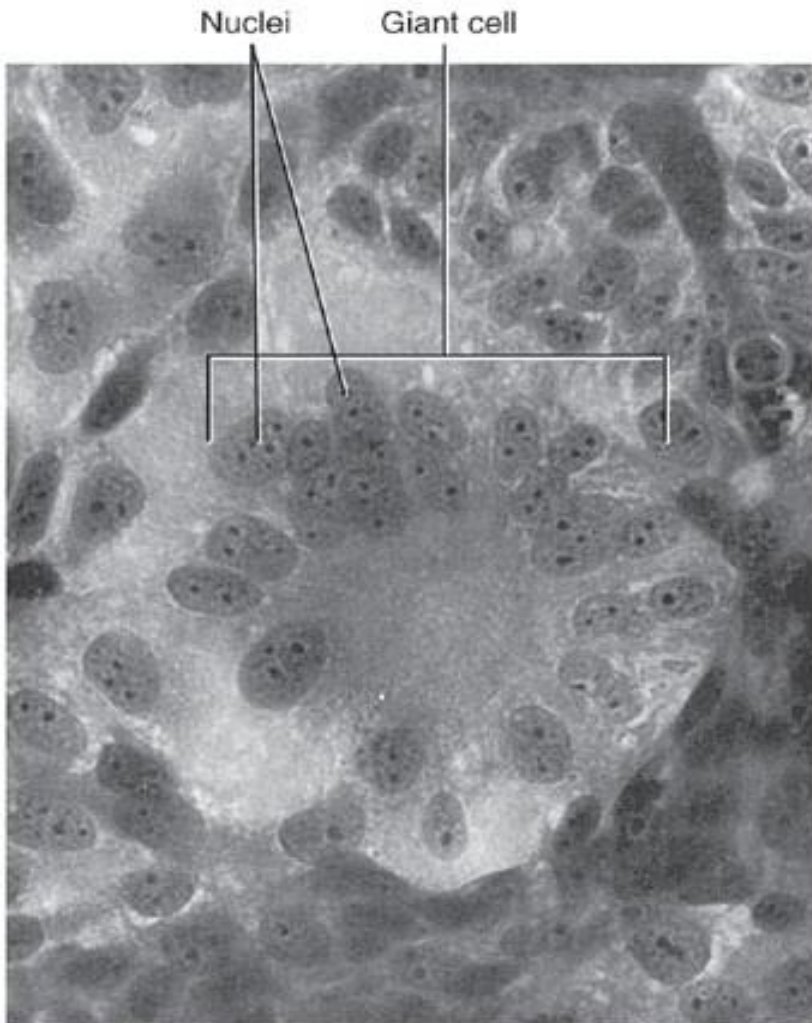
☞ F (Fusion protein) :

☞ Είσοδος στο κύτταρο

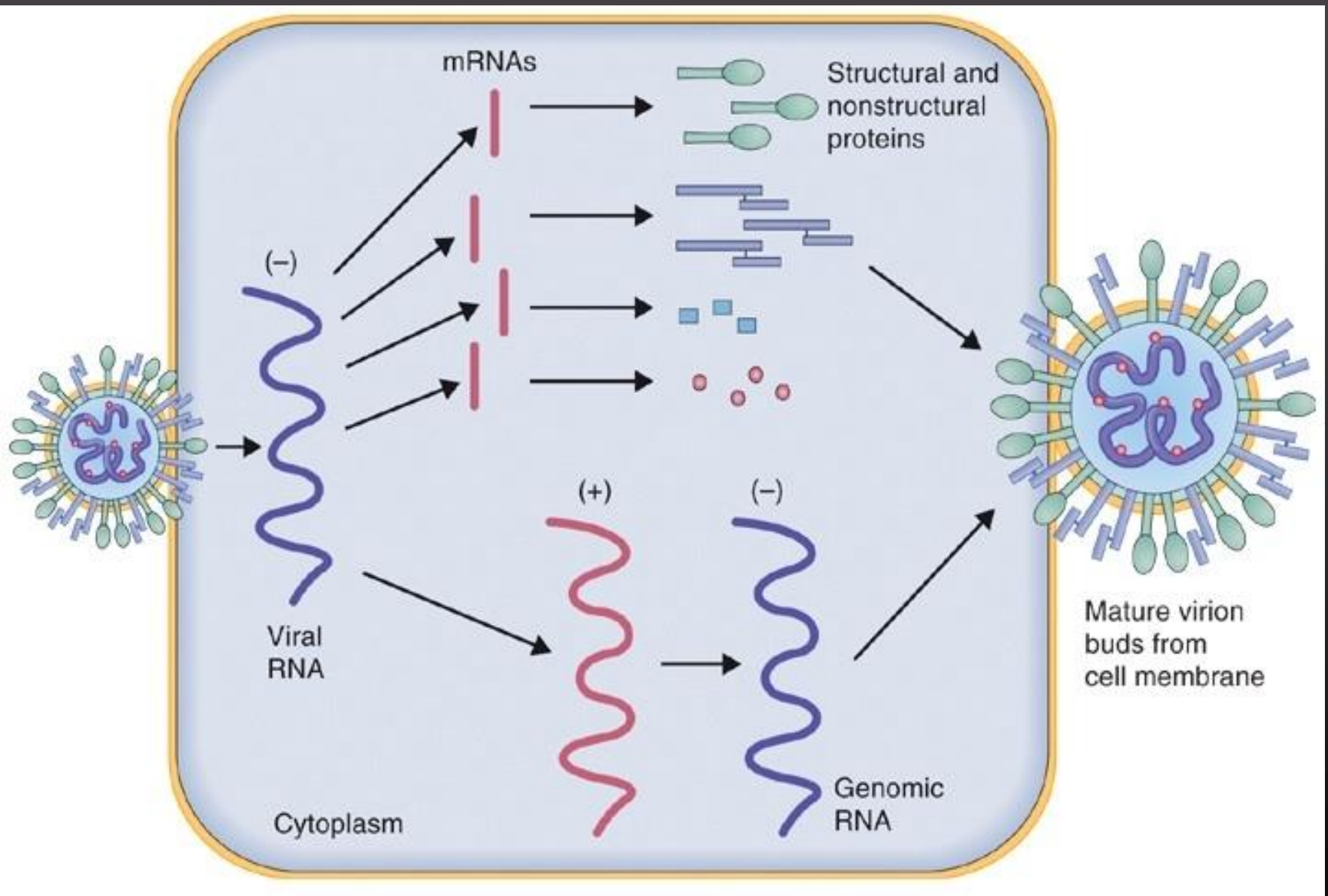




Κυτταρο-κυτταρική συγχώνευση



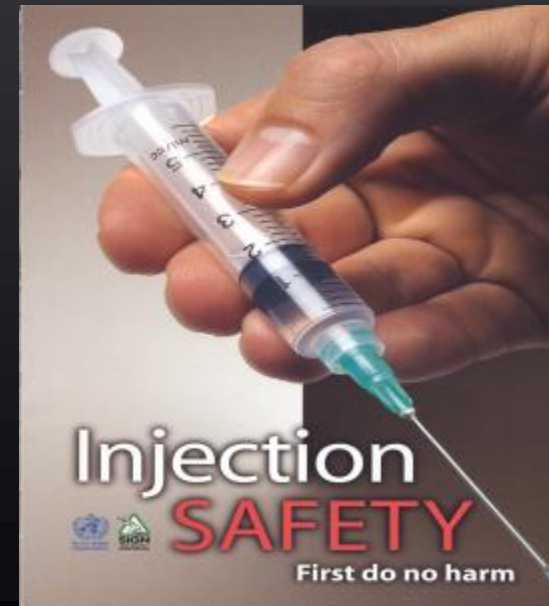
Πολλαπλασιασμός



Ιλαρά

Ιστορικά Στοιχεία

- ❧ **10^{ος} αιώνας** : Διαχωρίζεται από την ευλογιά
- ❧ **1896** : Ο Korlic περιέγραψε το χαρακτηριστικό **ενάνθημα** (κηλίδες του Korlic)
- ❧ **1954** : Καλλιεργείται ο ιός
- ❧ **1963** : Παρασκευή εμβολίου



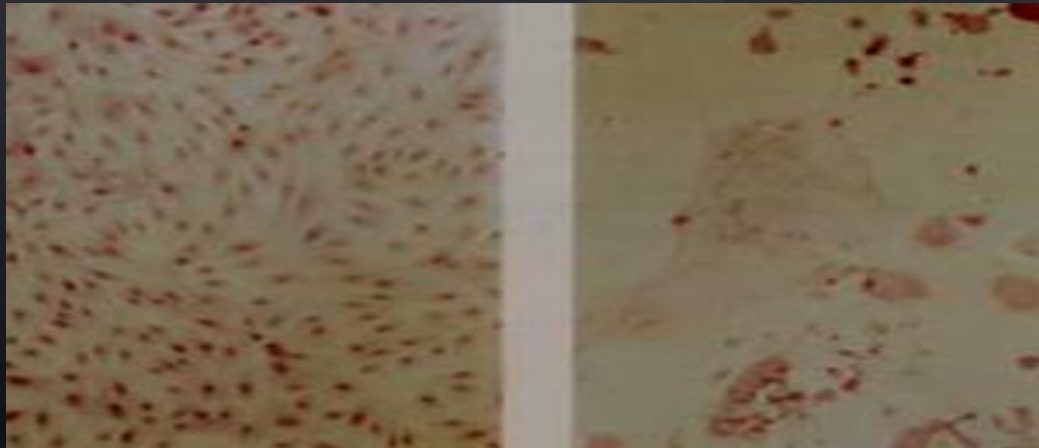
Καλλιεργείται:

- ϕ Κύτταρα ανθρώπου
- ϕ πιθήκου
- ϕ καρκινικά κύτταρα

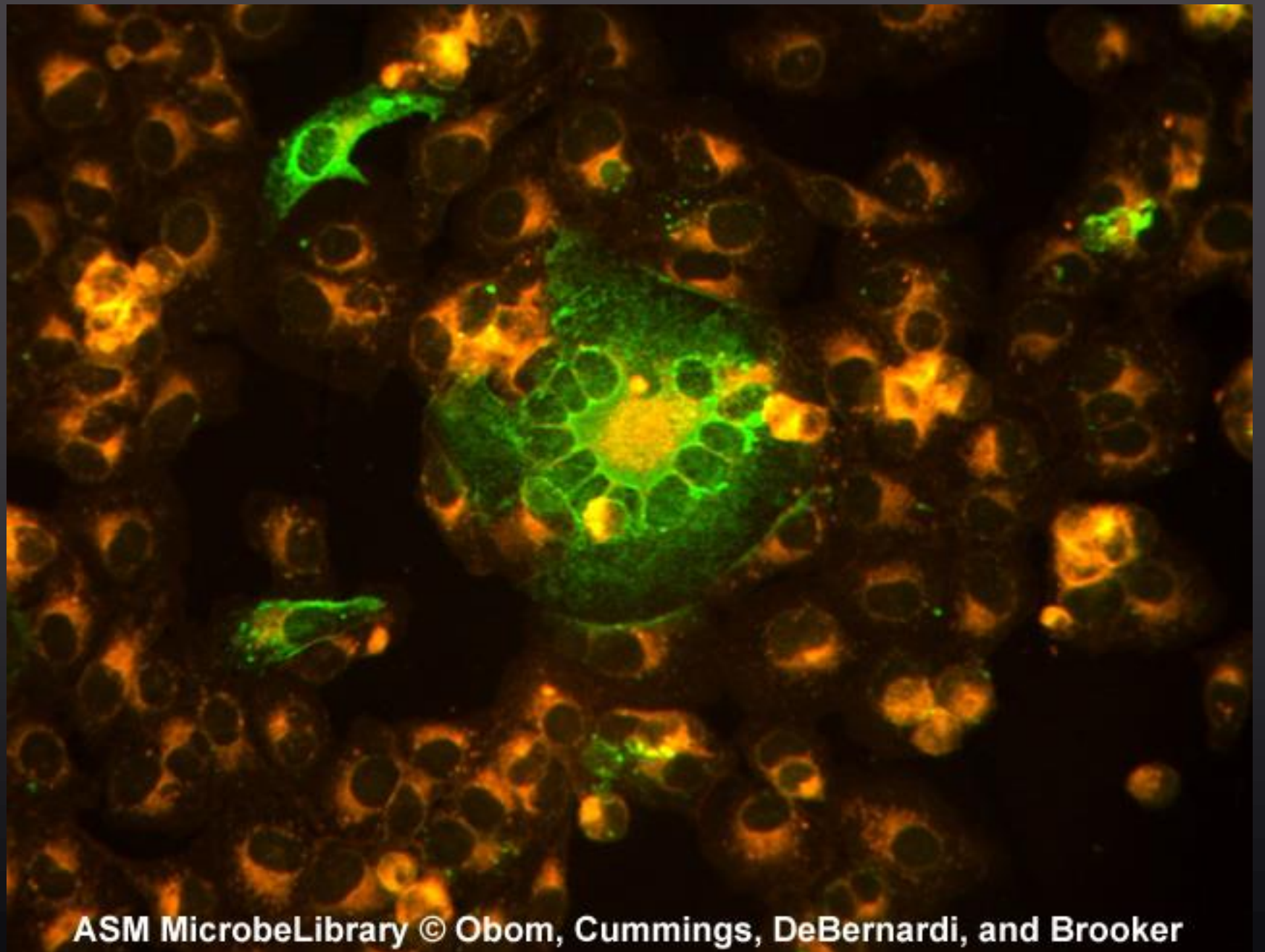
⌘ Προκαλεί χαρακτηριστικές αλλοιώσεις στους πυρήνες των κυττάρων και εμφανίζονται σχηματισμοί **πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων** που περιέχουν **ενδοκυττάρια ηωσινόφιλα έγκλειστα**

Απομόνωση του ιού

- ⊗ Απομονώθηκε το 1954 σε νεφρικά κύτταρα ανθρώπου (στέλεχος Edmonston)
- ⊗ Vero κύτταρα πιθήκου
- ⊗ B95-8 (1990)
 - ⊗ Στελέχη αντιπροσωπευτικά του ιού in vivo

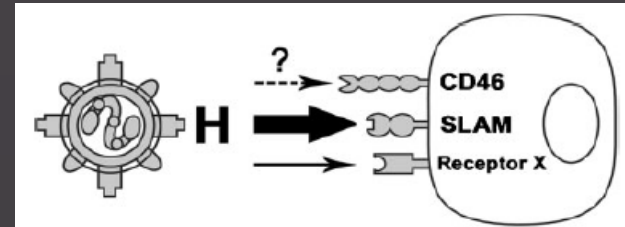


Νεφρικά κύτταρα πιθήκου (αρ.) και μετά από ανάπτυξη ιού ιλαράς (δεξιά)

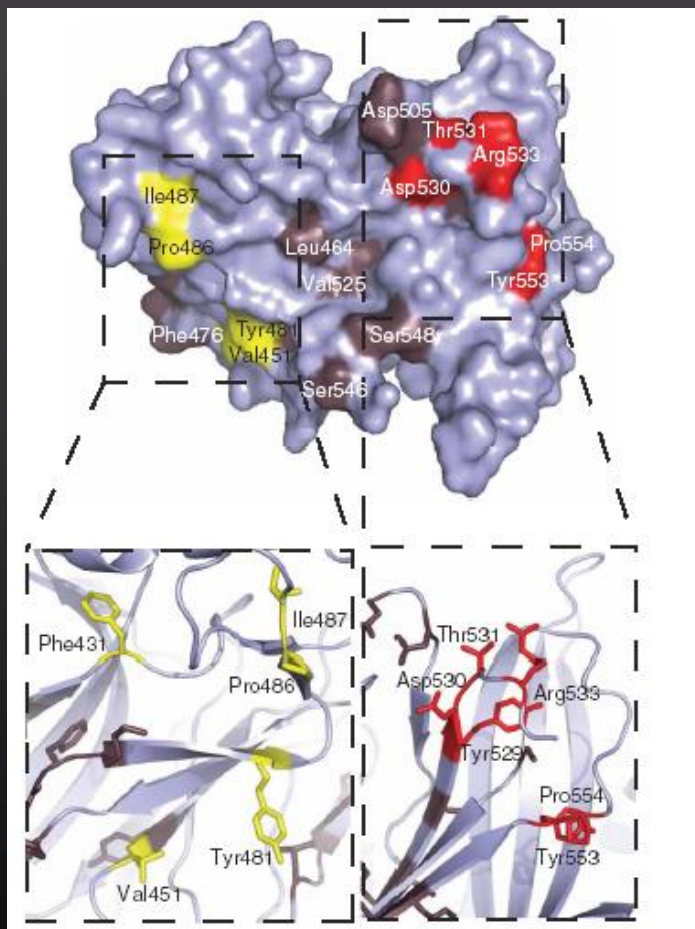


ASM MicrobeLibrary © Obom, Cummings, DeBernardi, and Brooker

Υποδοχείς του ιού



Colf LA, et al. 2007



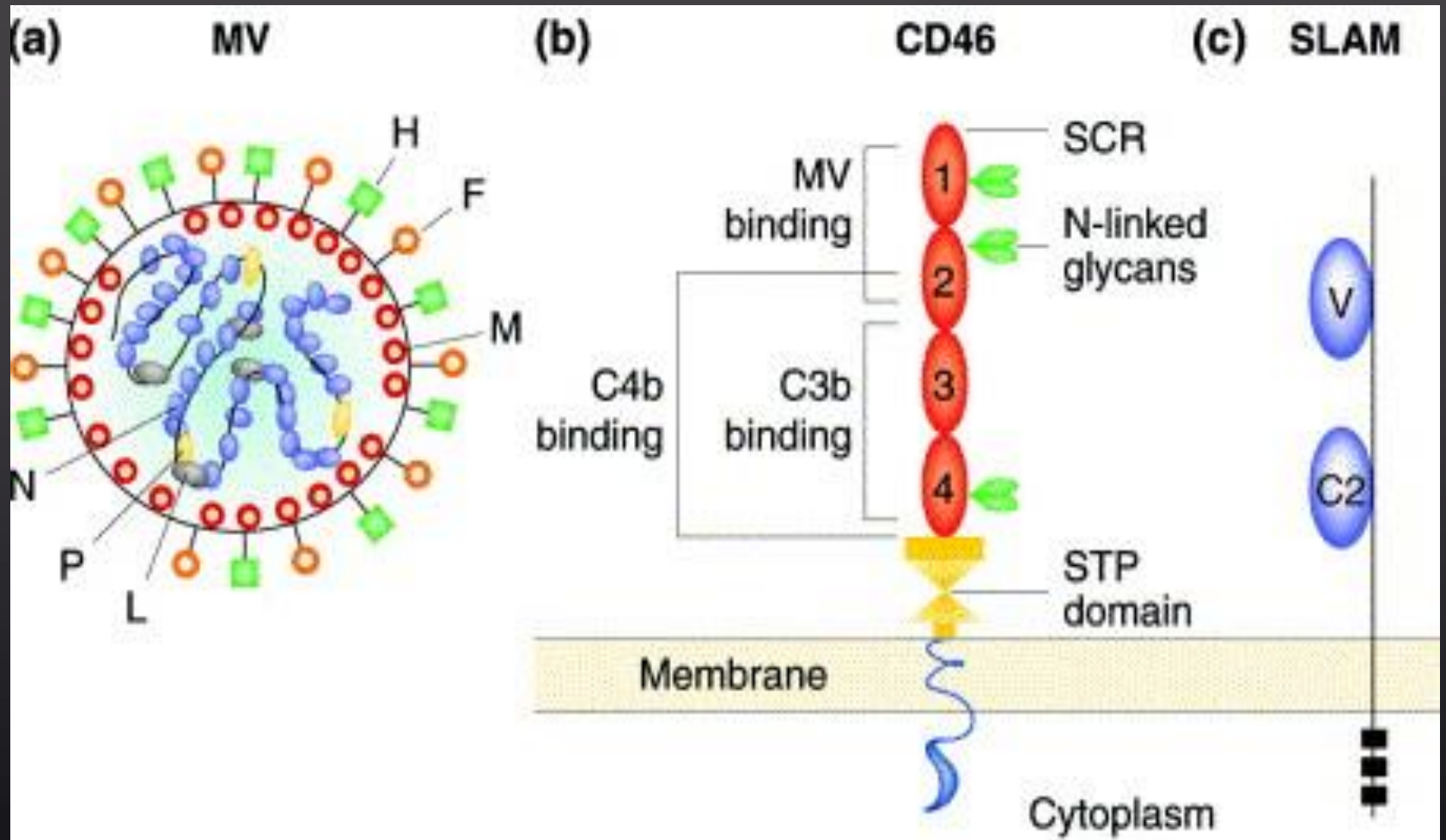
☺ **CD46** –MCP (στέλεχος εμβολίου) – σε όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα

☺ **CD150 (Signaling lymphocyte-activation molecule-SLAM)** - T και B λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και DCs

☺ **Cell adhesion molecule Nectin-4**- επιθηλιακά

Red: SLAM binding site
Yellow: CD46 binding site

Υποδοχείς του ιού

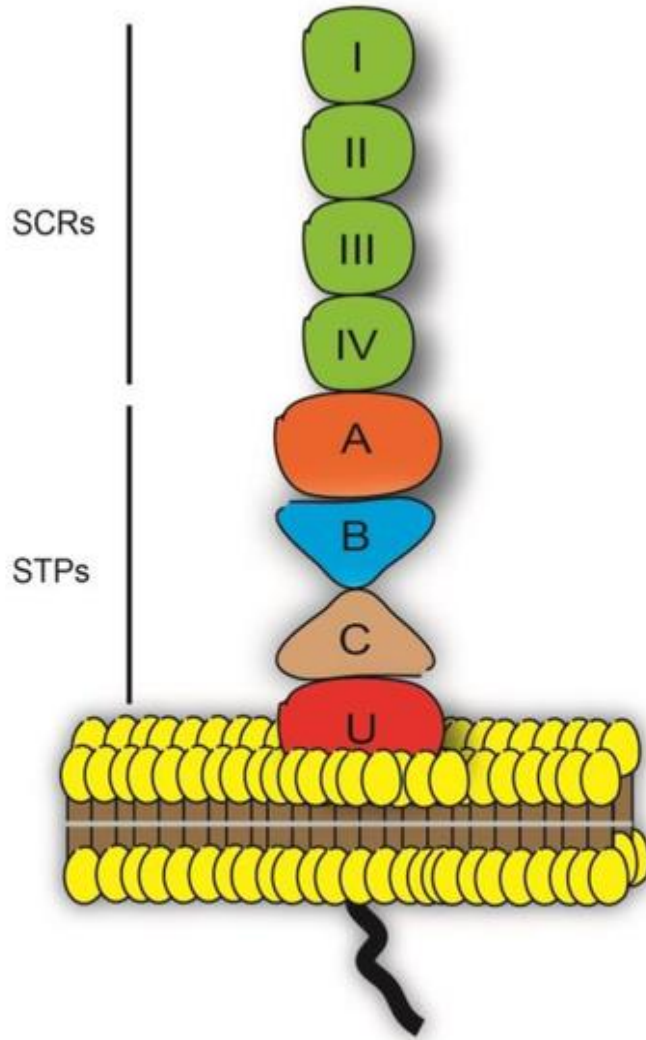


short consensus repeat (SCR)

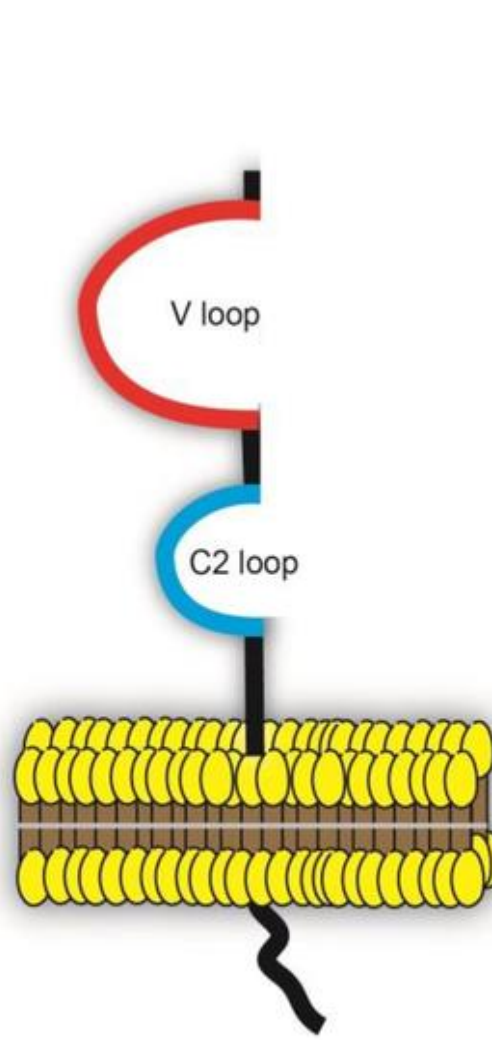
CD46/MCP

CD150/SLAM

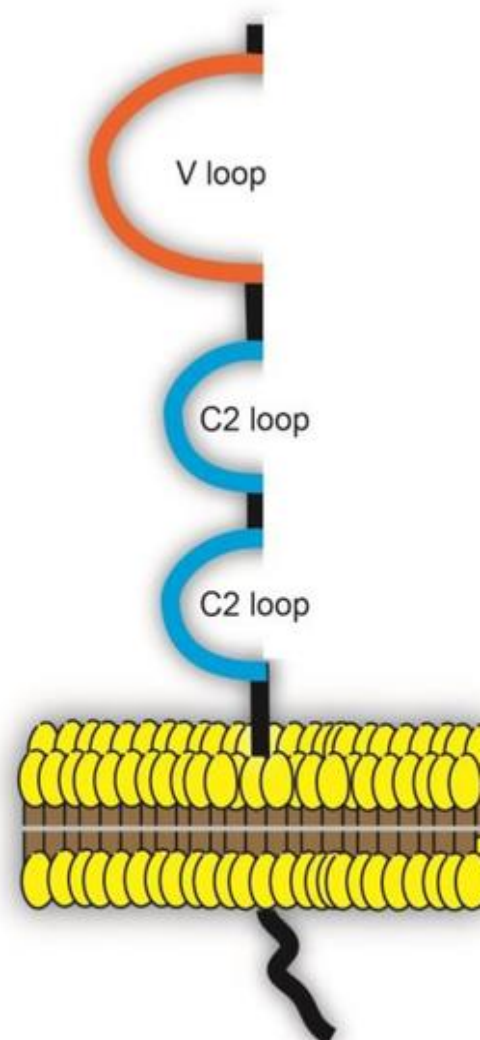
PVRL4/nectin 4



All nucleated cells



Immune cells



Epithelial cells
&
Adenocarcinomas

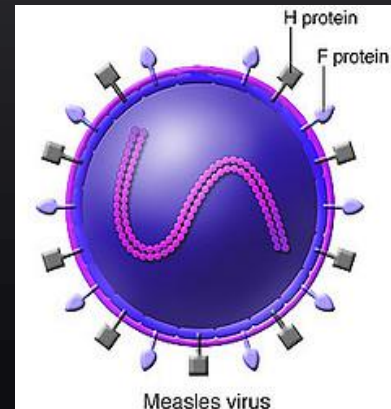
Υποδοχείς του ιού

⌘ CD46 (membrane cofactor protein- MCP)

- ⌘ Δεσμεύει το **C3b** και το **C4b** και δρα σαν συμπαράγοντας στην πρωτεολυτική διάσπαση του C3b και C4b
- ⌘ Ρύθμιση των T λεμφοκυττάρων
- ⌘ Έλεγχος παραγωγής IFN

⌘ Υποδοχέας και για άλλους μικροοργανισμούς

- ⌘ *Human herpes virus 6*
- ⌘ *Adenoviruses*
- ⌘ *S. pyogenes*
- ⌘ *Neisseria spp*



Υποδοχείς του ιού

⌘ Signaling lymphocyte-activation molecule- SLAM (CD150)

⌘ Εκφράζεται σε:

- ⌘ Άωρα θυμοκύτταρα
- ⌘ Μνημονικά T λεμφοκύτταρα
- ⌘ Μακροφάγα
- ⌘ Ωρισμένα B λεμφοκύτταρα
- ⌘ Δενδριτικά

Τροπισμός του ιού για λεμφοκύτταρα,
μονοπύρηννα και δενδριτικά κύτταρα

CD46 και ανοσοκαταστολή

- ⌘ Down regulation των CD46 μορίων
 - ⌘ **Λύση των κυττάρων μέσω συμπληρώματος**
- ⌘ **Τροποποίηση της** αντιικής ανοσολογικής απόκρισης
 - ⌘ **Αναστολή παραγωγής της IL-12 από μονοκύτταρα**

SLAM και ανοσοκαταστολή

⌘ Καταστροφή των SLAM θετικών κυττάρων

⌘ Καταστροφή των T μνημονικών κυττάρων

⌘ μειωμένη αντίδραση επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας

MV και ανοσοκαταστολή

⌘ **N** : αναστέλλει την

⌘ Μεταγραφή στο κύτταρο ξενιστή

⌘ Την παραγωγή **αντισωμάτων** (δέσμευση στον FcγRII)

⌘ **FcγRIIA** : εκφράζεται σε **φαγοκύτταρα** και συμμετέχει στη φαγοκυττάρωση

⌘ **FcγRIIB** : εκφράζεται αποκλειστικά στα **λεμφοκύτταρα**, κυρίως B

⌘ **V και C – μη δομικές πρωτεΐνες** : ανταγωνιστές της IFN

MV και ανοσοκαταστολή

Ο MV προκαλεί ανοσοκαταστολή η οποία διαρκεί για περισσότερους από έξι μήνες

– υψηλός κίνδυνος για δευτεροπαθείς λοιμώξεις
(Pneumonia)

Immune amnesia

Ιλαρά-Measles



- ⌘ Πολύ μολυσματική νόσος
- ⌘ Σχεδόν **καθολική** λοίμωξη παιδιών πριν την εφαρμογή εμβολιασμού-δεκαετία του 1960
 - ⌘ > 2 εκατ. θάνατοι πριν το 1980
- ⌘ Συχνή και συχνά **θανατηφόρα** στις αναπτυσσόμενες χώρες
- ⌘ **2002** : > 40,000,000 λοιμώξεις παγκοσμίως
- ⌘
 - ⌘ >1,000,000 θάνατοι παγκοσμίως
- ⌘ Σήμερα : 100.000 θάνατοι ετησίως

WHO : Measles Incidence Rate per Million (12M period)

| Top 10** | | |
|-------------|-------|--------|
| Country | Cases | Rate |
| India | 65657 | 49.58 |
| Ukraine | 36520 | 821.81 |
| Philippines | 16112 | 155.94 |
| Brazil | 10163 | 48.94 |
| Yemen | 9043 | 327.83 |
| Nigeria | 6745 | 36.27 |
| DR Congo | 5498 | 69.83 |
| Serbia | 5449 | 617.79 |
| Madagascar | 4390 | 176.34 |
| Thailand | 4327 | 62.83 |

| Other countries with high incidence rates*** | | |
|--|-------|--------|
| Country | Cases | Rate |
| Albania | 1408 | 481.15 |
| Liberia | 1902 | 412.24 |
| Georgia | 1562 | 397.92 |
| Montenegro | 203 | 322.93 |
| Greece | 2538 | 226.94 |
| Israel | 1304 | 159.18 |

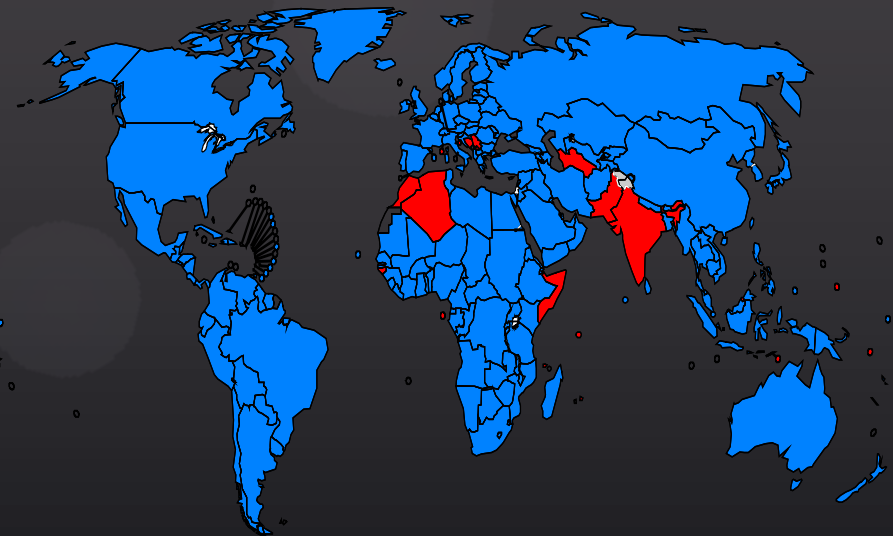
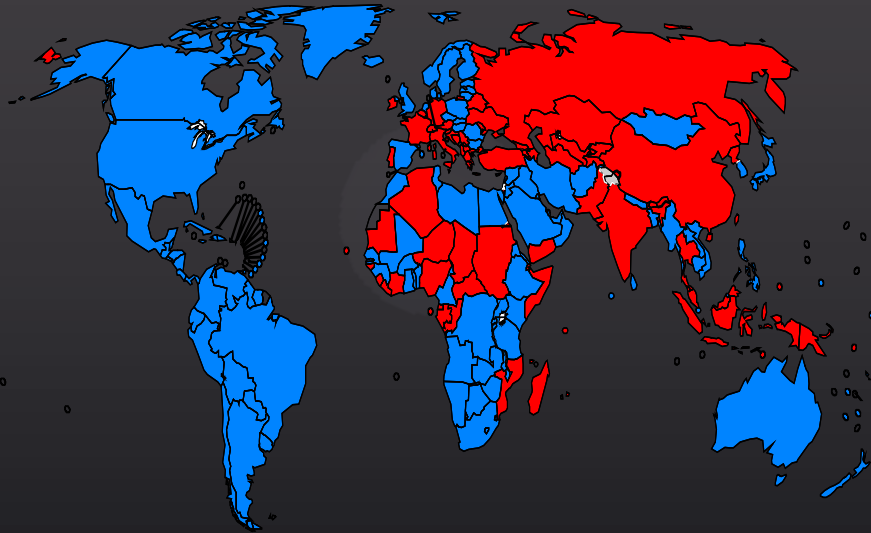
| Measles cases from countries with known discrepancies between case-based and aggregate surveillance, as reported by country | | | |
|---|------|-------|-------------|
| Country | Year | Cases | Data Source |
| DR Congo | 2017 | | |
| | 2018 | 67072 | |
| Somalia | 2017 | 23394 | |
| | 2018 | 9034 | |

Notes: Based on data received 2019-01 and covering the period between 2017-12 and 2018-11 - Incidence: Number of cases / population* * 100,000 - * World population prospects, 2017 revision - ** Countries with the highest number of cases for the period - *** Countries with the highest incidence rates (excluding those already listed in the table above)

Επιτήρηση ιλαράς , 2005 vs 2008

January 2005

December 2008



Yes (120 countries or 63%)

Yes (173 countries or 90%)

No (72 countries or 37%)

No (20 countries or 10%)



VIRUS ALERT

Measles Cases and Outbreaks, January 1 to June 6, 2014*

397

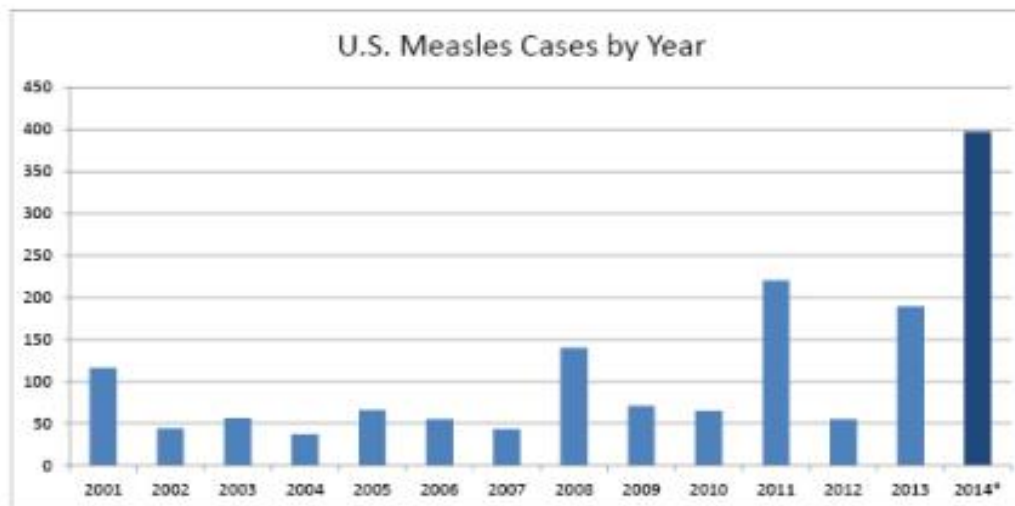
Case

reported in 20 states: Alabama, California, Connecticut, Hawaii, Illinois, Kansas, Massachusetts, Minnesota, Missouri, New Jersey, New York, Ohio, Oregon, Pennsylvania, Tennessee, Texas, Utah, Virginia, Wisconsin, Washington

16

Outbreaks

representing 84% of reported cases this year



*Provisional data reported to CDC's National Center for Immunization and Respiratory Diseases



Επιδημιολογία

- ⌘ Όλα τα μολυσμένα άτομα εμφανίζουν νόσο
- ⌘ Η φυσική λοίμωξη οδηγεί σε δια βίου προστασία
- ⌘ Πολύ μολυσματικά τα άτομα πριν την εμφάνιση του εξανθήματος

Ιδιότητες



↳ Sequencing

⌘ 24 genotypes

⌘ 2005-2014: 13 γονότυποι

⌘ Επιδημιολογική διάκριση ενδημικού- εισαγώμενου στελέχους

↳ Measles και Mumps

⌘ Ένας αντιγονικός τύπος

Ο αδρανοποιημένος ιός του εμβολίου που προήλθε από ένα γονότυπο και απομονώθηκε τη δεκαετία του 1950 παραμένει μέχρι σήμερα προστατευτικός

Επιδημιολογία

Reservoir

Άνθρωπος

Μετάδοση

Αναπνοή

Εποχιακή
κατανομή

Peak αργά το χειμώνα-άνοιξη

Μεταδοτικότητα

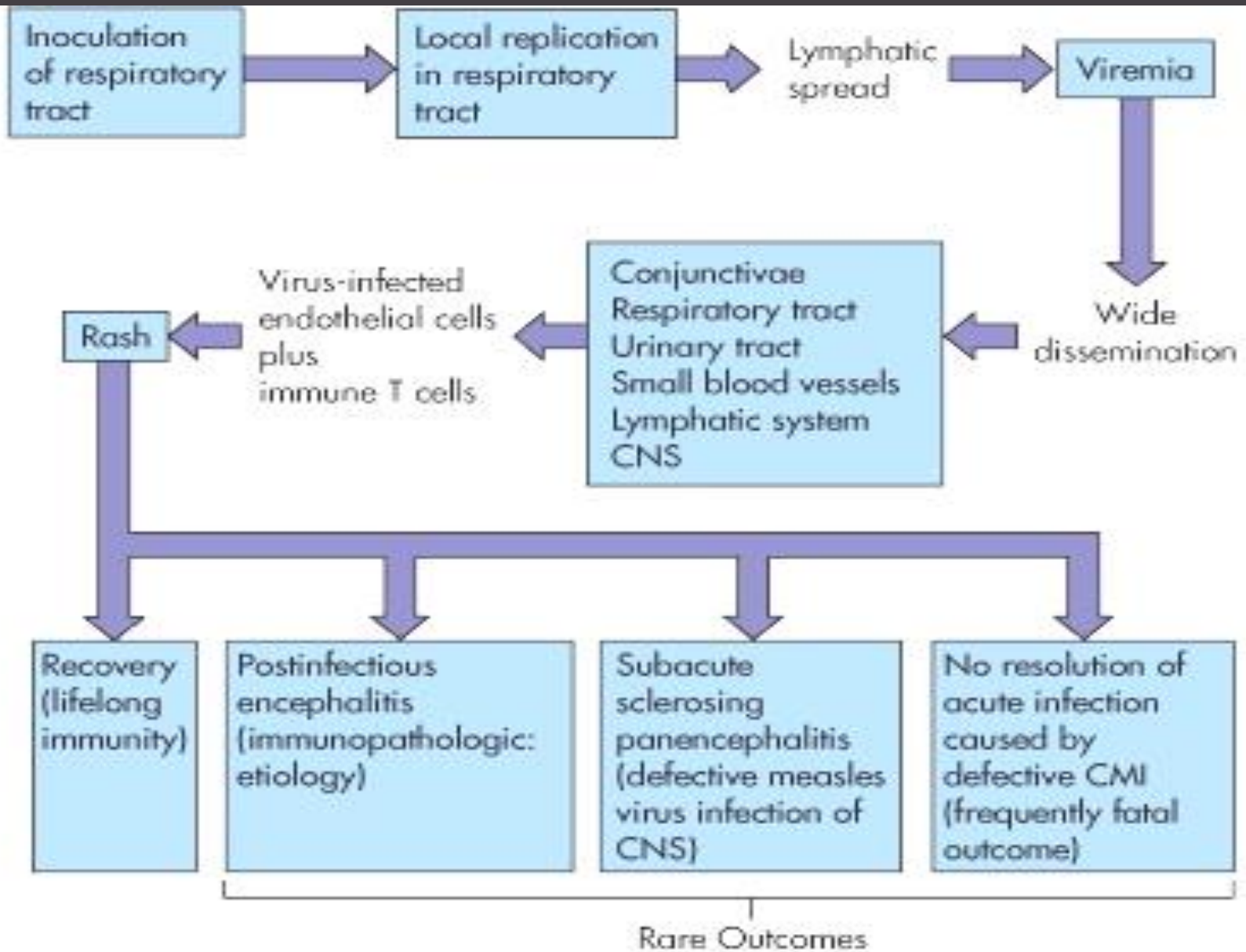
4 μέρες πριν και 4 μέρες μετά την εμφάνιση του εξανθήματος

Ανοσία πληθυσμού: 90-94% για να σταματήσει να κυκλοφορεί ο ιός

Παθογένεια

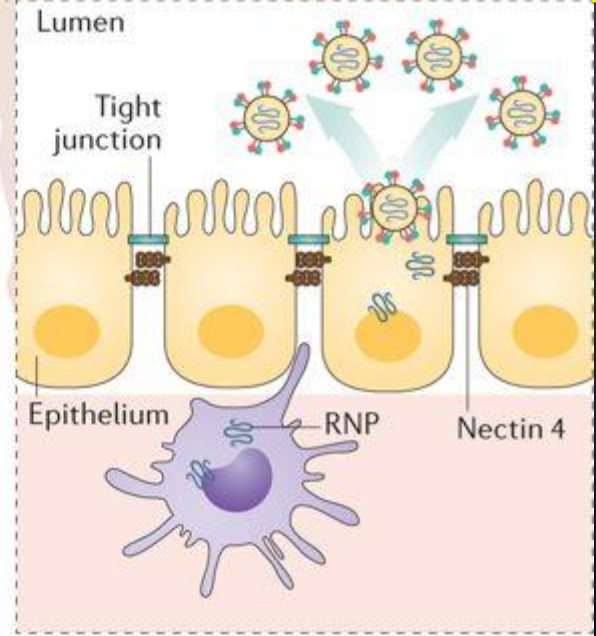
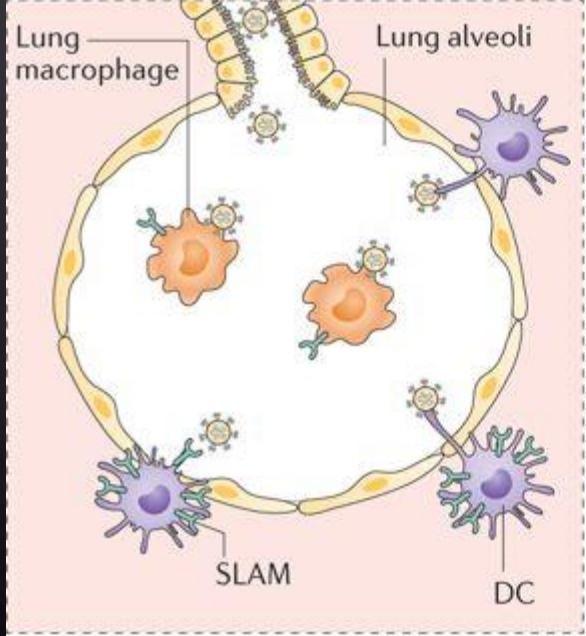
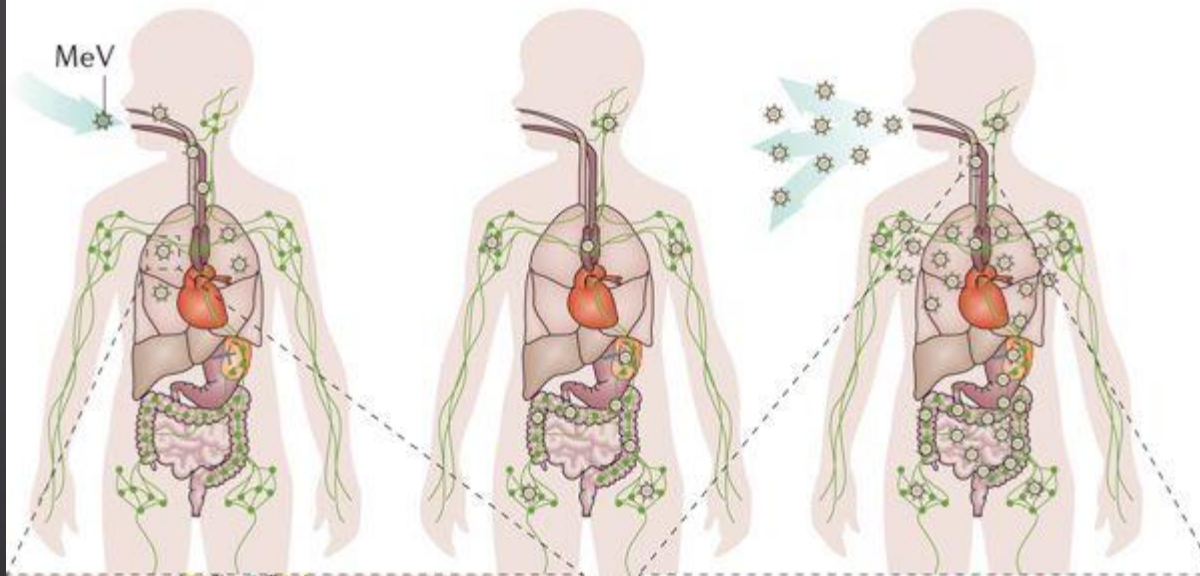
Οξεία εμπύρετη εξανθηματική νόσος της
παιδικής ηλικίας
η οποία παρουσιάζει εξάρσεις κάθε
2-3 χρόνια
Δεν υπάρχουν υγιείς φορείς

Παθογένεια



MeV infection

Early → Late



Είσοδος
SLAM: κυψελιδικά
μακροφάγα
και δενδριτικά

↓
Περιφερικοί λεμφαδένες

↓
Ιαιμία

↓
Εξάπλωση σε διάφορα
όργανα

↓
Πνεύμονες
Υποδοχέας : Nectin 4 των
επιθηλιακών κυττάρων

Κλινικά ευρήματα

⌘ Επώαση : 10-12 μέρες

⌘ Αύξηση θερμοκρασίας σώματος

⌘ 3 C και P :

⌘ Cough, Coryza, Conjunctivitis

⌘ Photophobia

⌘ Ενάνθημα : **Koplik spots**

⌘ Μικρές ερυθρές κηλίδες με λευκό κέντρο

⌘ Στις κηλίδες βρίσκονται τα χαρακτηριστικά **γιγαντοκύτταρα** που περιέχουν πυρηνοκαψίδια του ιού

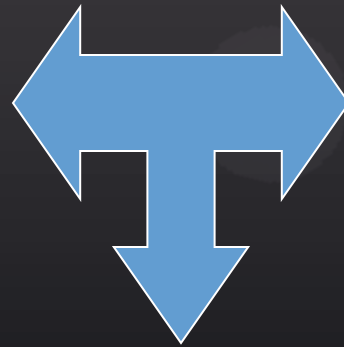
Κλινικά ευρήματα

- ⌘ **Εξάνθημα** : κηλιδοβλατιδώδες, αρχίζει από το πρόσωπο και επεκτείνεται στο σώμα και τα άκρα (2-5 μέρες)
- ⌘ **Παιδιά με δυσπλασία θύμου δεν εμφανίζουν εξάνθημα**

Εξάνθημα ιλαράς

Αντίδραση μεταξύ

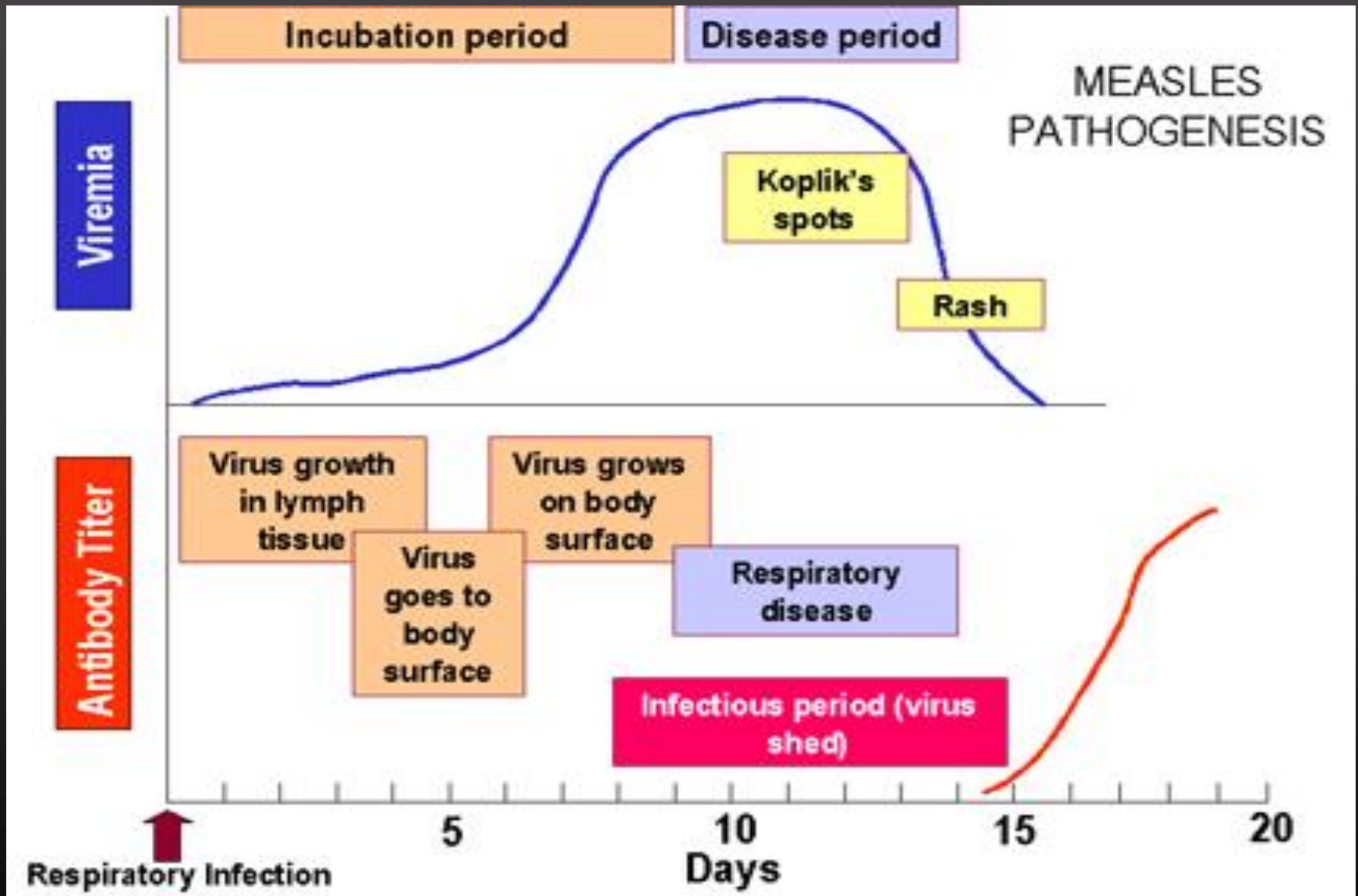
⌘ Μολυσμένων
ενδοθηλιακών
κυττάρων, κυρίως
των μικρών αγγείων



⌘ Ανοσοδραστικών Τ
λεμφοκυττάρων

“measles rash”

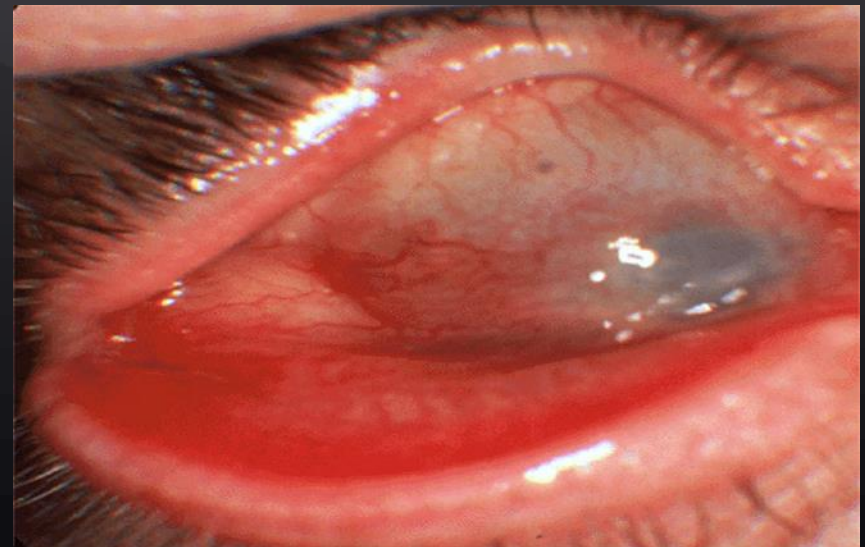
Κλινικά ευρήματα



Κηλίδες του Κορλίκ



Επιπεφυκίτιδα



Εξάνθημα ιλαράς την 1η ημέρα



Ιλαρά (αριστερά) και δευτερόγονος σύφιλη (δεξιά)



Επιπλοκές

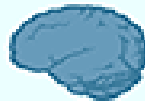
Percent reported

- Διάρροια 8
- Μέση ωτίτιδα 7
- Βρογχοπνευμονία 6
- Πνευμονία 0.1
- Εγκεφαλίτιδα 18
- Θάνατος 0.2

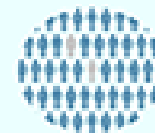
Measles Can Be Serious



About 1 out of 4 people who get measles will be hospitalized.

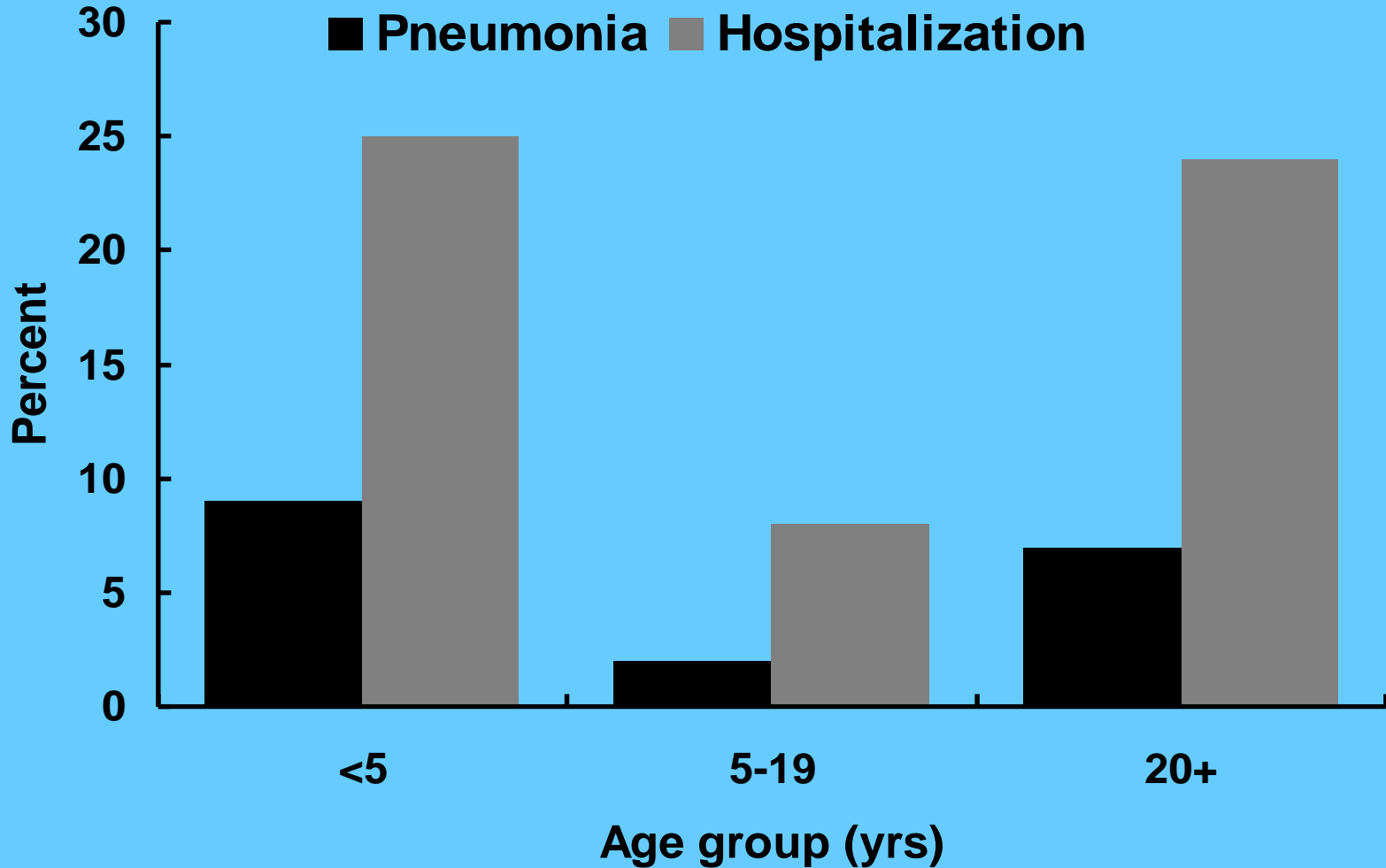


1 out of every 1,000 people with measles will develop brain swelling (encephalitis), which may lead to brain damage.



1 or 2 out of 1,000 people with measles will die, even with the best care.

Επιπλοκές ιλαράς σε σχέση με την ηλικία



Πνευμονία

↳ Πρωτογενής

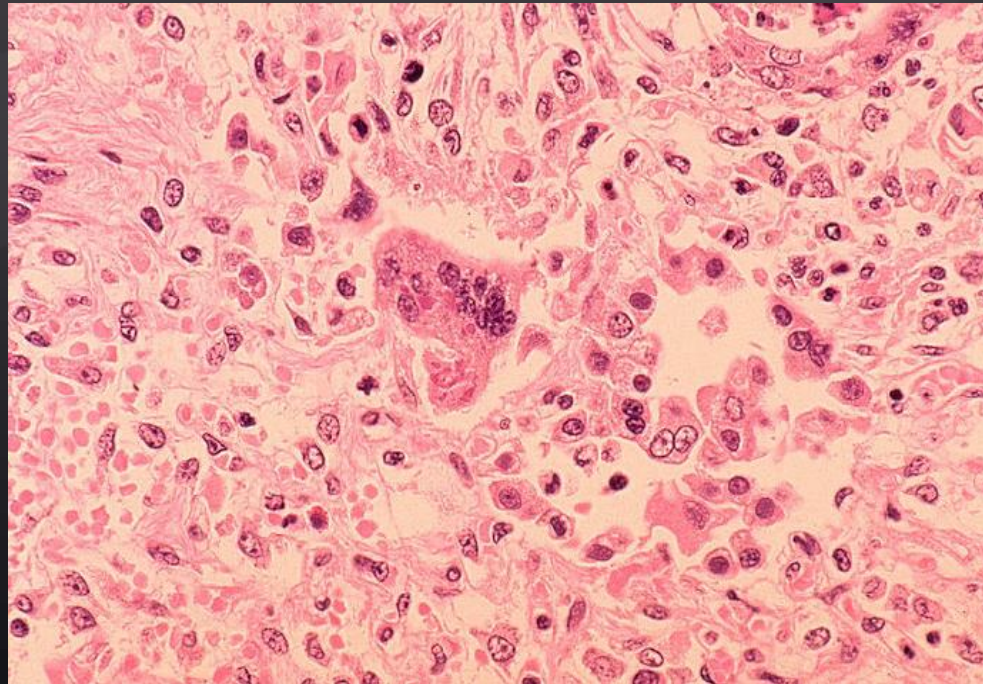
- ⌘ 60% των θανάτων από ιλαρά
- ⌘ Πιο συχνή σε παιδιά που υποσιτίζονται
- ⌘ Σχετίζεται με την ηλικία

↳ Δευτερογενής

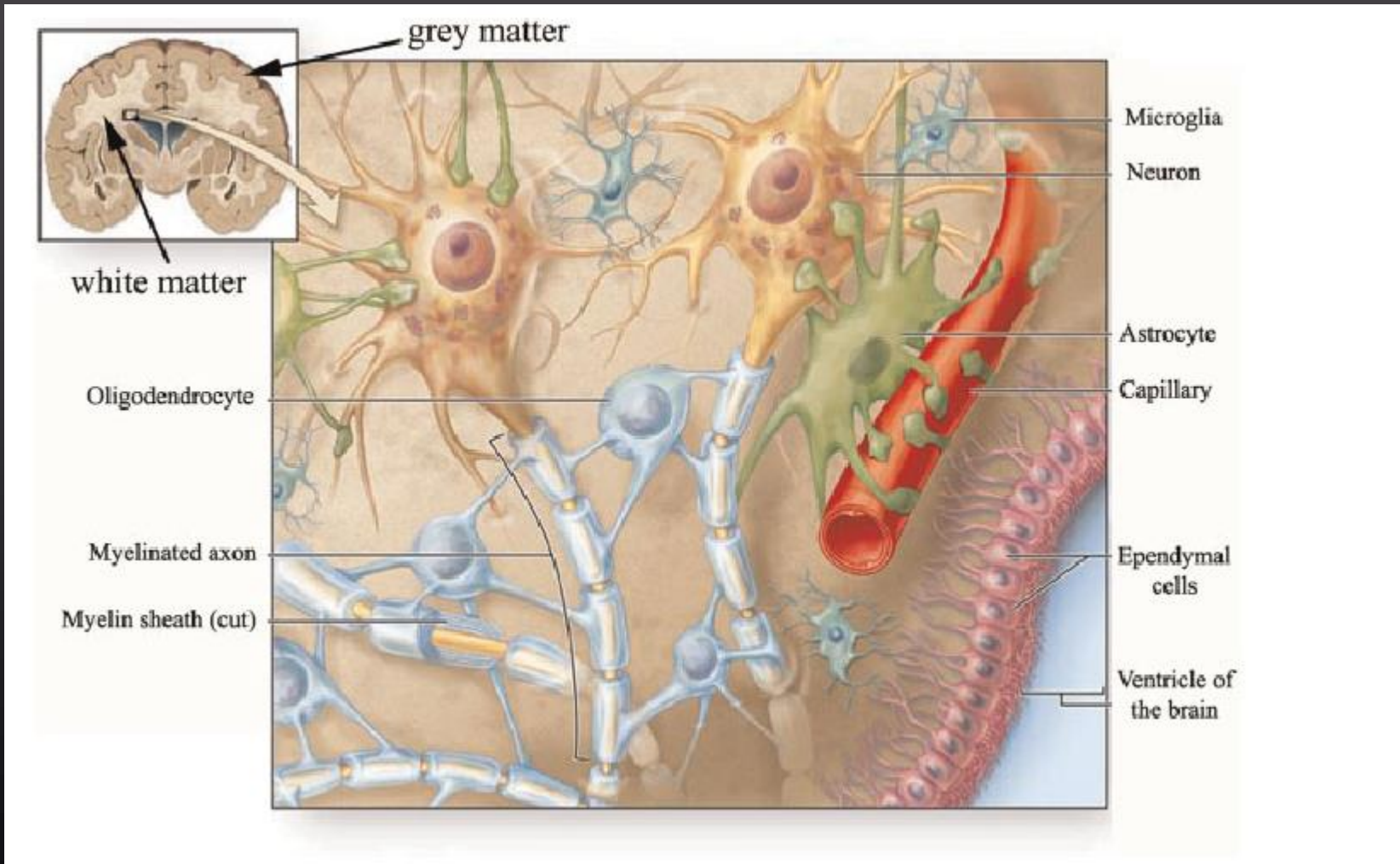
- ⌘ Βακτηριακή υπερλοίμωξη

GIANT CELL PNEUMONIA

Παιδιά με T-cell deficient
Θανατηφόρος



Επιπλοκές από το ΚΝΣ



Εγκεφαλίτιδα ή μεταλοιμώδης εγκεφαλομυελίτιδα



Μεθιλαρική εγκεφαλίτις

⌘ 1/1000 περιπτώσεις

⌘ Θνητότητα : 15%

⌘ Πυρετός, λήθαργος, εμετοί, κεφαλαλγία, σπασμοί

⌘ Επιπλοκές

⌘ Κώφωση

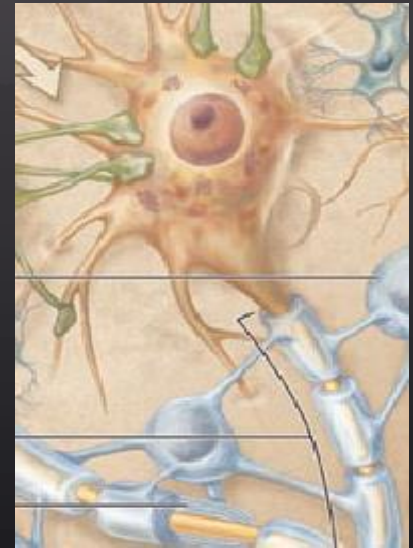
⌘ Διανοητική καθυστέρηση

Εγκεφαλίτιδα ή μεταλοιμώδης εγκεφαλομυελίτιδα

⊗ Απομυελίνωση και διήθηση με μονοπύρρηνα κύτταρα

⊗ **Διάγνωση:**

- ⊗ Πρόσφατη λοίμωξη ιλαράς
- ⊗ Νευρολογικά συμπτώματα
- ⊗ MRI εγκεφάλου



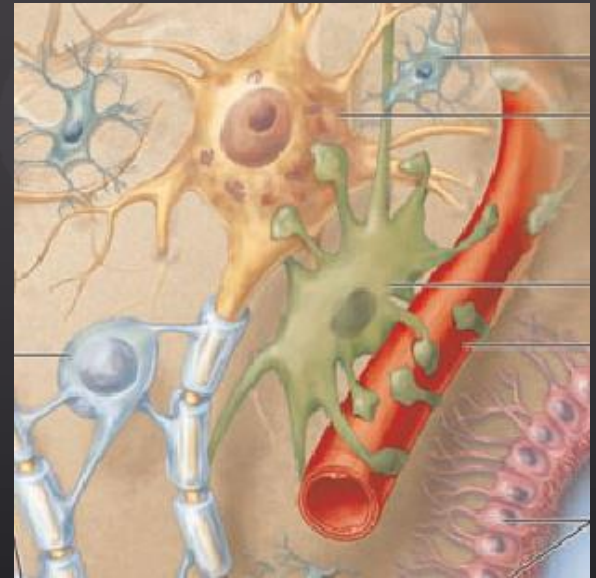
⊗ **Ο ιός δεν ανιχνεύεται στο ΚΝΣ : αυτοανοσία έναντι των
αντιγόνων της μυελίνης**

Εγκεφαλίτιδα με έγκλειστα σωμάτια

- ⌘ Σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς
- ⌘ 2 - 6 μήνες μετά την αρχική λοίμωξη

⌘ Επιμένουσα λοίμωξη

- ⌘ Ιικά έγκλειστα σε :
 - ⌘ αστροκύτταρα
 - ⌘ ολιγοδενδροκύτταρα
 - ⌘ Νευρώνες



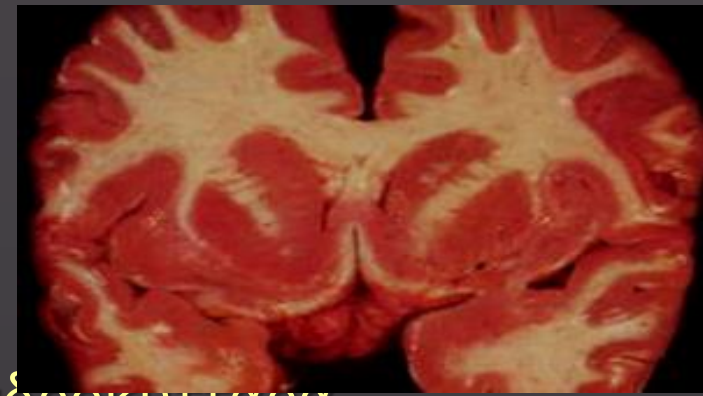
- ⌘ Επάγει εστιακές **νεκρώσεις** και εκτεταμένη **απομυελίνωση**

- ⌘ **Υψηλή θνητότητα (76%)** & **νευρολογικές βλάβες** σε επιζώντες

Υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτιδα - SSPE

- ⌘ Σε ανοσοεπαρκή άτομα
- ⌘
- ⌘ 5-10 χρόνια μετά την αρχική λοίμωξη
- ⌘ Πιο συχνή στα αγόρια (2.5-3:1)
- ⌘ Πιο συχνή σε:
 - λοίμωξη παιδιών <2 χρόνων
 - λοιμογόνος δύναμη του ιού
 - σύγχρονη λοίμωξη με άλλους ιούς

SSPE



- ⌘ Έγκλειστα στους νευρώνες, στα ολιγονερόκυτταρα, αστροκύτταρα & ενδοθηλιακά
- ⌘
- ⌘ Στα έγκλειστα γίνεται μεταγραφή και πολλαπλασιασμός του ιού
- ⌘ Θάνατος μέσα σε 1-3 χρόνια

Table 2 Diagnostic criteria of SSPE⁴⁷

| | |
|------------------------|--|
| 1. Clinical | Progressive, subacute mental deterioration with typical signs like myoclonus |
| 2. EEG | Periodic, stereotyped, high voltage discharges |
| 3. Cerebrospinal fluid | Raised gammaglobulin or oligoclonal pattern |
| 4. Measles antibodies | Raised titre in serum ($\geq 1:256$) and/or cerebrospinal fluid ($\geq 1:4$) |
| 5. Brain biopsy | Suggestive of panencephalitis |

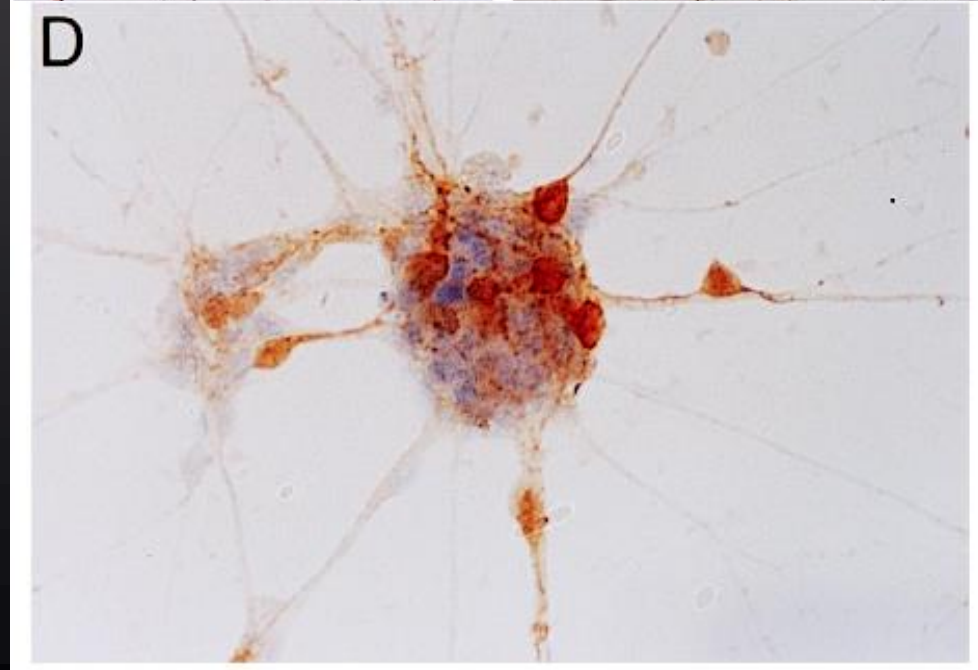
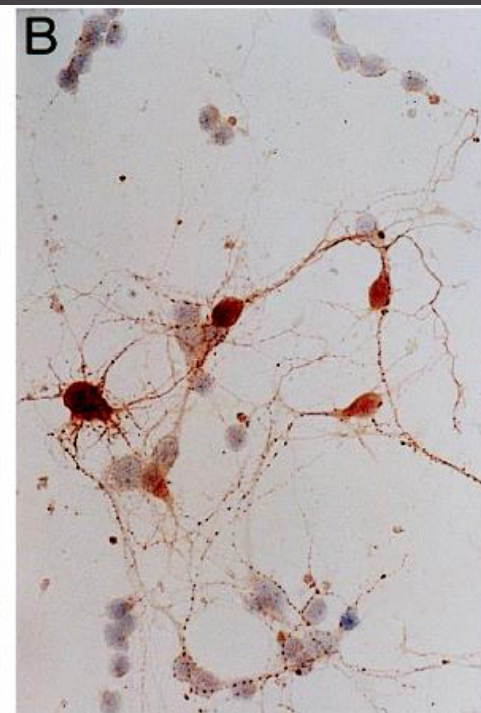
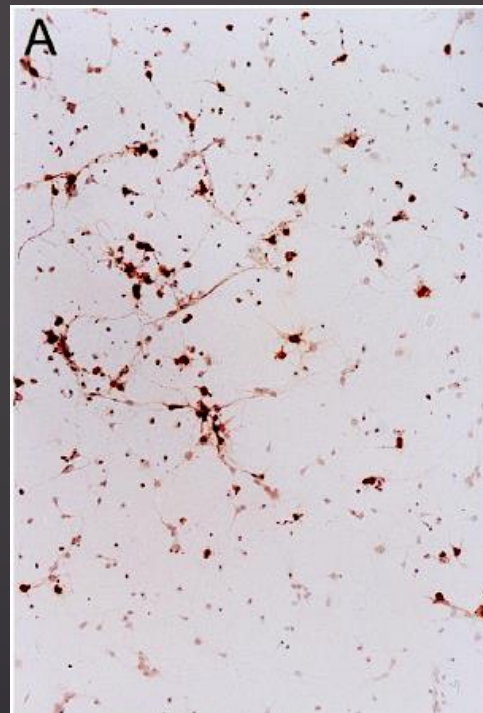
Definitive: criteria 5 with three more criteria; probable: three of the five criteria.

Box 3: Drugs used in the treatment of SSPE

- Amantadine.
- Cimetidine.
- Corticosteroids.
- Interferon alfa.
- Interferon beta.
- Isoprinosine (Inosiplex).
- Intravenous immunoglobulin.
- Ribavirin.

Combination of intraventricular interferon alfa plus oral isoprinosine is the best effective treatment available.

- ◆ Δεν ανευρίσκονται εξωκυττάρια ιικά σωματίδια
- ◆ Εστιακή εξάπλωση (fig A)
- ◆ Δεν σχηματίζονται συγκίτια (fig B) ακόμη και σε επαφή των κυττάρων (fig D)



SSPE

- ⌘ Μεταλλάξεις στην **M, H και F** πρωτεΐνη προκαλεί αδυναμία εξόδου του ιού από το κύτταρο
 - ⌘ **Nucleocapsids** στο κυτταρόπλασμα και τις μεμβράνες
- ⌘ Ο ιός μεταφέρεται **transneuronally** δια μέσου των συνάψεων
 - ⌘ Ο Lawrence *et al.* απέδειξαν την παρουσία των nucleocapsids στις προσυναπτικές μεμβράνες των νευρώνων
 - ⌘ MV nucleocapsids ανιχνεύονται σε μετασυναπτικές περιοχές

SSPE

⌘ Η κυτταροκυτταρική μεταφορά φαίνεται ότι δεν σχετίζεται με την Η πρωτεΐνη

⌘ Makhortova *et al.* :

- **Neurokinin-1 (NK-1):**

◆ Ένας υψηλά διατηρημένος νευροβιβαστής στις συνάψεις

◆ Μεταφέρει τον ιό δια μέσου των συνάψεων

- NK-1 : υποδοχέας για την Η πρωτεΐνη

Διάγνωση

⌘ Απομόνωση του ιού :

⌘ αίμα

⌘ ρινοφαρυγγικές εκκρίσεις

⌘ Καλλιέργεια σε νεφρικά ή αμνιακά κύτταρα

⌘ Ανίχνευση Ag με ανοσοφθορισμό

⌘ Υλικό από ρινοφάρυγγα

⌘ PCR, RT-PCR

⌘ Κυρίως σε επιπλοκές ΚΝΣ

Διάγνωση

⌘ Ορολογική διάγνωση

⌘ Ανοσοενζυμική μέθοδος

⌘ Σημαντική αύξηση των IgG (σε δύο δείγματα)

⌘ Θετικά IgM

⌘ Μη ανιχνεύσιμα σε ποσοστό 25% την 4^η μέρα μετά την εμφάνιση του εξανθήματος

⌘ Peak :1-3 εβδομάδες μετά την εμφάνιση του εξανθήματος

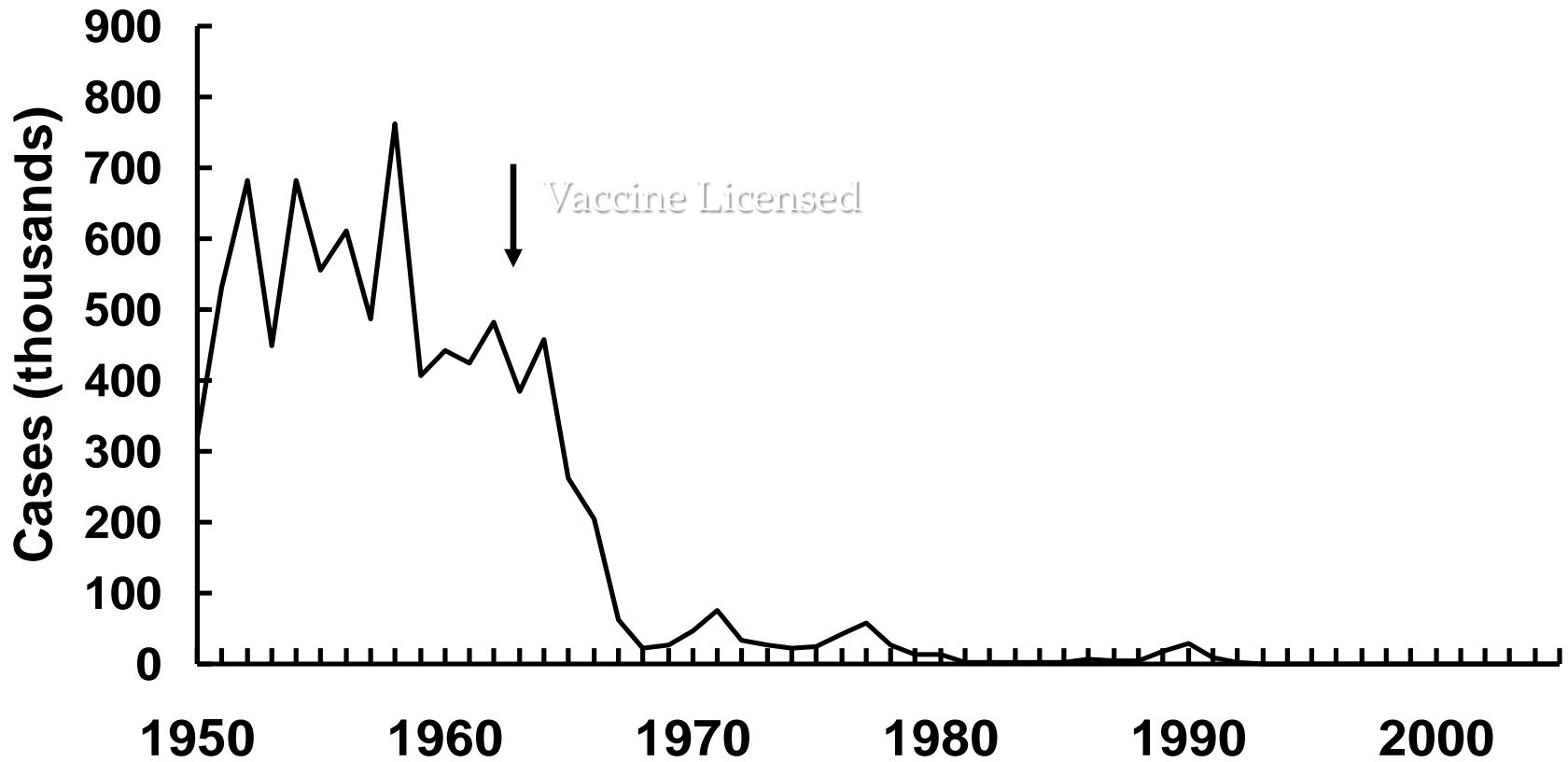
⌘ **RT-PCR** : Ανίχνευση του RNA του ιού πριν την εμφάνιση των Abs

⌘ Δείγματα ανώτερου αναπνευστικού

⌘ Dried blood spot testing (DBS)

☞ Όλα τα ύποπτα περιστατικά θα πρέπει να τεκμηριώνονται εργαστηριακά

Προφύλαξη-Εμβόλιο



Measles - Εμβόλια

- 1963 Ζωντανός εξασθενημένος ιός
- 1965 Ζωντανός εξασθενημένος ιός
- 1967 Αδρανοποιημένος ιός - πρόβλημα
- 1968 Ζωντανός εξασθενημένος ιός
(Edmonston-Enders strain)
- 1971 **MMR : measles-mumps-rubella** vaccine
- 1989 Δύο δόσεις
- 2005 **MMRV**

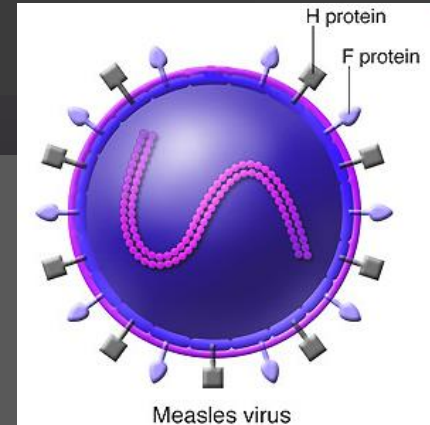
MEASLES

MUMPS

RUBELLA

1971

MMR



MEASLES,

MUMPS,

RUBELLA

VARICELLA

MMRV

2005

Χρόνος εμβολιασμού

↳ Σε αναπτυσσόμενες χώρες:

- ⌘ 9^ο μήνα (πολύ επικίνδυνη σε αυτήν την ηλικία)
- ⌘ Δεύτερη δόση τον 12-15^ο μήνα

↳ Στις αναπτυγμένες :

- ⌘ 15^ο μήνα
- ⌘ 1991 : Δεύτερη δόση στην ηλικία των 11-12 ετών
- ⌘ Προστασία : 90%

MMR- Παρενέργειες

| | |
|--------------------|--------------------|
| Πυρετός | 5-15% |
| Εξάνθημα | 5% |
| Αρθρώσεις | 25% |
| Θρομβοκυτταροπενία | 1/30.000 δόσεις |
| Παρωτίτιδα | Σπάνια |
| Εγκεφαλίτιδα | 1/1.000.000 δόσεις |

Προφύλαξη

- ⌘ Post-exposure vaccination :σε 72 ωρες από την έκθεση
- ⌘ Immune serum globulin : σε 6 μέρες από την έκθεση
 - ⌘ Μικρά παιδιά
 - ⌘ Ευαίσθητα άτομα
 - ⌘ Έγκυες
- ⌘ Αντιπυρετικά –όχι ασπιρίνη
- ⌘ Βιταμίνη Α
- ⌘ Αντιβιοτικά ?

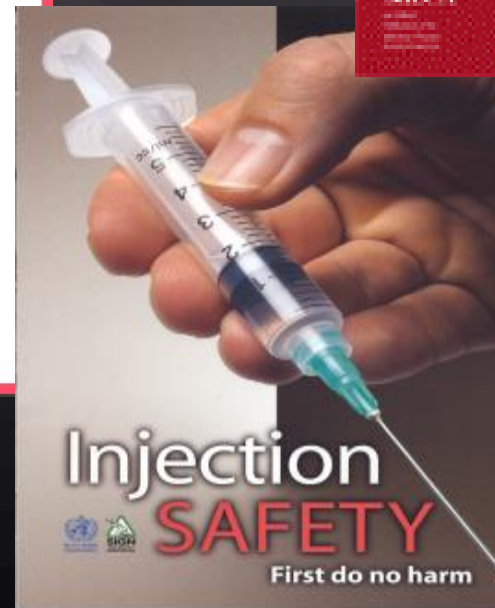
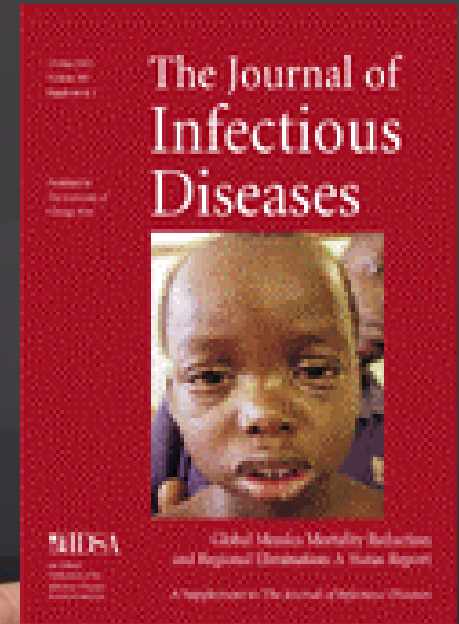
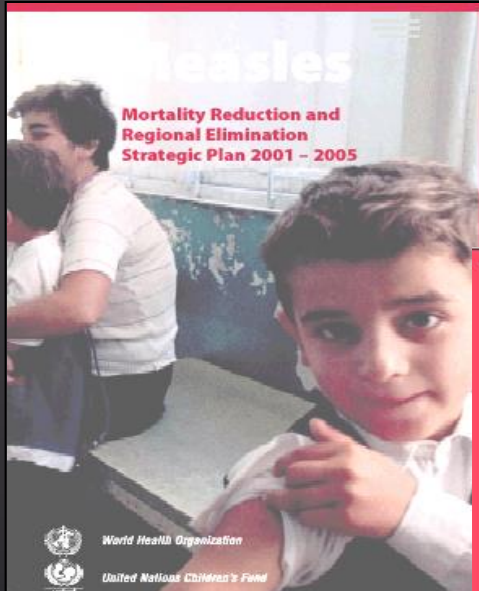
Ανοσία στο προσωπικό των νοσοκομείων

⌘ Όλα τα άτομα τα οποία εργάζονται σε νοσοκομεία θα πρέπει να είναι άνοσα

*Overriding global goal is
sustainable measles mortality
reduction*

2005





MMR εμβόλιο και Αυτισμός ?

MMR jab 'may cause autism'

From Page One

world authority on the detection of viruses, revealed his findings to a US Congress hearing on Thursday. He said further research was immediately needed to establish whether the MMR jab might be responsible for the children's brain damage.

The professor was in Washington with British researcher Andrew Wakefield, who caused uproar two years ago by suggesting the possibility of a link between MMR and autism in children should be thoroughly investigated. Dr Wakefield sent bowel samples to the professor for independent analysis.

Professor O'Leary said his discovery provided 'compelling evidence' of an association between infection by the measles virus and autism in the children, many of whose par-

THE DAMNING EVIDENCE

Full report: Pages 8, 9

ents said they developed the condition after they had been injected with MMR. 'Measles virus is present in the gut of these children,' he said. 'It shouldn't be there. There needs to be a full investigation of this with proper funding.'

Dr Wakefield, who works at the Royal Free Hospital in London, claims to have identified a new disease, autistic enterocolitis, characterised by unusual inflammation of the gut, in nearly 150 children who became autistic after first developing normally. Doctors are investigating the theory that it is the interaction of the measles and the mumps viruses in the same inoc-

ulation that causes the gut damage and consequent autism.

Dr Wakefield's claims have been consistently attacked by the medical establishment, and he has been banned by his employers from speaking to the Press. Last night, vaccine makers insisted there was 'no evidence' to link the vaccine and autism.

The Department of Health said Professor O'Leary's study was 'uninterpretable' and there was no reason for parents to be concerned. A spokesman said: 'It does not prove anything and there remains no evidence to suggest there is any link between MMR and autism. It would be a disaster if children were to die of vaccine-preventable disease over unfounded vaccine safety scares.'

pulse

clinical pulse

Reducing GP visits Prescribing for otitis media
A practice Two views of the shows how current evidence.



Masterclass
Examining psychiatry of old age

Brooklyn
Win a weekend in New York

SEE PAGE 44

New MMR studies revive Crohn's and autism fears

EXCLUSIVE
By Louise McFiee
Pressure on the Government to order a full review of alleged links between MMR immunis-



A letter from Ms Jowell to Labour backbench MP Lew Smith obtained by Pulse confirmed that Chief Medical Officer Kenneth Calman will be present at the meeting. Ms Jowell's letter followed a

Ms Jowell told the Commons: 'If fresh evidence becomes available I will insist that further investigation of that evidence is undertaken.' Dr Andrew Wakefield, reader in medicine at the Royal

ly confirm our suspicions and take them further,' he said. 'We have not enough published evidence to change policy at the moment but we have accumulated enough evidence for Tessa Jowell to conduct an

On other pages

● **Childhood immunisation**
Target payment system should be adopted for flu vaccination, experts say, page 8



● **GPs can bid for lottery cash to set up 'healthy living centres', says GP**
Dr Derek Browne (above), page 10

30.1.1997 13:22
7.2

MMR εμβόλιο και Αυτισμός ?

- ⌘ The Lancet (Φεβρουάριος 1998) - Άντριου Γουέικφιλντ,
 - ⌘ 8 παιδιά εμφάνισαν αυτισμό ένα μήνα μετά την χορήγηση του MMR
 - ⌘ Συμπτώματα από το γαστρεντερικό
 - ⌘ Υπερπλασία των λεμφαδένων
- ⌘ Είσοδος **μη διαπερατών πεπτιδίων** στην κυκλοφορία και στον **εγκέφαλο**

MMR DOCS IN U-TURN

Dramatic retraction KO's autism link

TEN doctors behind a controversial study that sparked fears over the MMR jab issued a pub-

By JACQUI THORN
Health Editor
main author, Dr Andrew Wakefield

Jab scare
climbdown

MMR authors deny finding autism link

By Nigel Hawkes
Health Editor

TEN of the twelve authors of a paper in *The Lancet* that started the row over the safety of the triple vaccine MMR have retracted the finding.

The paper, published in 1998, implied a link between MMR and autism which has since caused many parents to refuse to have their children vaccinated.

The ten who have now declared that this interpretation of their findings was wrong do not include the principal campaigner against MMR, Dr Andrew Wakefield.

The ten who have issued the



Dr Andrew Wakefield is notably absent from list of retractors

Colleagues withdraw support for doctor who sparked MMR scare

By JEREMY LAURANCE
Health Editor

THE CONTROVERSY over the safety of the MMR vaccine reached new heights yesterday when 10 of the 13 authors of the original paper that provoked the scare publicly dissociated themselves from it.

draw for his co-authors v have now retracted the sec of the paper that linked aut with MMR. Their move fol the announcement last m by Richard Horton, *Lancet's* editor, that the c

editor Richard H journal hoped to sponse of the otr: "very shortly".

The storm caus search was first e many parents o their children sir than the combi to avoid vaccin

In some parts uptake of the dropped as low although recent shown an increa

After *The Lan* he regretted pub search. Chief M Sir Liam Donal "bad science". B mentary, Mr H

ANTI-MMR SCIENTISTS CHANGE THEIR MINDS

Major U-turn on triple jab risk

By LORRAINE FISHER
of the scientists who link between the MMR and autism

Retraction from MMR authors

Ten authors of a medical research paper that first

MMR research scientists retract link with autism

By CELIA HALL
MEDICAL EDITOR

TEN scientists who worked on the research that triggered the MMR scare now say that there is no association between the

data were insufficient. However the possibility of a link was raised and consequent events have had major implications for public health.

"We consider now is the

type of bowel disease in autistic children remains valid and that further evidence has been found to support this.

"We believe it important

MMR doctors disown Wakefield study

By Jenny Hope
Medical Correspondent

TEN doctors last night... level of collection and demanding a full

Εμβόλια και αυτισμός

⌘ Thimerosal –ethylmercury

⌘ Αντιβακτηριακό που περιέχεται σε εμβόλια-

⌘

⌘ Σύγχρονη χορήγηση εμβολίων

⌘ Επιβραδύνουν το ανοσολογικό σύστημα και προκαλούν βλάβες στο ΚΝΣ

VACCINATION AND IMMUNITY

Tetanus

Meningitis

T.B

Polio

Measles

Diphtheria

Mumps

Rubella

Whooping cough