

دستنامه ویروس شناسی پزشکی

گردآورندگان

دکتر مهدی نوروزی

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر یوسف عرفانی

استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

علی جعفرپور چهارراهی

دانشجوی کارشناسی ارشد ویروس شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران

همکاران فاطمه توانگر، شاهین آغه میری و رضا فقیه

عنوان و نام پدیدآور	دستنامه ویروس‌شناسی پزشکی / گردآورندگان دکتر مهدی نوروزی ... [و دیگران]
مشخصات نشر	تهران: انتشارات علمی سنا، ۱۳۹۷.
مشخصات ظاهری	۱۲۶ ص.: مصور، جدول.
شابک	۹۷۸-۶۰۰-۴۸۸-۰۹۷-۸
وضعیت فهرست نویسی	فیا
یادداشت	گردآورندگان مهدی نوروزی، یوسف عرفانی، علی جعفرپور چهارراهی، فاطمه توانگر، رضا فقیه، شاهین آغه‌میری
یادداشت	کتابنامه.
یادداشت	ویروس‌شناسی پزشکی -- دستنامه‌ها
موضوع	.Medical virology -Handbooks, manuals, etc
موضوع	ویروس‌شناسی تشخیصی -- دستنامه‌ها
موضوع	Diagnostic virology --Handbooks, manuals, etc
موضوع	ویروس‌ها
موضوع	Viruses
شناسه افزوده	نوروزی، مهدی، ۱۳۴۵-، گردآورنده
رده‌بندی کنگره	QR ۱۳۹۷۲۰۱ ۱۳۹۷۲۰۱ / ۹۵
رده‌بندی دیویی	۹۱۰/۱۶۱۶
شماره کتابشناسی ملی	۵۴۰۰۳۷۲



نام کتاب	مؤسسه علمی انتشاراتی سنا
گردآورندگان	دستنامه ویروس‌شناسی پزشکی
شابک	دکتر مهدی نوروزی، دکتر یوسف عرفانی، علی جعفرپور چهارراهی، فاطمه توانگر، رضا فقیه، شاهین آغه‌میری
نوبت چاپ	۸-۰۹۷-۴۸۸-۶۰۰-۹۷۸
صفحه‌آرایی	سوم - ۱۴۰۳
طراح جلد	زینب شعبانی
پست الکترونیک	علیرضا زمانی
فروش اینترنتی	elmisana@gmail.com
تیراژ	sanabook.com
قیمت	۱۰۰ نسخه
	برای مشاهده قیمت اسکن کنید.



شما می‌توانید کتاب‌های نشر علمی سنا را علاوه بر کتابفروشی‌های سراسر کشور از نمایندگی‌های اختصاصی مؤسسه واقع در کلیه استان‌ها تهیه نمایید.

آدرس نمایندگی‌ها در سایت sanapezeshki.com و یا انتهای کتاب درج شده است.

تلفن دفتر پخش: ۰۲۱-۶۶۵۷۴۳۴۵ :داخلی ۳

دفتر مرکزی: تهران، میدان انقلاب، خیابان جمالزاده شمالی، خیابان فرصت شیرازی، پلاک ۷۲، طبقه همکف

تلفن: ۰۲۱۶۶۵۷۴۳۴۵-۶

مقدمه مؤلفان

زندگی صحنه‌ی یکتای هنرمندی ماست هر کسی نغمه خود خواند و رود
صحنه پیوسته بجاست خرم آن نغمه که مردم بسپارند به یاد
زنده یاد سهراب سپهری

سپاس خداوند بزرگ و بلند مرتبه را که به ما توفیق داد تا بتوانیم کتاب ویروس‌شناسی پزشکی متناسب برای دانشجویان پزشکی و علوم پایه پزشکی را به رشته تحریر در آوریم. دنیای پیچیده علم ویروس‌شناسی نیازمند این است که مفاهیم پایه این علم را به خوبی بشناسیم. در این اثر تلاش گردیده است با استفاده از اشکال مختلف، جداول، عکس‌ها و مفاهیم به صورت قابل درک به خواننده انتقال یابد. اثر حاضر مشتمل به چهار فصل می‌باشد که فصل اول مقدمه‌ای بر ویروس‌شناسی عمومی و پایه، فصل دوم ویروس‌های خانواده‌ی DNA دار، فصل سوم ویروس‌های خانواده RNA دار و فصل چهارم این کتاب عوامل بیماری‌زایی پریونی مطرح گردیده است. لازم به ذکر است برای فهم عمیق‌تر مباحث، در انتهای هر بخش نکات تکمیلی و سؤالات تشریحی همراه با پاسخ آن گنجانده شده است. با تمامی تلاشی که در نگارش این کتاب گردیده از آن جایی که نگارش این کتاب عاری از اشتباه نمی‌باشد، از کلیه مطالعه‌کنندگان گرامی خواهشمندیم ما را از نظرات و پیشنهادات ارزنده خویش بهرمند سازند. در پایان از زحمات تمامی عزیزانی که در تالیف این کتاب ما را همراهی نموده اند تشکر و قدردانی می‌نماییم.

دکتر مهدی نوروزی و همکاران

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول: ویروس‌شناسی عمومی و پایه	۱
تعاریف کلمات در ویروس‌شناسی	۲
اصول ساختمان ویروس	۲
ترکیب شیمیایی ویروس‌ها	۳
پوشینه ویروسی (envelope)	۴
گلیکوپروتئین‌های ویروسی	۴
کشت و ارزیابی ویروس‌ها	۵
واکنش ویروس نسبت به عوامل فیزیکی و شیمیایی	۶
مروری بر تکثیر ویروس‌ها	۷
مراحل کلی در چرخه تکثیر ویروس	۷
ژنتیک ویروس‌های جانوری	۱۱
ویروس‌های ناقص	۱۱
واکنش بین ویروس‌ها	۱۱
انواع مکانیسم‌های نوترکیبی	۱۱
فعالیت مجدد ژنتیکی (Genetic Reactivation)	۱۳
سرطان‌زایی سلول‌ها توسط ویروس‌ها	۱۴
اینترفرون‌ها	۱۶
واکسن‌های ویروسی	۱۶
پارتیکل‌های شبه ویروسی (VLPs)	۱۶
میکروسکوپ الکترونی	۱۷
میکروسکوپ نوری	۱۸

سیستم بیانی با کولوویروس	۱۸
باکتریوفاژها	۱۸
فصل دوم: ویروس‌های دارای ژنوم DNA	۲۵
پاروویریده	۲۶
ویروس‌های وابسته به آدنو (Adeno-associated Viruses)	۲۸
پولیوما ویریده	۳۴
پاپیلوماویریده	۳۶
هپادناویریده	۴۱
پاکس ویریده	۴۶
مولوسی پاکس ویروس‌ها	۵۱
یاتا پاکس ویروس‌ها	۵۲
هرپس ویریده	۵۳
هرپس سیمپلکس ویروس‌ها (HSV)	۵۶
هرپس ویروس انسانی شش (HHV6)	۵۹
هرپس ویروس انسانی هفت (HHV7)	۶۰
ویروس اِپشتین بار (EBV)	۶۰
هرپس ویروس انسانی هشت (MHV8)	۶۲
ویروس هرپس B	۶۲
فصل سوم: ویروس‌های دارای ژنوم RNA	۶۵
پیکورنا ویریده	۶۶
خصوصیات	۶۶
رئوویریده	۷۱
روتاویروس‌ها	۷۲
ارتومیکسوویریده	۷۴
سرخک (Measles یا Rubeola)	۸۲
ویروس‌های پارانفلوانزا	۸۳
ویروس بیماری نیوکاسل (NDV)	۸۳
ویروس اوریون (Mumps)	۸۳
ویروس سین سیشیال تنفسی (RSV)	۸۴
توگاویریده	۸۶
آلفاویروس‌ها	۸۶
ویروس سرخچه (Rubella)	۸۷
فلایوی ویریده	۸۹

۹۰		فلاوی ویروس‌ها
۹۲		هپاسی ویروس‌ها
۹۴		بونیایریده
۹۶		آرناویریده
۹۸		ویروس‌های لوکمی سلول T انسان (HTLV)
۹۹		ویروس‌های نقص ایمنی انسان (HIV)
۹۹		خصوصیات
۱۰۵		کروناویریده
۱۰۸		کلیسی ویریده
۱۰۹		هپه ویریده
۱۱۳		رابدو ویریده
۱۱۷		فصل چهارم: عوامل پریونی
۱۱۸		پریون‌ها
۱۲۰		منابع

فصل اول

ویروس شناسی عمومی و پایه

آنچه در فصل اول خواهید خواند:

کلیات ویروس شناسی شامل:

- تعاریف و کلمات در ویروس شناسی پزشکی انواع ساختمانها و ترکیبات شیمیایی ویروسها
- روشهای کشت و ارزیابی ویروسها
- مراحل تکثیر ویروسها
- واکنش بین ویروسها
- سرطان زایی در ویروسها
- شیمی درمانی در ویروسها
- واکسنهای ویروسی
- فائزها

تعاریف کلمات در ویروس‌شناسی

کپسید (capsid): پوسته پروتئینی یا پوششی که اسید نوکلئیک ویروس را احاطه کرده است.

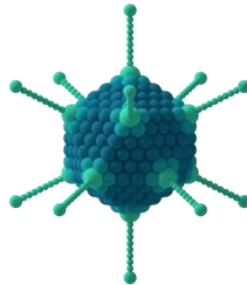
کپسومر (capsomer): واحدهای مورفولوژیک که به وسیله میکروسکوپ الکترونیکی در سطح ذرات بیست وجهی ویروس دیده می‌شوند.

پپلومر (peplomer): گلیکوپروتئین‌های کد شده توسط ژنوم ویروس که ترکیبات قندی خود را از سلول میزبان دریافت می‌کنند.

پوشینه (envelope): غشای لیپیدی احاطه‌کننده برخی از ویروس‌هاست که طی جوانه زدن از غشای سلول میزبان به دست می‌آید.

پروتئین‌های ساختمانی (structural proteins): پروتئین‌هایی که در ساختار ذره ویروسی کامل شرکت دارند.

پروتئین‌های غیر ساختمانی (nonstructural proteins): پروتئین‌هایی هستند که فقط در سلول آلوده تولید می‌شوند و نقشی در ساختار ذره ویروسی ندارند. این عوامل به تکثیر ویروس در سلول کمک می‌کنند.



تصویر ۱-۱. کپسومر موجود بر روی تقارن بیست وجهی

راسته‌هایی مهم ویروسی (orders)

Nidovirales: کروناویریده، آرتری ویریده

Mononegavirales: پارامیکسوویریده، پنوموویریده، رابدوویریده، فیلوویریده و بورناویریده

ویروئیدها (viroids): عوامل کوچک عفونی هستند که موجب بیماری در گیاهان می‌شوند. ویروئیدها تنها از اسید نوکلئیک (RNA) تشکیل شده‌اند و فاقد پوشش پروتئینی هستند.

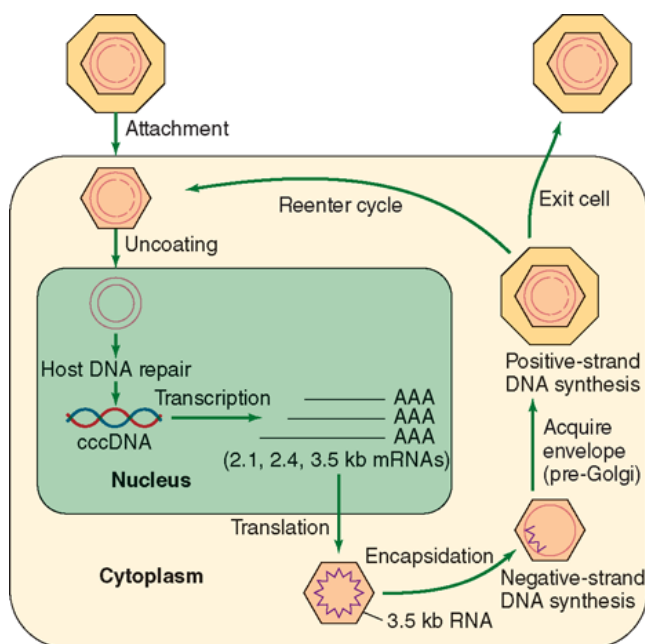
پریون‌ها (Prions): عوامل عفونی پروتئینی فاقد ژنوم می‌باشند که اکثراً باعث ایجاد انسفالوپاتی‌های اسفنجی شکل می‌گردند.

اصول ساختمان ویروس

تقارن مکعبی (Cubic Symmetry): هر بیست وجهی دارای ۲۰ سطح و ۱۲ راس و محورهای تقارن ۲، ۳ و ۵ تایی است.

تقارن مارپیچی (Helical Symmetry): زیر واحدهای پروتئینی به صورت متناوب با اسید نوکلئیک ویروسی ارتباط داشته، به صورت مارپیچی خم شده‌اند (یک محور تقارن دارند).

ساختار پیچیده (Complex structure): در برخی ویروس‌ها که نه تقارن مکعبی دارند و نه تقارن مارپیچی که می‌توان پاکس ویروس اشاره کرد که تقارن آجری شکل دارد.



Source: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA: Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 26th Edition: www.accessmedicine.com

تصویر ۱-۹. مراحل کلی چرخه تکثیر در ویروس‌ها

جدول ۱-۲. گیرنده‌ها و لیگندهای مهم در ویروس‌ها

مثال‌هایی از لیگندهای ویروسی و گیرنده‌های سلولی		
گیرنده سلولی	پروتئین‌های حاوی لیگاند	ویروس
CD21(C3dg receptor, CR2)		EBV
ICAM-۱		Rhinovirus
CD155	VP1	Poliovirus
Human aminopeptidase N		Human coronavirus
Sialic acid-containing glycoprotein	HA	Influenza A virus
CD4	gp120	HIV

۲. نفوذ (Penetration)

اندوسیتوز وابسته به گیرنده (اکثر ویروس‌ها)، یا از طریق نفوذ مستقیم (فقط روتا) و یا از طریق ادغام پوشینه ویروس در غشای پلاسمایی (هرپس، پارامیکسو، رترو) می‌باشد.

۳. بدون پوشش شدن (Uncoating)

جدا شدن فیزیکی اسید نوکلئیک ویروسی از اجزای ساختمانی خارجی ویرون

طبقه‌بندی

نوعی طبقه‌بندی مفید به زیر خانواده بر اساس ویژگی‌های بیولوژیک انجام گرفته است.

جدول ۲-۷. زیرخانواده

نام رایج	نام علمی	جنس	عقونت مخفی	چرخه رشد و سایتوپاتولوژی	
HSV1	HHV1	Simplexvirus	نورون‌ها	کوتاه و سایتولیتیک	آلفا‌هرپس ویرینه
HSV2	HHV2				
VZV	HHV3	Varicellovirus			
CMV	HHV5	Cytomegalovirus	غدد، کلیه	طولانی، سایتومگالیک	بتا‌هرپس ویرینه
HHV6	HHV6	Roseolovirus	بافت لنفوئید	طولانی، لنفوپرولیفراتیو	
HHV7	HHV7				
EBV	HHV4	Lymphocryptovirus	بافت لنفوئید	متغیر، لنفوپرولیفراتیو	گاما‌هرپس ویرینه
KSHV	HHV8	Rhadinovirus			

هرپس ویروس‌هایی که قادرند حیوانات را آلوده کنند، عبارتند از: ویروس B و هرپس ویروس Saimiri در میمون، ویروس Pseudorabies در خوک و ویروس Rhinotracheitis عفونی در گاو و گوسفند.

تکثیر ویروسی

۱. اتصال

ویروس HSV از طریق gC خود به هپاران سولفات متصل شده که استحکام آن با اتصال gD به گیرنده‌هایی مانند HVEM (Virus Entry Mediator Herpes) یا Nectin‌های ۱ و ۲ افزایش می‌یابد.

۲. نفوذ و بدون پوشش شدن

ورود به سیتوپلاسم نیازمند عملکرد گلیکوپروتئین‌های ویروسی gB و کمک gH/gL است که فیوژن مستقل از pH پوشینه ویریون با غشای پلاسمایی را وساطت می‌کنند. ضمن این فرایند کپسید به همراه پروتئین‌های تگومنتی در سیتوپلاسم آزاد می‌شوند. از پروتئین‌های تگومنتی، VHS (UL41) باعث تخریب پلی‌زوم‌ها و mRNA‌های میزبان و خاموش شدن سنتز پروتئین‌های سلولی می‌گردد. پروتئین تگومنتی VP16 یا α -TIF نیز رونویسی از ژن‌های immediate-early ویروسی را تسهیل می‌کند.

۳. بیان ژن ویروسی

بیان ژن ویروسی به شدت در ۳ کلاس mRNA آلفا (immediate-early)، بتا (early) تنظیم می‌شود که در ترتیبی بسیار منظم توسط RNA Pol II سلولی رونویسی می‌شود. از پروتئین‌های تگومنت، VP16 که فعال کننده ترانس (Transactivator) ویریون بوده و فاکتور القا کننده ترانس آلفا (α -TIF) نیز نامیده می‌شود، رونویسی از پنج ژن فوری (α) را فعال می‌کند که محصولات آنها پروتئین‌های تنظیمی هستند که بیان تمام ژن‌های بعدی را تنظیم می‌کنند. یک پروتئین آلفا، رونویسی از ژن‌های زودرس بتا (β) را آغاز می‌کند. پروتئین‌های بتا آنزیم‌های مورد نیاز

۹. مهم‌ترین عامل سرماخوردگی معمولی کدام ویروس است؟

رینوویروس‌ها

۱۰. عامل ایجاد بیماری پا و دهان (Foot and Mouth Disease) یا تب برفکی کدام ویروس است؟

آفتوویروس‌ها

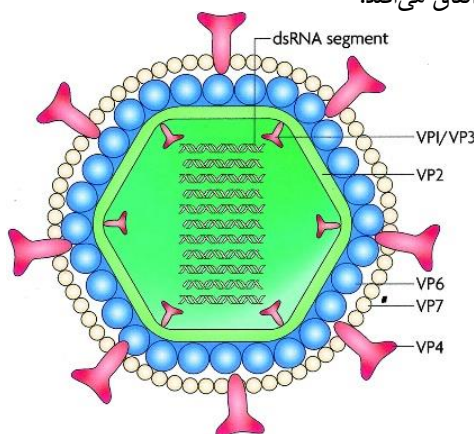
۱۱. تشخیص هپاتیت A چگونه صورت می‌گیرد؟

EM در مدفوع بیماران، اما بهترین راه اثبات عفونت حاد ویروس، یافتن IgM اختصاصی با الایزا یا رادیوایمنواسی است.

رئوویروسه

خصوصیات

کپسید بیست وجهی دو لایه‌ای (گاهی سه لایه) است. ژنوم حاوی ۱۰ تا ۱۲ قطعه RNA دو رشته‌ای است که در ارتورئوویروس‌ها و اربی ویروس‌ها ۱۰ قطعه، در روتاویروس‌ها ۱۱ قطعه و در کلتی ویروس‌ها ۱۲ قطعه است. رشته‌های مثبت هر دوپلکس ژنوم دارای cap در انتهای 5' و رشته‌های منفی در انتهای 5' فسفریله هستند. انتهای 3' پلی آدینیل نیست. نوتریبی ژنتیکی اتفاق می‌افتد.



تصویر ۳-۴. ساختمان ویریون رئوویروس

طبقه‌بندی

براساس مورفولوژی پارتیکل: ویروس‌هایی با کپسیدی دولایه‌ای (ارتورئو و کلتی) و ویروس‌هایی با کپسیدی سه لایه‌ای (روتا و اربی). کلتی ویروس‌ها و اربی ویروس‌ها بوسیله بندپایان منتقل شده و در گدو آرבוویروس‌ها نیز تقسیم می‌شوند.

تکثیر ویروسی

۱. اتصال: پروتئین‌های $\sigma 1/VP4$ (با ماهیت هم‌گلوتینین) به گلیکوپروتئین‌های دارای اسید سیالیک می‌چسبند.
۲. نفوذ: ویریون کامل احتمالاً از طریق اندوسیتوز وابسته به گیرنده و ذرات واسط تحت ویروسی (ISVP) یا از طریق مسیر اندوزومی و یا مستقیماً وارد سلول می‌شوند.
۳. بدون پوشش شدن: در این فرایند ISVP ایجاد می‌شود. تولید ISVP تحت تأثیر آنزیم‌های تریپسین و کیموتریپسین لومن روده نیز اتفاق می‌افتد و ISVP‌های حاصل از طریق سلول‌های M وارد شده و قادر به

پاتوژنز

مشخصه ایدز تخلیه لنفوسیت‌های $CD4+T$ است و این سلول‌ها اهداف اصلی عفونت HIV در گروه‌های لنفاوی و خون هستند.

سیر عفونت ویروس به ترتیب زیر قابل نمایش است:

ویروس $\leftarrow$ ماکروفاژهای بافتی $\leftarrow$ غدد لنفاوی $\leftarrow$ تکثیر $\leftarrow$ خون $\leftarrow$ پاسخ ایمنی $\leftarrow$ دوره نهفتگی بالینی همراه با تکثیر ویروس در غدد لنفاوی $\leftarrow$ کاهش تدریجی $CD4+T$ و تخریب غدد لنفاوی $\leftarrow$ AIDS
HIV سلول‌های میکروگلیال و ماکروفاژهای مغز را نیز آلوده کرده، مواد سمی عصبی یا عوامل شیمیوتاکسی رها می‌شود که پاسخ التهابی در مغز را افزایش داده و منجر به ناهنجاری‌های عصبی می‌شود.

تنوع ژنتیکی در HIV

عدم دقت آنزیم RT منجر به تولید مجموعه‌ای به تولید مجموعه‌ای از جهش یافته‌های بیشمار می‌گردد که quasi-species نامیده می‌شوند. این تنوع عمدتاً در ناحیه متغیر ژن env صورت می‌گیرد.

تظاهرات بالینی

بروز علائم بیماری با کاهش در تعداد سلول‌های $CD4+T$ به کمتر از ۴۰۰ در میکرولیتر و افزایش مقدار ویروس و پروتئین P24 آن در خون همراه است. علائم بالینی ایدز زمانی آشکار می‌شود که تعداد لنفوسیت‌های $CD4+T$ به کمتر از ۲۰۰ در میکرولیتر برسد.

بیماری تغییر سرمی HIV

عفونت بدون علامت

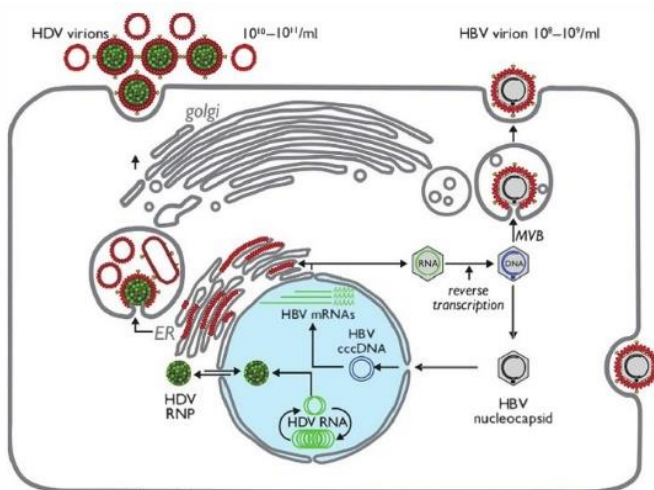
عفونت علامت‌دار HIV

هنگامیکه تعداد سلول‌های $CD4+T$ به زیر ۴۰۰ در میکرولیتر می‌رسد، بیمار ممکن است مجموعه‌ای از علائم (تب و لنفادنوپاتی) را نشان دهد که به عنوان مجموعه مرتبط با ایدز (ARC) شناخته می‌شود. عفونت‌های فرصت طلب اولیه در این مرحله میانی از تخلیه آشکار می‌شوند که عمدتاً تهدیدی برای زندگی محسوب نمی‌شوند و شامل عفونت‌های پوست و غشاهای مخاطی هستند. از این عفونت‌ها می‌توان به زگیل‌ها، مولوسکوم کنتاجیوزوم، کاندیدیای دهانی و حلقوی، لکوپلاکی مویی دهان و سینوزیت مزمن اشاره کرد.

هنگامیکه تعداد سلول‌های $CD4+T$ به زیر ۲۰۰ در میکرولیتر می‌رسد با عفونت‌های فرصت طلب شدیدتری همراه است و بر حسب سطوح سلول‌های $CD4+T$ ، عفونت‌های خاصی اتفاق می‌افتد. از این بیماری‌ها پنومونی پنوموسیستیس کارینی، توکسوپلاسموزیس مغزی، مننژیت کریبتوکوکال و عفونت‌های ویروسی ناشی از EBV, CMV, HSV و... را می‌توان نام برد (شایع ترین بیماری پنومونی است).

با کاهش سلول‌های $CD4+T$ ممکن است تومورهای بدخیم نیز ظاهر شوند که شایع ترین آنها که عمدتاً در افراد هموسگزوال مرد رخ می‌دهد. سارکوم کاپوزی است. لنفوم‌های غیر هوچکین، سرطان گردن رحم، سرطان‌های مقعدی – تناسلی و لنفوم هوچکین نیز ممکن است رخ دهد.

بیماری عصبی که امروزه به عنوان یک تظاهر شایع عفونت HIV شناخته می‌شود، گاهاً اولین علامت آغاز بیماری است. انسفالوپاتی، نفروپاتی محیطی و مجموعه جنون ایدز در اثر عفونت HIV رخ می‌دهند، اما شایع ترین علت مننژیت در کودکان ایدزی، باکتری‌های بیماری‌زا هستند.



تصویر ۳-۳۰. گردهمایی همزمان HBV و HDV در سلول‌های هپاتوسیت

پاتوژنز و تظاهرات بالینی

عفونت همزمان (Coinfection) و عفونت اضافه شونده (Superinfection). برخلاف بیماری ناشی از HBV، آسیب به کبد به علت اثرات مستقیم سایتوپاتیک ویروس دلتا در اشتراک با ایمنوپاتولوژی زمینه‌ای HBV است.

تشخیص آزمایشگاهی

تنها روش، مشاهده آنتی‌ژن دلتا یا آنتی‌بادی در برابر آن است (الایزا و RIA). عفونت اضافه شونده حاد از عفونت همزمان حاد با فقدان anti-HBc IgM متمایز می‌شود.

اپیدمیولوژی

انتقال HDV با همان روش‌های انتقال HBV، یعنی تزریقی، حول تولد، جنسی و تماس صورت می‌گیرد.

جدول ۳-۶. مقایسه انواع هپاتیت ویروسی

Characteristicsof Hepatitis Viruses					
Virus	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Family	Picornaviridae	Hepadnaviridae	flaviviridae	Unclassified	Hepeviridae
Genus	Hepatovirus	Orthohepadnavirus	Hepacivirus	Deltavirus	Hepevirus
Virion	27 nm, icosahedral	42 nm, spherical	60 nm, spherical	35 nm, spherical	30-32 nm, icosahedral
Envelope	No	Yes (HBsAg)	Yes	Yes(HBsAg)	No
Genome	SsRNA	dsDNA	ssRNA	ssRNA	ssRNA
Genome size	7.5 kb	3.2 kb	9.4 kb	1.7 kb	7.6 kb
Transmission	Fecal-oral	Parenteral	parenteral	parenteral	Fecal-oral
Incubation period	10-50 days (avg, 25-30)	50-180 days (avg, 60-90)	15-160 days (avg, 50)	20-50 days	20-50 days
Onset	Abrupt	Insidious	Insidious	Abrupt	Abrupt
Mortality Rate	<0.5%	<1-2%	0.5-1%	<20%	<0.5-3%
Fulminant disease	Rare	Rare	Rare	Frequent	In pregnancy
Chronicdisease	Never	Often	Often	Often	Never
Oncogenic	No	Yes	Yes	?	No