

# Ελληνική Ιατρική

Τόμος 69 • Τεύχος 3  
Ιούλιος – Σεπτέμβριος 2003

## Περιεχόμενα

<i>Ενημερωτικά άρθρα</i>	177	<b>Η λειτουργία του ενδοθηλίου στην αρτηριακή υπέρταση</b> <i>X. Σαμπάνης</i>
	188	<b>Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) του αίματος ως παράγοντας κινδύνου και ως προγνωστικός δείκτης της στεφανιαίας νόσου</b> <i>A. Ζιάκας, Γ. Γιαννόγλου</i>
	202	<b>Λοιμώξεις από τη χρήση μοσχευμάτων στην αγγειοχειρουργική</b> <i>A. Καμπαρούδης, Θ. Γερασμίδης</i>
	212	<b>Αλλεργική μυκητιασική ρινοπαραρρινοκολπίτιδα: Μία πρόσφατα αναγνωρισμένη οντότητα</b> <i>Θ. Χειμών, Ι. Μπιζάκης</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	217	<b>Αεροβιολογικές καταγραφές γύρων στην περιοχή Θεσ/νίκης επί 15ετία. Σχέσεις με μετεωρολογικές παραμέτρους και κλινική τους σημασία</b> <i>Δ. Γιουλέκας, Α. Δάμαλης, Δ. Παπακώστα, Χ. Μπαλαφούτης, Γ. Χατζηγεωργίου, Δ. Πατάκας</i>
	235	<b>Ανατομική θέση - κλινική σημασία των λιπομάτων του βουβωνικού πόρου</b> <i>Σ. Αποστολίδης, Α. Μιχαλόπουλος, Β. Παπαδόπουλος, Δ. Παραμυθιώτης, Ν. Χαρλαύτης, Π. Τσικάρας, Σ. Νέττα, Π. Γιγής</i>
<i>Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις</i>	240	<b>Φυματιώδης τραχηλική λεμφαδενίτιδα σε ηλικιωμένο ασθενή</b> <i>Ε. Χολόγκιτας, Α. Μανρογιαννάκη, Ε. Δήμου, Γ. Παπαθεοδωρίδης</i>
	245	<b>Διάτρηση του οισοφάγου από ενσφήνωση ξένου σώματος κατά την κατάποση</b> <i>Χ. Σκουλάκης, Γ. Παρούτογλου, Γ. Καλαφάτη, Κ. Πόπωτας, Δ. Χατζηνικολάου, Α. Καπετανάκης</i>
	251	<b>Πρωτοπαθής εντερική πνευμάτωση. Ένα σπάνιο αίτιο οξείας κοιλίας</b> <i>Χ. Καλπακλής, Φ. Κωνσταντίνου, Τ. Χαρταμπάς, Κ. Βαφειάδης, Ε. Σιβρίδης</i>

# Helliniki Iatriki

Volume 69 • No 3  
July – September 2003

---

## Contents

- |                             |     |  |
|-----------------------------|-----|--|
| <i>Brief reviews</i>        | 177 | <b>Endothelium function in hypertension</b><br><i>Sambanis Ch.</i>   |
|                             | 188 | <b>C-reactive protein as a risk factor and as prognostic index of coronary heart disease</b><br><i>Ziakas A, Giannoglou G.</i>   |
|                             | 202 | <b>Infection of intravascular grafts</b><br><i>Kambaroudis Ap, Gerassimidis Th.</i>  |
|                             | 212 | <b>Allergic fungal rhinosinusitis</b><br><i>Chimona Th, Bizakis J.</i>   |
| <i>Investigative papers</i> | 217 | <b>Aerobiological records of allergenic pollen in Thessaloniki-Greece during 15years. Clinical significance and relations with meteorological parameters</b><br><i>Gioulekas D, Damialis A, Mpalafoutis C, Papakosta D, Chatzigeorgiou G, Patakas D.</i> |
|                             | 235 | <b>Anatomy and clinical significance of lipomas of the cord and round ligament</b><br><i>Apostolidis S, Michalopoulos A, Papadopouos V, Paramythiotis D, Harlaftis N, Tsikaras P, Netta S, Gigis P.</i>  |
| <i>Case reports</i>         | 240 | <b>Tuberculous cervical lymphadenitis in an old patient</b><br><i>Cholongitas E, Mavrogiannaki A, Dimou E, Papatheodoridis G.</i>  |
|                             | 245 | <b>Esophageal perforation after an impacted foreign body during swallowing</b><br><i>Skoulakis Ch, Paroutoglou G, Kalafatis G, Popotas K, Hatzinikolaou L, Kapetanakis A.</i>  |
|                             | 251 | <b>Primary pneumatosis intestinalis. A rare condition of acute abdomen</b><br><i>Kalpakkis Ch, Konstantinou F, Chartambas T, Vafiadis K, Sivridis E.</i>   |

## Η λειτουργία του ενδοθηλίου στην αρτηριακή υπέρταση

Χρήστος Σαμπάνης

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,  
Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Το αγγειακό ενδοθήλιο αποτελεί το μεγαλύτερο μεταβολικό ιστό του ανθρώπου. Συμμετέχει σε πολλές λειτουργίες ζωτικής σημασίας, όπως η φλεγμονή, οι ανοσολογικές αντιδράσεις και η ρύθμιση της φυσιολογικής αιματικής ροής. Κατά τη διάρκεια της ζωής το ενδοθήλιο δέχεται συνεχώς διάφορα ερεθίσματα και εκκρίνει μία σειρά ουσιών που αποσκοπούν στη διατήρηση της ομοιοστασίας του οργανισμού. Ένας από τους πιο σημαντικούς ρόλους του ενδοθηλίου είναι η διατήρηση σταθερής αιματικής ροής. Αυτό επιτυγχάνεται με την έκκριση σειράς παραγόντων που ελέγχουν τον αγγειακό τόνο, τη θρόμβωση και ινωδόλυση, καθώς και τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. Σε διάφορες καταστάσεις, όπως στην αρτηριακή υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη, την υπερχοληστεριναιμία, την υπερομοκυστεϊναιμία, το κάπνισμα και με την πά-

ροδο της ηλικίας επέρχεται διαταραχή της λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση παρουσιάζουν αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και ελαττωμένη ικανότητα των αγγείων τους για χάλαση. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ αγγειοσυσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών ουσιών λόγω της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου. Η αντιυπερτασική θεραπεία φαίνεται να βελτιώνει τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου. Με τη δράση αυτή σήμερα ερμηνεύεται η ικανότητα των αντιυπερτασικών φαρμάκων να προστατεύουν όργανα στόχους ανεξάρτητα από το βαθμό ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης. Η απόδειξη αυτής της σημαντικής ενέργειας απαιτεί τη διενέργεια μακροχρόνιων καλά σχεδιασμένων μελετών.

*Ελλην Ιατρ 2003, 69: 177 - 187.*

Για αρκετές δεκαετίες το ενδοθήλιο θεωρούνταν μια απλή στιβάδα κυττάρων, που λειτουργούσε ως ημιδιαπερατή μεμβράνη ανάμεσα στο αίμα και τον μεσοκυττάριο χώρο, με παθητικό ρόλο στη μεταφορά ύδατος και μικρών μορίων.

Η θεωρία αυτή άρχισε να ανατρέπεται πριν από 30 χρόνια περίπου, όταν ο Sir John Vane διαπίστωσε ότι το ενδοθήλιο είχε την ικανότητα να εκκρίνει την προστακυκλίνη, μια ουσία με αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες που επιπλέον εμποδίζει και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων<sup>2</sup>.

Ορρόσημο στην έρευνα του ενδοθηλίου αποτέλεσε το πείραμα των Furchgott και Zawadski<sup>3</sup>, στο οποίο η αγγειοσύσπαση που είχε προκληθεί μετά από έγχυση νοραδρεναλίνης εξουδετερώθηκε από

την ακετυλχολίνη με την προϋπόθεση ότι το αγγείο καλυπτόταν από ανέπαφη στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων. Η ικανότητα αυτή του ενδοθηλίου αποδόθηκε στον παράγοντα χάλασης του ενδοθηλίου (Endothelium Derived Relaxant Factor - EDRF), που, όπως αποδείχτηκε με μεταγενέστερες μελέτες, ήταν το μονοξείδιο του αζώτου (NO)<sup>4</sup>.

Ακολούθησε πραγματική χιονοστιβάδα ανακοινώσεων και δημοσιεύσεων με θέμα το ρόλο του ενδοθηλίου σε διάφορες παθολογικές διεργασίες. Στη διεθνή βιβλιογραφία άρχισε να χρησιμοποιείται ο όρος δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, ως έκφραση της πλέον πρώιμης διαταραχής, που προηγείται της μόνιμης αγγειακής βλάβης.

## ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ

Το αγγειακό ενδοθήλιο αποτελείται από στιβάδα κυττάρων, που παρεμβάλλονται ανάμεσα στο αίμα και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, με συνολική επιφάνεια σε έναν ενήλικα 1500 m<sup>2</sup> και βάρος περίπου 1,5 kg<sup>5</sup>.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα λειτουργούν ως ημι-διαπερατή μεμβράνη, η οποία ελέγχει τη μεταφορά μικρών και μεγάλων μορίων μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα, καθώς και τη μεταφορά τους δια μέσου των τοιχωμάτων των τριχοειδών και των φλεβών στους ιστούς.

Ως ζωντανός μεταβολικός ιστός, το ενδοθήλιο παρουσιάζει εκπληκτική ικανότητα προσαρμογής σε διάφορα φυσικά και χημικά ερεθίσματα μέσω έκκρισης πολλών παραγόντων. Αυτό επιτυγχάνεται με τη βοήθεια εξειδικευμένων υποδοχέων πάνω στην επιφάνεια των κυτταρικών μεμβρανών των ενδοθηλιακών κυττάρων, που αποτελούν τους δέκτες, διαφόρων ερεθισμάτων.

Η διέγερση των υποδοχέων αυτών έχει ως συνέπεια την παραγωγή και απελευθέρωση από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ουσιών σημαντικών για τη ρύθμιση της φλεγμονής, της ανάπτυξης και πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων<sup>1</sup>, του τόνου των αγγείων<sup>6</sup> και την παρεμπόδιση της θρομβώσεως<sup>7</sup>.

Στην εξασφάλιση σταθερής αιματικής ροής συμμετέχουν αγγειοδιασταλτικές και αγγειοσπαστικές ουσίες, οι οποίες απελευθερώνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού. Οι αγγειοδιασταλτικές ουσίες εκπροσωπούνται από το NO, τη βραδυκινίνη, την προστακυκλίνη και τον υπερπολωτικό παράγοντα (Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor - EDHF), ενώ οι αγγειοσπαστικές ουσίες από τη θρομβοξάνη A<sub>2</sub>, την προσταγλανδίνη H<sub>2</sub>, την ενδοθηλίνη-1 και την αγγειοτενσίνη II (αυτή παράγεται τοπικά ή δεσμεύεται από την κυκλοφορία).

Το αγγειακό ενδοθήλιο επίσης ρυθμίζει τη θρόμβωση και ινωδόλυση. Αυτό επιτυγχάνεται με τη βοήθεια παραγόντων που έχουν αντιθρομβωτικές και προθρομβωτικές ιδιότητες. Υπό φυσιολογικές συνθήκες οι παράγοντες αυτοί βρίσκονται σε λεπτή ισορροπία. Στην πλευρά των παραγόντων με αντιπηκτικές ιδιότητες βρίσκονται η θειϊκή ηπαράνη, η προστακυκλίνη, η θρομβομοντουλίνη, ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου των ιστών και η ενδοθηλιακή NO συνθετάση που εξασφαλίζουν την αντιθρομβωτική επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυτ-

τάρων. Αντιθέτως, στην προπηκτική πλευρά βρίσκονται ο παράγοντας von Willebrand, ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (PAI-1), ο παράγοντας της κυτταρικής επιφάνειας των ιστών (cell-surface tissue factor) και η θρομβίνη<sup>8</sup>.

Διάφορα ερεθίσματα, τα οποία παραθέτονται στον πίνακα 1, ρυθμίζουν τις πηξογόνες και τις αντιπηκτικές ιδιότητες των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα ερεθίσματα αυτά είναι ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-β (TNF-β, tumor necrosis factor-β), η ιντερλευκίνη-1 (IL-1, interleukin 1), ο αυξητικός παράγοντας μετατροπής-β (TGF-β, transforming growth factor-β), ο παράγοντας ανάπτυξης ενδοθηλιακών κυττάρων (VEGF, vascular endothelium growth factor), ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PDGF, platelet-derived growth factor), η διατμητική τάση (shear stress) και η υποξία.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, το ενδοθήλιο παρεμβαίνει στις ανοσολογικές και αντιφλεγμονώδεις αντιδράσεις μετά την αλληλεπίδραση των λευκοκυττάρων με το αγγειακό τοίχωμα<sup>9</sup>. Οι αντιδράσεις αυτές είναι δυνατές χάρη στην παρουσία εξειδικευμένων μορίων προσκόλλησης, όπως οι σελεκτίνες E και P, τα VCAM-1, (vascular cell adhesion molecule) και τα ICAM - 1 και ICAM-2 (intercellular adhesion molecules). Τα μόρια αυτά διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης και η αυξημένη έκφρασή τους αποτελεί ένδειξη δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου<sup>10</sup>.

Άλλες σημαντικές ιδιότητες του ενδοθηλίου εί-

**Πίνακας 1.** Ερεθίσματα που ρυθμίζουν τις πηξογόνες και αντιπηκτικές ιδιότητες των ενδοθηλιακών κυττάρων

Ερεθίσματα	Αποτελέσματα
TNF-β	ελάττωση έκφρασης θρομβομοντουλίνης αύξηση έκφρασης PAI-1
IL-1	ελάττωση έκφρασης θρομβομοντουλίνης
TGF-β	ελάττωση έκφρασης θρομβομοντουλίνης αύξηση έκφρασης PAI-1
VEGF	αύξηση έκφρασης θρομβομοντουλίνης PAI-1 και t-PA
PDGF	αύξηση έκφρασης παραγόντων vW
Διατμητική τάση	αύξηση έκφρασης θρομβομοντουλίνης t-PA και NO συνθετάσης
Υποξία	αύξηση έκφρασης PAI-1 ελάττωση έκφρασης t-PA

TNF-β (tumor necrosis factor-παραγοντας νέκρωσης των όγκων), IL-1 (interleukin-ιντερλευκίνη), TGF-β (transforming growth factor-αυξητικός παράγοντας μετατροπής), VEGF (vascular endothelium growth factor-αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου), PDGF (platelet-derived growth factor-αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων), t-PA (tissue plasminogen activator-ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου).

να η πρόσληψη και η οξείδωση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας<sup>11,12</sup> και η ρύθμιση της ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων με τη μεσολάβηση αυξητικών παραγόντων<sup>11</sup>.

Στον πίνακα 2 παραθέτονται οι βασικές λειτουργίες του φυσιολογικού ενδοθηλίου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες το ενδοθήλιο φαίνεται να δραματίζει περισσότερο ανασταλτικό ρόλο, δηλαδή αμβλύνει τη σύσπαση των λείων μυϊκών κυττάρων, επιβραδύνει την ανάπτυξη τους και προλαμβάνει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων<sup>12</sup>.

**Πίνακας 2.** Βασικές λειτουργίες του φυσιολογικού ενδοθηλίου

1. Ρύθμιση διαπερατότητας
2. Επεξεργασία μορίων με αντιπηκτικές-αντιθρομβωτικές ιδιότητες
  - Προστακυκλίνη
  - Θρομβομοντουλίνη
  - Ενεργοποιητής του πλασμινογόνου
  - Ηπαρινοειδή μόρια
3. Επεξεργασία προθρομβωτικών μορίων
  - Παράγοντας von Willebrand
  - Ιστικοί παράγοντες
  - Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1)
4. Παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας
  - Κολλαγόνο
  - Πρωτεογλυκάνες
5. Ρύθμιση της ροής του αίματος και του αγγειακού τόνου
  - Αγγειοσυσπαστικές ουσίες:*
    - Ενδοθηλίνη
    - Αγγειοτενσίνη II
    - Προσταγλανδίνη H<sub>2</sub>
    - Θρομβοξάνη A<sub>2</sub>
  - Αγγειοδιασταλτικές ουσίες:*
    - Μονοξειδίο του αζώτου
    - Βραδυκινίνη
    - Προστακυκλίνη
    - Υπερπολυτικός παράγοντας
6. Ρύθμιση φλεγμονής και ανοσολογικής απάντησης
  - Ιντερλευκίνες (IL-1, IL-6, IL-8)
  - Αντιγόνα ιστοσυμβατότητας
  - Μόρια προσκόλλησης (σελεκτίνες E, P, VCAM-1, ICAM-1, ICAM-2)
7. Ρύθμιση ανάπτυξης κυττάρων
  - Διεγέρτες ανάπτυξης:*
    - αυξητικός παράγοντας αιμοπεταλίων (PDGF)
    - διεγερτικός παράγοντας των αποικιών (CSF)
    - αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών (FGF)
    - αυξητικός παράγοντας ενδοθηλίου (VEGF)
  - Αναστολείς ανάπτυξης:*
    - Ηπαρίνη, αυξητικός παράγοντας μετατροπής (TGF-β)
8. Οξείδωση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL)

## ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ – ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΤΗΝ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ

Ο όρος δυσλειτουργία του ενδοθηλίου χρησιμοποιείται για να περιγράψει διάφορες, συχνά αναστρέψιμες, μεταβολές στη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, που παρατηρούνται ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα. Καταστάσεις που προκαλούν χρόνια βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων, είναι η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η υπερομοκυστεϊναιμία, οι αιμοδυναμικοί παράγοντες, οι τοξίνες, οι ιοί και οι ανοσολογικές αντιδράσεις.

Στη συνέχεια θα αναπτυχθεί ο ρόλος των παραγόντων που συμμετέχουν στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου, όπως είναι το μονοξειδίο του αζώτου, ο υπερπολυτικός παράγοντας (EDHF), η προστακυκλίνη, η διατημητική τάση, η βραδυκινίνη και η ενδοθηλίνη.

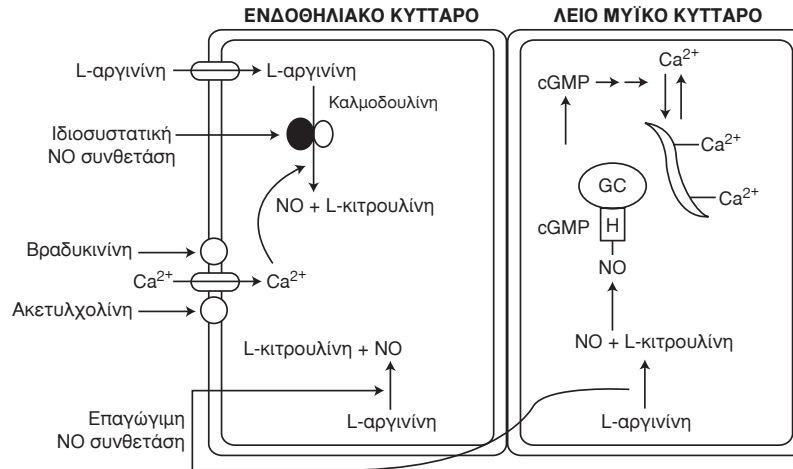
## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΑΖΩΤΟΥ (NO)

Το NO αποτελεί τον κύριο αγγειοδιασταλτικό παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου. Πρόκειται για ένα πολύ βραχύβιο αέριο, με ημιπερίοδο ζωής ολίγων δευτερολέπτων έως ολίγων λεπτών.

Ερέθισμα για την παραγωγή του NO είναι αφενός η διατημητική τάση και αφετέρου η διέγερση υποδοχέων, που βρίσκονται πάνω στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, από ουσίες όπως η ακετυλχολίνη, νευρομεταβιβαστές και ορμόνες<sup>1</sup>.

Η σύνθεση του NO γίνεται στους νευρώνες, τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα καρδιακά μυοκύτταρα, τα λευκά αιμοσφαίρια, τα αιμοπετάλια και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Υπόστρωμα για την παραγωγή του NO είναι το αμινοξύ L-αργινίνη, στο οποίο επιδρά το ένζυμο NO συνθετάση (NOS) προς παραγωγή NO και L-κιτρουλίνης. Η αντίδραση αυτή μπορεί να ανασταλεί με ανάλογο της L-αργινίνης, την L-N<sup>G</sup> monomethyl arginine (L NAME)<sup>13-16</sup>.

Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί τρεις μορφές της NOS, η ενδοθηλιακή (endothelial – e NOS), η νευρωνική (neuronal – n NOS) και η επαγώγιμη (inducible – i NOS). Οι δύο πρώτες (ιδιοσυστατικές – constitutive NOS) μορφές εξαρτώνται από την παρουσία ασβεστίου – καλμοδουλίνης και οδηγούν στη σύνθεση μικρών ποσοτήτων NO. Η αντίδραση αυτή είναι συνδεδεμένη με τη δέσμευση της βραδυκινίνης και της ακετυλχολίνης με τους υποδοχείς τους πάνω στα ενδοθηλιακά κύτταρα, που έχει ως συνέπεια την αύξηση της δραστηριότη-



**Εικ. 1.** Σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και η επίδρασή του στα λεία μυϊκά κύτταρα.

τας της αντλίας ασβεστίου. Αντίθετα, η δραστηριότητα της επαγωγίσιμης μορφής της NOS, που είναι συνδεδεμένη με την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων NO, δεν εξαρτάται από την πυκνότητα του ασβεστίου<sup>13</sup>.

Μετά το σχηματισμό του NO, αυτό δεσμεύεται με το μόριο της αίμης της γουανυλικής κυκλάσης, σχηματίζεται η κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (c GMP)<sup>17</sup> και ακολουθεί η χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων (Εικ. 1).

Άλλες σημαντικές επιδράσεις του NO είναι αναστολή συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (μέσω της c GMP), ενώ σε καταστάσεις υποξίας φαίνεται να αναστέλλει την παραγωγή του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων (PDGF – platelet derived growth factor). Επίσης το NO έχει μεσολαβητικό ρόλο στη δράση της ακετυλχολίνης και της βραδυκινίνης, οι οποίες αφού συνδεθούν με τους υποδοχείς τους, προκαλούν αύξηση της πυκνότητας του ενδοκυττάρου ασβεστίου. Ακολουθεί η διέγερση του ενζύμου καλμοδουλίνη, η οποία με την σειρά της διεγείρει την ιδιοσυστασιακή NO συνθετάση και την παραγωγή του NO (Εικ. 1).

Ένας από του κυριότερους τρόπους παραγωγής του NO είναι ο νεφρός, όπου προκαλεί αύξηση της αιμάτωσης στη μυελώδη μοίρα του και νατριούρηση. Με τον τρόπο αυτό το NO συμμετέχει στην ομοιοστασία του ενδαγγειακού όγκου<sup>18</sup>. Μελέτες έδειξαν, ότι ακόμη και μικρή ελάττωση της παραγωγής του NO από τους νεφρούς, η οποία δεν έχει ακόμη επίπτωση στις περιφερικές αντιστάσεις, προκαλεί αύξηση του ενδαγγειακού όγκου λόγω ελάττωσης της νατριούρησης και της αυξημένης κατα-

κράτησης ύδατος.

Το NO εξουδετερώνεται γρήγορα από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, που παράγονται με αυξημένο ρυθμό σε διάφορες καταστάσεις, όπως στο σακχαρώδη διαβήτη, στην υπέρταση, στην υπερχοληστεριναίμια, στους καπνιστές, ακόμη και με την πάροδο της ηλικίας. Στις καταστάσεις αυτές παρατηρείται αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου με επακόλουθο την διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ υπεροξειδίου και του NO. Με τον τρόπο αυτό προκαλείται αυξημένο οξειδωτικό stress<sup>19-21</sup>. Δείχτηκε ακόμη, ότι το οξειδωτικό stress επηρεάζει τον πυρηνικό παράγοντα NFκB (Nuclear Factor κB) που είναι μία πρωτεΐνη, η οποία βρίσκεται υπό φυσιολογικές συνθήκες μέσα στο κυτταρόπλασμα σε ανενεργή μορφή συνδεδεμένη με μια ανασταλτική πρωτεΐνη, την IκBa. Σε καταστάσεις οξειδωτικού stress η IκBa μετά από φωσφορύλωση διασπά τους δεσμούς της με τον NFκB, ο οποίος με την σειρά του μετακινείται στον πυρήνα του ενδοθηλιακού κυττάρου και αρχίζει η μεταγραφή των γονιδίων για τα μόρια προσκόλλησης<sup>22</sup>.

### Ο ΥΠΕΡΠΟΛΩΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ (ENDOTHELIUM DERIVED HYPERPOLARIZING FACTOR – EDHF)

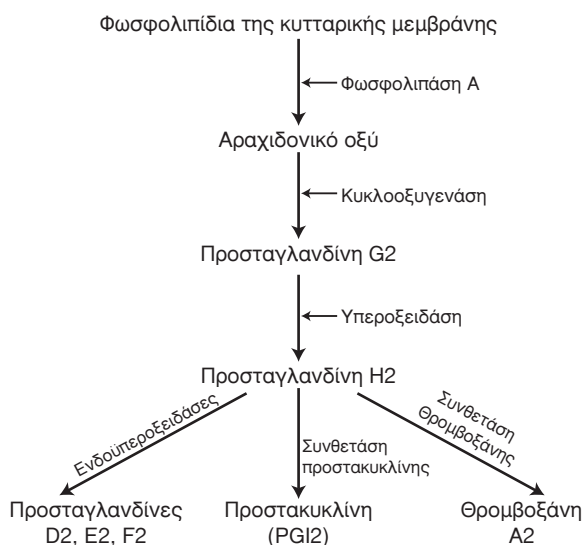
Ο παράγοντας αυτός αποτελεί ασταθή μεταβολίτη του αραχιδονικού οξέος, ο οποίος προκαλεί υπερόλωση της κυτταρικής μεμβράνης των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων και χάλαση. Αυτό γίνεται, καθώς ο παράγοντας αυτός ανοίγει τους δι-αύλους καλίου και αλλοιώνει το ηλεκτρικό δυνα-

μικό<sup>23</sup>. Οι διάλυλοι αυτοί είναι ανεξάρτητοι από την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), καθώς η υπερπόλωση στην οποία συμμετέχει ο EDHF δεν αναστέλλεται από την γλυβενκλαμίδα, η οποία διαθέτει την ικανότητα να αναστέλλει τους διαλυούς καλίου. Ο σχηματισμός και η απελευθέρωση του EDHF από τα ενδοθηλιακά κύτταρα εξαρτάται από την ενδοκυττάρια πυκνότητα του ασβεστίου και από την δραστηριότητα της καλμοδουλίνης<sup>24</sup>.

### Η ΠΡΟΣΤΑΚΥΚΛΙΝΗ

Η προστακυκλίνη αποτελεί μια από τις σημαντικές αγγειοδιασταλτικές ουσίες, που προέρχονται από το ενδοθήλιο<sup>25</sup>. Η προστακυκλίνη, αποτελεί μαζί με άλλες προσταγλανδίνες και τη θρομβοξάνη A<sub>2</sub> προϊόν μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος. Το αραχιδονικό οξύ σχηματίζεται από τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης με τη μεσολάβηση του ενζύμου φωσφολιπάση A, το οποίο ενεργοποιείται με την επαφή των αιμοπεταλίων με το ενδοθήλιο (Εικ. 2).

Η προστακυκλίνη προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων μετά από την ενεργοποίηση του ενζύμου αδενυλική κυκλάση, που έχει ως συνέπεια την αύξηση παραγωγής της κυκλικής 3', 5' μονοφωσφορικής αδενοσίνης (c AMP). Η δράση αυτή της προστακυκλίνης συμπληρώνει τη δράση του NO, καθώς η κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη, η οποία παράγεται κατά την απελευθέρωση του NO λειτουργεί ως ενδογενής αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης, η οποία διασπά την c AMP.



Εικ. 2. Μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέος.

### Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΜΗΤΙΚΗΣ ΤΑΣΗΣ (SHEAR STRESS)

Η διατμητική τάση (shear stress) οφείλεται στη ροή του αίματος και αποτελεί το κύριο ερεθισμα για την παραγωγή του NO<sup>26</sup>. Όσο μεγαλύτερη είναι η ροή, τόσο αυξάνει η διατμητική τάση, καθώς και η παραγωγή του NO. Αποτέλεσμα είναι η διάταση του αγγείου και η διατήρηση σταθερής ροής αίματος.

### Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΒΡΑΔΥΚΙΝΙΝΗΣ

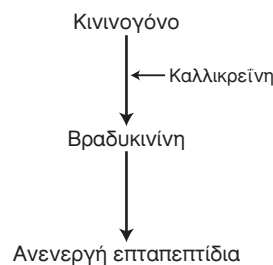
Η βραδυκινίνη είναι βραχύβιο πεπτίδιο με ημιπερίοδο ζωής μικρότερη από ένα λεπτό. Εντοπίζεται κυρίως στους ιστούς, ενώ στην κυκλοφορία ανιχνεύεται σε ελάχιστες ποσότητες.

Προέρχεται από την πρωτεόλυση του κινινογόνου από την καλλικρεΐνη και διασπάται σε ανενεργά πεπτίδια με τη βοήθεια του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Εικ. 3).

Οι δράσεις της βραδυκινίνης είναι πολλές και σημαντικές και επιτελούνται κυρίως μέσω των B<sub>2</sub> υποδοχέων. Η βραδυκινίνη προκαλεί ενεργοποίηση της οδού του αραχιδονικού οξέος μετά από δέσμευση της με τους B<sub>2</sub> υποδοχείς, οι οποίοι βρίσκονται πάνω στην κυτταρική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ακολουθεί η έκκριση του NO, της προστακυκλίνης (προσταγλανδίνης I<sub>2</sub> - PGI<sub>2</sub>) και του υπερπολωτικού παράγοντα (EDHF) με συνέπεια τη χάλαση των αρτηριών. Αντιθέτως στις φλέβες προκαλεί σύσπαση, μέσω της προσταγλανδίνης F<sub>2a</sub> (PGF<sub>2a</sub>)<sup>27</sup>.

Εκτός από τη συμμετοχή της στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου, η βραδυκινίνη αυξάνει την διαπερατότητα των αγγείων και την απελευθέρωση της ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα. Η ενέργεια αυτή εκδηλώνεται στην κλινική πράξη με αγγειοίδημα και με οίδημα στην περιοχή της φλεγμονής.

Επίσης η βραδυκινίνη ενοχοποιείται για την πρόκληση του βήχα και το βρογχόσπασμο, μέσω αύξησης της ευαισθησίας των αεροφόρων οδών σε διάφορες ερεθιστικές ουσίες.



Εικ. 3. Το σύστημα καλλικρεΐνης-βραδυκινίνης.

Στους νεφρούς η βραδυκινίνη έχει διουρητική και νατριουρητική δράση που οφείλεται στην αναστολή της επαναρρόφησης νατρίου και ύδατος στα αθροιστικά σωληνάκια καθώς και στην αύξηση της παραγωγής των προσταγλανδινών και ειδικά της προσταγλανδίνης  $E_2$  ( $PGE_2$ ). Οι δράσεις της βραδυκινίνης που είναι συνδεδεμένες με την ενεργοποίηση του καταρράκτη του αραχιδονικού οξέος, μπορούν να ανασταλούν από τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.

## Η ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗ

Η πρώτη περιγραφή της ενδοθηλίνης έγινε από τους Yanagisawa και συν. (1988) στο περιοδικό Nature<sup>28</sup>. Πρόκειται για πολύ ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία, που έχει πολλές ομοιότητες με το δηλητήριο οχιάς, τη Σαραφοτοξίνη<sup>28,29</sup>.

Η ενδοθηλίνη είναι πολυπεπτίδιο, το οποίο αποτελείται από 21 αμινοξέα. Σχηματίζεται από την προ-προ-ενδοθηλίνη, η οποία διασπάται σε προ-ενδοθηλίνη και σε ενδοθηλίνη μετά από επίδραση του μετατρεπτικού της ενζύμου. Εκτός από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, η ενδοθηλίνη παράγεται και στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων, στα κύτταρα του ήπατος, του ενδομητρίου, στα μεσαγγειακά κύτταρα του νεφρού και στα επιθηλιακά κύτταρα του μαστού.

Υπάρχουν τρεις ισομορφές της ενδοθηλίνης, που διαφέρουν μεταξύ τους σε μερικά αμινοξέα. Το μεγαλύτερο ενδιαφέρον επικεντρώθηκε στην ενδοθηλίνη 1, η οποία παράγεται αποκλειστικά από τα ενδοθηλιακά κύτταρα του ανθρώπου<sup>30</sup>.

Ερέθισμα για την παραγωγή της ενδοθηλίνης είναι διάφορες ουσίες, όπως η ινσουλίνη, η θρομβίνη, οι λιποπρωτεΐνες LDL, η αγγειοτενσίνη II και η ίδια η ενδοθηλίνη, μετά από ενεργοποίηση του ενζύμου πρωτεϊνική κινάση C. Η δραστηριότητα του

**Πίνακας 4.** Παράγοντες που παρεμβαίνουν στη σύνθεση της ενδοθηλίνης-1

### Αυξάνουν την σύνθεση της ενδοθηλίνης-1:

1. Ορμόνες: αδρεναλίνη, αγγειοτενσίνη II, βασοπρεσίνη, ινσουλίνη, κορτιζόλη
2. Πεπτίδια: κυττοκίνες, ιντερλευκίνη 1, TGF  $\beta$ , ενδοτοξίνη, ενδοθηλίνη
3. Φαρμακευτικές ουσίες: κυκλοσπορίνη
4. Φυσικά και χημικά ερεθίσματα: υποξία, χαμηλή διατημητική τάση, ωσμωτικότητα
5. Συστατικά αίματος: θρομβίνη, γλυκόζη, οξειδωμένη LDL

### Μειώνουν την σύνθεση της ενδοθηλίνης-1:

Προστακυκλίνη, νατριουρητικά πεπτίδια, ηπαρίνη, υψηλή διατημητική τάση

ενζύμου αυτού αυξάνει σε συνθήκες χαμηλής διατημητικής τάσης<sup>31</sup>. Αντιθέτως η προστακυκλίνη, τα νατριουρητικά πεπτίδια, η ηπαρίνη και η υψηλή διατημητική τάση μειώνουν την παραγωγή της (Πίν. 4).

Οι ποσότητες της ενδοθηλίνης, που ανιχνεύονται μέσα στην κυκλοφορία είναι πολύ μικρές, καθώς το μεγαλύτερο μέρος της εκκρίνεται μέσα στο τοίχωμα των αγγείων και κατευθύνεται προς τα λεία μυϊκά κύτταρα.

Μετά το σχηματισμό της, η ενδοθηλίνη 1 δεσμεύεται σε ειδικούς υποδοχείς της  $ET_A$  και  $ET_B$ , ενεργοποιεί τη φωσφολιπάση C, που δια της οδού της τριφωσφορικής ινοσιτόλης και της διακυλγλυκερόλης προκαλεί αύξηση της ενδοκυττάριας πυκνότητας του ασβεστίου και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων<sup>31</sup>.

Οι υποδοχείς  $ET_A$  βρίσκονται κυρίως στις λείες μυϊκές ίνες και στα κύτταρα του μυοκαρδίου, ενώ οι υποδοχείς  $ET_B$  κυρίως πάνω στα ενδοθηλιακά κύτταρα και σε πολύ μικρό αριθμό στις λείες μυϊκές ίνες<sup>32,33</sup>.

Η δέσμευση της ενδοθηλίνης 1 με του υποδοχείς  $ET_B$  οδηγεί σε σχηματισμό NO και προστακυκλίνης ( $PGI_2$ ) που προκαλούν χάλαση και αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων μέσω σχηματισμού της c GMP και της c AMP. Αντιθέτως, η διέγερση υποδοχέων  $ET_A$  προκαλεί την σύσπαση των λείων μυϊκών κυττάρων<sup>34</sup>.

Η άποψη, ότι η ενδοθηλίνη αποτελεί ένα φυσικό ανταγωνιστή του NO, δεν επικράτησε, καθώς υπάρχουν μεγάλες διαφορές ανάμεσα στο NO και την ενδοθηλίνη-1 στη διάρκεια δράσης τους και την ταχύτητα παραγωγής τους.

Ενώ η παραγωγή του NO μπορεί να αυξηθεί μέσα σε λίγα λεπτά, ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα, η απελευθέρωση της ενδοθηλίνης γίνεται καθυστερημένα, λόγω της πιο περίπλοκης οδού που ακολουθείται στην σύνθεση της<sup>35-37</sup>.

Ο ακριβής ρόλος της ενδοθηλίνης 1 σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη. Σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, υπάρχουν ενδείξεις, ότι η ενδοθηλίνη 1 παίζει κάποιο ρόλο στην παθογένειά της, δεδομένου ότι η χορήγηση των ανταγωνιστών της προκαλεί ελάττωση της αρτηριακής πίεσης.

## ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η ανακάλυψη της ενεργού συμμετοχής του ενδοθηλίου στη ρύθμιση του αγγειακού τόνο με την εκκρι-



ση αγγειοδραστικών ουσιών αποτέλεσε έναυσμα για τη μελέτη της διαταραχής της λειτουργικότητάς του σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως στην υπέρταση.

Εκτενείς έρευνες σε πειραματικά μοντέλα υπέρτασης και σε ασθενείς έδειξαν λειτουργικές διαταραχές του ενδοθηλίου, στις οποίες κυρίαρχο ρόλο διαδραματίζουν το NO, η ενδοθηλίνη 1 και τα παράγωγα της κυκλοοξυγενάσης<sup>1</sup>.

Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με υπέρταση διαπιστώθηκε ελαττωμένη σύνθεση, διαταραχή στην απελευθέρωση και αυξημένη αποικοδόμηση του NO<sup>37-41</sup>. Στην αρτηριακή υπέρταση υπάρχει αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου που οδηγεί και σε μεγαλύτερη εξουδετέρωση του NO. Επιπλέον φαίνεται να είναι σημαντικός και ο ρόλος του NO, που παράγεται από τους νεφρούς. Είναι γνωστό, ότι οι νεφροί είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι στην αναστολή της δράσης του NO με πολύ μικρές δόσεις αναλόγων της L-αργινίνης, που έχει ως συνέπεια την ελάττωση της διούρησης, της νατριούρησης και της νεφρικής ροής του πλάσματος. Είναι πιθανόν, ότι τουλάχιστον σε μερικές μορφές υπέρτασης, η ελάχιστη διαταραχή της παραγωγής του NO από τους νεφρούς οδηγεί σε συστηματική υπέρταση, μέσω αύξησης του ενδαγγειακού όγκου<sup>42,43</sup>.

Αντιθέτως, ο ρόλος της ενδοθηλίνης στην παθογένεια της υπέρτασης είναι λιγότερο σαφής<sup>44,45</sup>, καθώς στις περισσότερες μελέτες δε βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης και μόνο σε λίγες εργασίες παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα της ενδοθηλίνης ανάμεσα σε άτομα με και χωρίς υπέρταση. Σε πρόσφατες μελέτες, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της ενδοθηλίνης και ανταγωνιστές των υποδοχέων της, παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Σε αυτές τις μελέτες βασίστηκε η άποψη, ότι η ενδοθηλίνη 1 συμβάλλει στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε μερικές μορφές υπέρτασης σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους, χωρίς όμως να εξακριβωθεί ο ακριβής ρόλος της<sup>46-48</sup>.

Η διαπίστωση, ότι σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση με διαταραχή χάλασης στη βραχιόνια αρτηρία μετά από χορήγηση ακετυλχολίνης, αυτή βελτιωνόταν μετά από χορήγηση ινδομεθακίνης οδήγησε στο συμπέρασμα, ότι υπάρχει ενεργός συμμετοχή των αγγειοσυσπαστικών προσταγλανδινών στην παθογένεια της υπέρτασης<sup>49</sup>. Επιπλέον επιβεβαιώθηκε και ο σημαντικός ρόλος των ελευθέρων ριζών οξυγόνου στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου στην αρτηριακή υπέρταση<sup>50-52</sup>.

## ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν, ότι η χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων βελτιώνει τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου. Με την δράση αυτή σήμερα ερμηνεύεται η ικανότητα αυτών των φαρμάκων να προστατεύουν όργανα στόχους ανεξάρτητα από τον βαθμό ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης. Η προσπάθεια να επιβεβαιωθεί η ευεργετική επίπτωση της βελτίωσης της λειτουργίας του ενδοθηλίου στα κλινικά συμβάματα φαίνεται να είναι επίπονη και μακροχρόνια. Πρόσφατες πολυκεντρικές μελέτες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια έδειξαν νεφροπροστατευτική δράση των ανταγωνιστών των AT<sub>1</sub> υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ανεξάρτητα του βαθμού ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης<sup>53-55</sup>.

Στη συνέχεια θα αναφερθούμε σε μερικές κατηγορίες φαρμάκων, όπως οι ανταγωνιστές ασβεστίου, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης I, οι αναστολείς των AT<sub>1</sub> υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης και θα περιγράψουμε τις κυριότερες δράσεις τους πάνω στη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου.

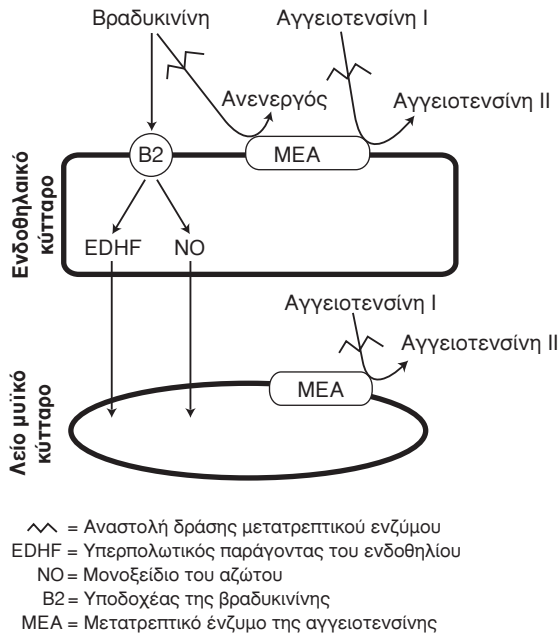
## ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Οι ανταγωνιστές ασβεστίου χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά στην κλινική πράξη την δεκαετία του 1960. Τα φάρμακα αυτά εμποδίζουν τη μετακίνηση των ιόντων ασβεστίου μέσω των L-διαύλων βραδείας εισόδου. Σε μακροχρόνια χορήγηση φαίνεται να βελτιώνουν τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου, καθώς διευκολύνουν την δράση των παραγόντων χάλασης του ενδοθηλίου (EDRFs) πάνω στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων<sup>56,57</sup>. Επιπλέον τα φάρμακα αυτά in vitro παρουσιάζουν αντιοξειδωτική δράση, ενώ ανταγωνίζονται την δράση της ενδοθηλίνης-1 και άλλων αγγειοσυσπαστικών ουσιών της οδού της κυκλοοξυγενάσης<sup>4,58,59</sup>.

## ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ I

Το μετατρεπτικό ένζυμο, το οποίο εντοπίζεται κυρίως πάνω στην κυτταρική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων, μετατρέπει την αγγειοτενσίνη I σε αγγειοτενσίνη II, ενώ ταυτόχρονα διασπά τη βραδυκίνη που είναι ισχυρός διεγέρτης της L-αργινίνης και της κυκλοοξυγενάσης σε ανενεργά πεπτιδία.

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (α



**Εικ. 4.** Μηχανισμός δράσης των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης I.

MEA) αναστέλλουν το σχηματισμό της αγγειοτενσίνης II, που εκτός από ισχυρός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας, προκαλεί πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Μια από τις πιο σημαντικές επιδράσεις των α MEA είναι η παρεμπόδιση της διάσπαση της βραδυκινίνης (Εικ. 4). Η βραδυκινίνη με τη σειρά της προκαλεί αύξηση της παραγωγής του NO και της προστακυκλίνης, ενώ ενισχύεται μέσω αυτής και η δράση του υπερπολωτικού παράγοντα (EDHF) καθώς και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων<sup>60,61</sup>. Παρόλο που η μείζων φαρμακολογική δράση των α MEA είναι η αναστολή της παραγωγής της αγγειοτενσίνης II, η παραγωγή των παραγόντων χάλασης του ενδοθηλίου μέσω της βραδυκινίνης βοηθάει να ερμηνευτεί η δράση αυτών των φαρμάκων και σε υπερτασικούς ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ρενίνης στο πλάσμα.

#### ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ AT<sub>1</sub> ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ II

Οι ανταγωνιστές των AT<sub>1</sub> υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II αποτελούν νέα κατηγορία φαρμάκων, τα οποία δεσμεύονται με τους υποδοχείς AT<sub>1</sub> και εμποδίζουν τη δράση της αγγειοτενσίνης II.

Το βασικό τους πλεονέκτημα συγκριτικά με τους α MEA είναι οι λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ο βήχας και το αγγειοοίδημα. Μειονεκτούν όμως ως προς την ικανότητά τους να διεγείρουν την παραγωγή της βραδυκινίνης.

Πρόσφατες πολυκεντρικές μελέτες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια έδειξαν, ότι τα φάρμακα αυτά προσφέρουν σημαντική νεφροπροστασία<sup>53-55</sup>. Προηγούμενες μελέτες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 απέτυχαν να αποδείξουν νεφροπροστασία με α MEA ή και άλλα φάρμακα<sup>62</sup>. Επιστημάνθηκε ότι οι α MEA δεν έχουν την ικανότητα να αναστείλουν πλήρως την παραγωγή της αγγειοτενσίνης II, όταν αυτή σχηματίζεται μέσω άλλων οδών, που δεν εξαρτώνται από την αναστολή της δράσης του μετατρεπτικού ενζύμου. Ο μηχανισμός της νεφροπροστατευτικής δράσης των αναστολέων των AT<sub>1</sub> υποδοχέων αποδόθηκε στην ελάττωση της ενδοσπειραματικής πίεσης, στην ευεργετική επίδραση της μείωσης της λευκωματουρίας και στην ελάττωση σύνθεσης του κολλαγόνου, μέσω της ελάττωσης των επιπέδων του αυξητικού παράγοντα μετατροπής β (transforming growth factor β), που διεγείρεται ο σχηματισμός του από την αγγειοτενσίνη II<sup>53</sup>.

Άλλες δράσεις των αναστολέων των AT<sub>1</sub> υποδοχέων, οι οποίες δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, είναι η αντιοξειδωτική τους δράση και η ελάττωση παραγωγής αγγειοσυσπαστικών ουσιών, οι οποίες προέρχονται από την οδό της κυκλοοξυγενάσης<sup>63,64</sup>.

#### ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης αναπτύχθηκαν πρόσφατα και δεν έχουν ακόμη εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη. Τα περισσότερα αποτελέσματα από αυτά τα φάρμακα προέρχονται από πειραματικά μοντέλα και είναι συχνά αντικρουόμενα. Μέχρι στιγμής μεγαλύτερη εμπειρία υπάρχει με την Βοσεντάνη (Bosentan), που είναι ανταγωνιστής των ET<sub>A</sub>/ET<sub>B</sub> υποδοχέων. Πρόσφατη μελέτη έδειξε, ότι η χορήγηση της Βοσεντάνης σε ενδοφλέβια έγχυση προκάλεσε σημαντική ελάττωση την αρτηριακής πίεσης, που ήταν συγκρίσιμη με εκείνη της εναλαπρίλης<sup>65</sup>. Όσον αφορά στη δράση αυτών των φαρμάκων πάνω στη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου πολλά βρίσκονται υπό μελέτη.

#### ABSTRACT

**Sambanis Ch. Endothelium function in hypertension. *Hell Iatr* 2003, 69: 177-187.**

Vascular endothelium is the largest metabolic tissue, that participates in many important functions

in human life, such as regulation of inflammation, immunologic reactions and blood circulation. During life the endothelium is subject to continuous signals and secretes many substances which maintain homeostasis. One of the most important functions of the vascular endothelium is to maintain stable blood circulation. This function is achieved by secretion of substances that regulate vascular tone, thrombosis and fibrinolysis and platelet function. Endothelial dysfunction occurs in certain circumstances, such as arterial hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, hyperhomocysteinemia, smoking and with aging. Hypertensive patients demonstrate increased peripheral resistance and decreased ability of vasodilatation. This phenomenon has been attributed to imbalance between vasoconstrictor and vasodilatation substances due to endothelial dysfunction. Antihypertensive therapy seems to improve endothelial function. This explains why antihypertensive drugs offer protection of target organs and/or in addition to blood pressure control. To prove this action many long term well designed studies are needed.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Luscher TF, Dubey RK.* Endothelium and platelet derived vasoactive substances: Role in regulation of vascular tone and growth. In Laragh JH, Brenner BM, eds, Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. ed. New York: Raven Press, 1995: 609-30.
2. *Moncada S, Grilewski R, Bunting S, Vane JR.* An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976, 263: 663-5.
3. *Furchgott RF, Zawadzki JV.* The obligatory role of endothelium cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980, 28: 373-6.
4. *Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S.* Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium - derived relaxing factor. *Nature* 1987, 327: 524-6.
5. *Schoen FJ, Cotran RS.* Blood vessels. In Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1999: 496-7.
6. *Lernan A, Burnett JC Jr.* Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992, 86: iii 12-9.
7. *Pearson JD.* Endothelial cell function and thrombosis. *Baillière's Clin Hematol* 1994, 7: 441-52.
8. *Rosenberg RD, Aird WC.* Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 340: 1555-64.
9. *Bevilacqua MP.* Endothelium - leukocyte adhesion molecules. *Ann Rev Immunol* 1993, 11: 767-804.
10. *Ross R.* Atherosclerosis - An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999, Vol 340, 2: 115-26.
11. *Ross R.* The pathogenesis of atherosclerosis: An update. *N Engl J Med* 1986, 314: 488-500.
12. *Steinberg D, Witztum JL.* Lipoproteins and atherogenesis: Current concepts. *JAMA* 1990, 264: 3042-52.
13. *Moncada S, Plamer RMJ, Higgs EA.* Nitric oxide physiology, pathophysiology and pharmacology. *Parmacol Rev* 1991, 43: 109-42.
14. *Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS, Chaudhuri G.* Pharmacological evidence that endothelium derived relaxing factor is nitric oxide: Use of pyrogallol and superoxide dismutase to study endothelium - dependent and nitric oxide - elicited vascular smooth muscle relaxation. *J Pharmacol Exp Ther* 1988, 244: 181-5.
15. *Rapaport RM, Murad F.* Endothelium - dependent and nitrovasodilator induced relaxation of vascular smooth muscle: role of cyclic GMP. *J Cyclic Nucleotide Protein Phosphor Res* 1983, 9: 281-96.
16. *Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM.* Flow - induced release of endothelium - derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1988, 250: H 1145.
17. *Radomski MV, Palmer RMJ, Moncada S.* An L-arginine to nitric oxide pathway in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1990, 87: 5193-7.
18. *Salazar FJ, Alberola A, Pinilla JM, Romero JC, Vuescada T.* Salt - induced increase in arterial pressure during nitric oxide synthesis inhibition. 1993, 22: 49-55.
19. *Marui N, Offerman MK, Swerlick R, et al.* Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant - sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1993, 92: 1866-74.
20. *Alexander RW.* Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis: Oxidative stress and the modulation of arterial inflammatory response: A new perspective. *Hypertension* 1995, 25: 155.
21. *Hamilton CA, Brosnan MJ, McIntyre M, Graham D, Dominiczak AF.* Superoxide excess in hypertension and aging: a common cause of endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001, 37: 539-4.
22. *Peng HB, Libby P, Liao JK.* Induction and stabilization of I kappa B alpha by nitric oxide mediates inhibition of NF - kappa B. *J Biol Chem* 1995, 270: 214-9.
23. *Komori K, Vanhoutte PM.* Endothelium - derived hyperpolarizing factor. *Blood Vessels* 1990, 27: 238-45.
24. *Nagao T, Vanhoutte PM.* Endothelium - derived hyperpolarizing factor and endothelium - dependent relaxations. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993, 8: 1-6.
25. *Moncada S, Vane JR.* Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A2 and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 1979, 30: 293-331.
26. *Bassenge E, Busse R, Pohl U.* Release of endothelium - derived relaxing(s) factor by physiochemical stimuli. In: Vanhoutte PM, ed. *Relaxing and Contracting Factors: Biological and Clinical Research.* Clifton NJ: Humana Press, 1988: 189-217.
27. *Vanhoutte PM.* Endothelium - dependent responses and inhibition of angiotensin - converting enzyme. *Clin Exp Pharm Physiol* 1996, 23, Suppl 1, S 23-S 29.

28. Yanagisawa M, Karibara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988, 332: 411-5.
29. Kloog Y, Ambar I, Sokolovsky M, Kochra E, Bdolah A, Wollberg Z. Sarafotoxin, a novel vasoconstrictor peptide: phosphoinositide hydrolysis in rat heart and brain. *Science*, 1988, 247: 268-70.
30. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, et al. The human endothelin family: three structural and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, 86: 2863-7.
31. Gray GA, Webb DJ. The molecular biology and pharmacology of the endothelins. *Molecular Biology Intelligence Unit Monograph Series*, RG Landes Co, 1995, Austin, Texas, USA.
32. Arai H, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, Nakamichi S. Cloning and expression of a c DNA Encoding an endothelin receptor. *Nature* 1990, 348: 730-2.
33. Winkles JA, Alberts GE, Brogi E, Libby P. Endothelin – 1 and endothelin receptor mRNA expression in normal and atherosclerotic human arteries. *Biochem Biophys Res Commun* 1993, 191: 1081-8.
34. Gray GA, Webb DJ. The therapeutic potential of endothelin receptor antagonists in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther* 1996; 72: 109-48.
35. Yanagisawa M, Inoue A, Ishikawa T, et al. Primary structure, synthesis and biological activity of rat endothelin, an endothelium – derived vasoconstrictor peptide. *Proc Natl Acad Sci* 1988, 85: 6964 -8.
36. Boulanger C, Luscher TF. Release of endothelin from the porcine aorta : Inhibition by endothelin - derived nitric oxide. *J Clin Invest* 1990, 85: 587-90.
37. Hiruta Y, Yoshumi H, Takaiachi S, Yanagisawa M, Masaka T. Binding and receptor down – regulation of a novel vasoconstrictor endothelin in cultured rat vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 1988, 239: 13-7.
38. Kiowski W, Luscher TF, Linder L, Buhler FR. Endothelin – 1 induced vasoconstriction in humans. Reversal by calcium channel blockade but not by nitrovasodilators or endothelium - derived relaxing factor. *Circulation* 1991, 83: 469-75.
39. Calver A, Collier J, Moncada S, Vallance P. Effect of local intra – arterial NG – monomethyl - L – arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J Hypertens* 1992, 10: 1025-31.
40. Forte P, Copland M, Smith LM, Milne E, Sutherland J, Benjamin N. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet* 1997, 349: 837-42.
41. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium – dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *New Engl J Med* 1990, 323: 22-7.
42. Lahera V, Salom MG, Miranda Gurdola F, Moncada S, Romero JC. Effects of NG – nitro – arginine methyl ester on renal function and blood pressure. *Am J Physiol* 1991, 261: F 1033-7.
43. Salazar FJ, Pinilla JM, Lopez F, Romero JC, Quesada T. Renal effect of prolonged synthesis inhibition of endothelium – derived nitric oxide. *Hypertension* 1992, 20: 113-7.
44. Luscher TF. Do we need endothelin antagonists ? *Cardiovasc Res* 1993, 27: 2089-93.
45. Vanhoutte P. Other endothelium-derived vasoactive factors. *Circulation* 1993, 87 (Suppl VII) VII 9-VII 17.
46. Mc Mahon EG, Palomo MA, Moore WM. Phosphoramidon blocks the pressor activity of big endothelin (1- 39) and lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovas Pharmacol* 1991, 17: S29 –S33.
47. Nishikibe M, Tsuchida S, Okada M, et al. Antihypertensive effect of a newly synthesized endothelin antagonist BQ-123 in a genetic hypertensive model *Life Sci* 1993, 52: 717-24.
48. Haynes WG, Ferro CJ, O' Kane KP, Somerville D, Loxax CC, Webb DJ. Systemic endothelin receptor blockade decreases peripheral vascular resistance and blood pressure in humans. *Circulation* 1996, 93: 1860-70.
49. Taddei S, Virdis A, Matesi P, Salvetti A. Vasodilatation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension* 1993, 21: 929-33.
50. Tschudi MR, Mesaros S, Luscher TF, Malinski T. Direct in situ measurement of nitric oxide in mesenteric resistance arteries. Increased decomposition by superoxide in hypertension. *Hypertension* 1996, 27: 32-5.
51. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilatation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998, 97: 2222-9.
52. Duffy CJ, Gokoe N, Holbrooke M, et al. Effect of ascorbic acid and treatment on conduit vessel endothelial dysfunction in patients with hypertension. *Am J Physiol* 2001, 280: (2): 528-34.
53. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001; Vol 345: 851-60.
54. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D, et al. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2001; Vol 345: 861-9.
55. Parving HH, Lehnert H, Mortensen JB, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001; Vol 345, 870-6.
56. Takase H, Moreau P, Kung CF, Nva E, Luscher TF. Antihypertensive therapy prevents endothelial dysfunction in chronic nitric oxide deficiency. Effect of verapamil and trandolapril. *Hypertension* 1996, 27: 25-31.
57. Kung CF, Tschudi MR, Noll G, Clozel JP, Luscher TF. Differential effects of the calcium antagonist mibefradil in epicardial and intramyocardial coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995, 26: 312-8.
58. Lupo E, Locher R, Weisser B, Vetter W. In vitro antioxidant activity of calcium antagonists against LDL oxidation compared with alpha - tocopherol. *Biochem Biophys Res Commun* 1994, 203: 1803-8.
59. Noll G, Buhler FR, Yang Z, Luscher TF. Different potency of endothelium – derived relaxing factors against

- thromboxane, endothelin and potassium chloride in intramyocardial porcine coronary arteries. *J Cardivasc Pharmacol* 1991, 18: 120-6.
60. *Weimer G, Scholkens BA, Becker RH, Busse R.* Ramiprilat enhances endothelial autacoid formation by inhibiting breakdown of endothelium-derived bradykinin. *Hypertension* 1991, 18: 558-63.
61. *Vanhoutte PM.* Endothelium-dependent responses and inhibition of angiotensin-converting enzyme. *Clin Exp Pharm Physiol* 1996, 23, Suppl 1: S23-9.
62. *Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G.* Chronic proteinuric nephropathies outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns on renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000, 35: 1155-65.
63. *Tiemmermans PB, Wong PC, Chiu AT, et al.* Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993, 45: 205-51.
64. *Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al.* Angiotensin II – mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/ NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996, 97: 1916-23.
65. *Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlon V.* The effect of endothelin – receptor antagonist bosentan on blood pressure in patients with essential hypertension. *Bosentan Hypertension Investigators. N Engl J Med* 1998, 338: 784-90.

*Αλληλογραφία:*

Χ. Σαμπάνης  
Δ. Γληνού 9  
542 49, Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

Ch. Sambanis  
9, D. Glinou  
542 49, Thessaloniki  
Greece

## Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) του αίματος ως παράγοντας κινδύνου και ως προγνωστικός δείκτης της στεφανιαίας νόσου

Αντώνιος Ζιάκας, Γεώργιος Γιαννόγλου

Α' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Κλινικές μελέτες των τελευταίων ετών έδειξαν ότι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αποτελεί προγνωστικό δείκτη μελλοντικής εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων σε άτομα υγιή ή με γνωστή στεφανιαία νόσο. Αυξημένα επίπεδα CRP σε άνδρες υγιείς ή μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων (οξύ έμφραγμα, αιφνίδιος θάνατος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη αυξημένα επίπεδα CRP διαχωρίζουν τα άτομα σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου για μελλοντική εμφάνιση ή όχι στεφανιαίου επεισοδίου. Στο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (ΕΜ) τα επίπεδα της CRP συσχετίζονται τόσο με την εμφάνιση ενδονοσοκομειακών επιπλοκών, όσο και με τη θνητότητα στους 6 επόμενους μήνες, ενώ στο ανε-

πίπλεκτο Ε.Μ. συσχετίζονται και με νέα καρδιακά επεισόδια στο επόμενο πρώτο έτος. Σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη τα επίπεδα της CRP της εισόδου στο νοσοκομείο συνδέονται με την ενδονοσοκομειακή πρόγνωση, της δε εξόδου με την πρόγνωση στο πρώτο έτος που ακολουθεί. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική αυξημένα επίπεδα CRP συσχετίζονται με την εμφάνιση επαναστένωσης. Σε άτομα που λαμβάνουν ασπιρίνη η ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιακών επεισοδίων συσχετίζεται και με τα επίπεδα της CRP, ενώ σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες μετά από οξύ ΕΜ το ποσοστό ελάττωσης μελλοντικών συμβαμάτων εξαρτάται και από τα επίπεδα της CRP.  
*Ελλην Ιατρ 2003, 69: 188 - 201.*

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αξιόλογα ευρήματα της βασικής έρευνας είναι ενδεικτικά ότι η φλεγμονή γενικά και ειδικότερα του ενδοθηλίου και υπενδοθηλιακής στοιβάδας του αρτηριακού τοιχώματος, διαδραματίζει ένα σημαντικό (ή και κριτικό) ρόλο, τόσο στην διαδικασία έναρξης και εξέλιξης της αθηροσκληρωτικής διεργασίας, όσο και στη μετάπτωση των αθηροσκληρωτικών βλαβών (πλακών) από σταθερές σε ασταθείς με τις γνωστές κλινικές επιπτώσεις<sup>1</sup>. Ιδιαίτερα ενισχυτικά της άποψης αυτής είναι τα ευρήματα παθολογοανατομικών μελετών που έδειξαν την παρουσία διάφορων στοιχείων φλεγμονώδους διεργασίας, όπως π.χ. μονοκυττάρων, κυτταροκι-

νών και αυξητικών παραγόντων, εντός και πέριξ των αθηροσκληρωτικών στεφανιαίων βλαβών, όπου η παρουσία τους υποδηλώνει επιπλέον και τη βαρύτητα των αθηροσκληρωτικών βλαβών<sup>2,3</sup>.

Όμως από κλινική άποψη και ως πρόσφατα, οι ενδείξεις σύνδεσης της στεφανιαίας νόσου προς τη φλεγμονή ήταν όχι μόνο ελάχιστες, αλλά και προέρχονταν από λίγες αναδρομικές μελέτες, οι οποίες όμως ήταν δύσκολο να ερμηνεύσουν τα ευρήματα, αφού οι διάφοροι μεσολαβητές της φλεγμονής αποτελούσαν ταυτόχρονα οι ίδιοι και μέρος αυτής καθαυτής της οξείας φλεγμονώδους απάντησης (acute phase response)<sup>1</sup>. Αντίθετα, τα τελευταία χρόνια έγιναν μια σειρά από σχετικές

προοπτικές κλινικές μελέτες, οι οποίες είχαν και το πλεονέκτημα του ελέγχου των περισσότερων ευρημάτων, τουλάχιστον σε ό,τι αφορά στην κλινική ένδειξη ύπαρξης φλεγμονής. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι γενικά διάφοροι δείκτες της φλεγμονής και ειδικότερα η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) του αίματος προοιωνίζει μελλοντική εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων σε άτομα υγιή ή άτομα με γνωστή στεφανιαία νόσο και συνεπώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης.

## 2. Η C-ΑΝΤΙΔΡΩΣΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ (CRP) ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ: ΒΑΣΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) θεωρείται το πρότυπο και ο κύριος εκπρόσωπος των πρωτεϊνών οξείας φάσης, αλλά και η περισσότερο μελετηθείσα ουσία της ομάδας αυτής.

Η CRP ανακαλύφθηκε το 1930 από τους Tillet και Francis, οι οποίοι παρατήρησαν κατακρήμνιση (=ίζημα) της C-πολυσακχαρίδης (από τη μεμβράνη) του πνευμονιόκοκκου, μετά την προσθήκη ορού ασθενών με *οξεία πνευμονία* και αποκάλεσαν τη δραστική ουσία του ορού C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)<sup>4</sup>. Στη συνέχεια οι ίδιοι ερευνητές διαπίστωσαν την ύπαρξη της CRP και στον ορό ασθενών με οξύ ρευματικό πυρετό, μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα και σταφυλλοκοκκική οστεομυελίτιδα<sup>4</sup>. Το 1939 βρέθηκε και πάλι στον ορό ασθενών με πνευμονία, αλλά και άλλων λοιμώξεων του αναπνευστικού μια ουσία, η οποία αργότερα, το 1944, διαπιστώθηκε ότι ήταν η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη<sup>5,6</sup>.

Από τότε η CRP χρησιμοποιήθηκε ευρύτατα στην κλινική πράξη ως ένας καλός δείκτης της ενεργού φάσης μιας νόσου, της εξέλιξής της, αλλά και της αποτελεσματικότητας ή μη της εφαρμοζόμενης θεραπείας (π.χ. του ρευματικού πυρετού)<sup>7</sup>. Τέλος, μετά από μια περίοδο μειωμένου ενδιαφέροντος η CRP επανήλθε στο προσκήνιο. Αυτό οφειλόταν<sup>6,7</sup>: α) στην πλήρη εξακρίβωση της χημικής δομής και λοιπών φυσικοχημικών ιδιοτήτων της, β) στον ακριβή ποσοτικό προσδιορισμό της, γ) στον επαναπροσδιορισμό της βιολογικής αποστολής και της σημασίας της σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, και δ) κυρίως στην πρόσφατη αιτιολογική σύνδεση της αθηροσκλήρωσης με τη φλεγμονώδη διεργασία.

### 2.1. Δομή και φυσικοχημικές ιδιότητες

Η CRP κατατάσσεται στις πρωτεΐνες πεντραξίνες (pentraxins),<sup>6</sup> που εμφανίζουν μια εντυπωσιακή

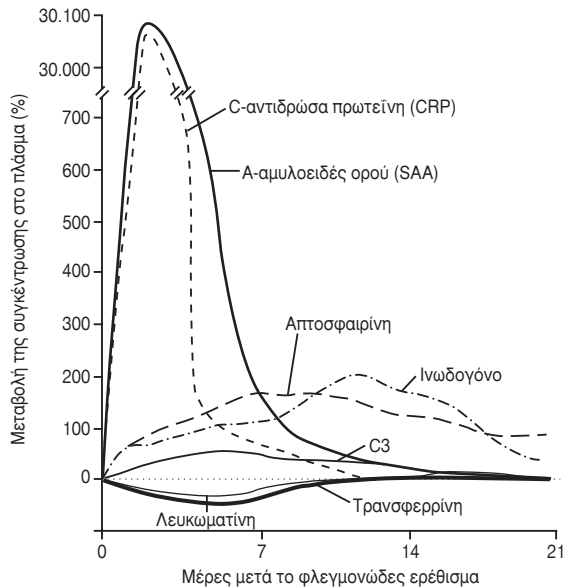
σταθερότητα στη δομή και στις αντιδράσεις σύνδεσής τους επιλεκτικά με ορισμένες ουσίες, γεγονός που υποδηλώνει τη σημαντική βιολογική δράση και αποστολή γενικά των πεντραξινών και ειδικότερα της CRP<sup>6</sup>. Η CRP αποτελείται από πέντε πανομοιότυπες υποομάδες με 206 αμινοξέα η καθεμιά, εμφανίζει τρισδιάστατη δομή<sup>6,8</sup> και έχει μοριακό βάρος 115085 Daltons περίπου.

Η CRP, εξαιτίας της εξειδικευμένης συνάφειας-σύνδεσής της με τη φωσφοχολίνη, συνδέεται με μια ποικιλία κυτταρικών μεμβρανών, τοιχωματικών πολυσακχαριδών και άλλων μεμβρανών από φωσφολιπίδια, πάντοτε μετά προηγούμενη κατάργηση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής αυτών<sup>6</sup>. Τέλος η CRP είναι ικανή να αναγνωρίζει μια μεγάλη ποικιλία παθογόνων ουσιών (βασικά εξωγενών), αλλά και κατάλοιπα μεμβρανών κατεστραμμένων ή νεκρωμένων κυττάρων του πάσχοντος, η σημασία των οποίων σε σχέση προς τη βιολογική δράση της CRP είναι προφανής<sup>6</sup>.

### 2.2. Βιοσύνθεση και ιδιότητες

Η CRP είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης που στην ηλεκτροφόρηση εντοπίζεται στην περιοχή των γ-σφαιρινών<sup>9,10</sup>. Η CRP παράγεται αποκλειστικά στο ήπαρ, όπου η σύνθεσή της είναι συνεχής και σταθερή, γι' αυτό και αντίθετα από ό,τι πιστευόταν παλαιότερα ανευρίσκεται στον ορό και των φυσιολογικών ατόμων, αλλά σε μικρές ποσότητες<sup>10,11</sup>. Ειδικότερα, αν και σε αρκετά φυσιολογικά άτομα ανευρίσκονται τιμές CRP ακόμη και κάτω των 0,05 mg/dl<sup>12</sup>, γενικά στους ενήλικες αυτές κυμαίνονται μεταξύ 0,2 και 0,5 mg/dl<sup>10,12</sup>. Πάντως η φυσιολογική διακύμανση της CRP του ορού είναι δύσκολο να καθορισθεί, αφού διάφοροι μικροτραυματισμοί που συχνά συμβαίνουν στην καθημερινή ζωή του ατόμου, είναι πολύ πιθανόν να προκαλούν μικρού βαθμού αύξηση της CRP<sup>13</sup>. Γι' αυτό και μερικές φορές τιμές της CRP ως και 1 mg/dl θεωρούνται ως «φυσιολογικές»<sup>12,13</sup>. Στις περιπτώσεις αυτές περισσότερη σημασία από την απλή αξιολόγηση της αρχικής τιμής της CRP έχει η σύγκριση των μεταβολών αυτής.

Η έναρξη αύξησης της CRP στον ορό (όπως και της άλλης πρωτεΐνης οξείας φάσης, του Α-αμυλοειδούς του ορού, SAA), ως απάντηση σε κάθε αιτία που προκαλεί αντίδραση οξείας φάσης (ΑΟΦ), είναι συνήθως ταχεία και απότομη. Ειδικότερα η αύξηση της CRP γίνεται εμφανής συνήθως στις πρώτες 4 ώρες<sup>6</sup> και είναι σημαντική στις



**Εικ. 1.** Μεταβολές της CRP (και άλλων ΠΟΦ) στο αίμα μετά από μια ΑΟΦ<sup>10</sup>.

8 ώρες<sup>10</sup>. Η αύξηση της CRP φτάνει το μέγιστο στις 48-72 ώρες και στη συνέχεια παρατηρείται σχετικά ταχεία υποχώρηση της τιμής της<sup>6,10</sup> (Εικ. 1). Αντίθετα, σε χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως π.χ. στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, ή σε κακοήγη νεοπλασμάτα, η CRP παραμένει σταθερά αυξημένη για μεγάλο διάστημα<sup>13</sup>. Η ποσοτική αύξηση της CRP στον ορό είναι συνάρτηση βασικά της έκτασης της ιστικής βλάβης. Γενικά ισχύει ο κανόνας ότι, όσο μεγαλύτερη η βλάβη, τόσο μεγαλύτερη και η αύξηση της CRP και η διάρκειά της<sup>13</sup>. Πάντως, εκτός από τις συνήθεις αυξήσεις της CRP, όχι σπάνια έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις ως και 100 ή και 1000 φορές μεγαλύτερες της αρχικής τιμής<sup>6,11</sup>. Μια χρήσιμη προσέγγιση της αξιολόγησης της CRP είναι αυτή που ταξινομεί τις τιμές της ως εξής<sup>13</sup>:

α) CRP φυσιολογική ή ελάχιστα αυξημένη:  $\leq 1,0$  mg/dl.

β) CRP μετρίως αυξημένη: 1-10 mg/dl.

γ) CRP σημαντικά αυξημένη:  $> 10$  mg/dl.

Τονίζεται ότι εξαιρετικά μεγάλη αύξηση της CRP (20 ή 30 mg/dL) παρατηρείται σε βαριές οξείες φλεγμονώδεις καταστάσεις<sup>14</sup> ή βαριές βακτηριακές λοιμώξεις. Τέλος, η CRP ανευρίσκεται σε πολύ μικρές ποσότητες ( $\leq 0,05$  mg/dl) στον ορό του ομφάλιου λώρου, ενώ δε διέρχεται τον πλακούντα, ούτε ανευρίσκεται στο μητρικό γάλα<sup>15</sup>.

### 2.3. Βιολογική αποστολή

Η ακριβής βιολογική δράση της CRP γενικά και

ειδικότερα η φυσιολογική λειτουργία-αποστολή της σε καταστάσεις που προκαλούν ΑΟΦ δεν έχει προς το παρόν διευκρινιστεί. Επισημαίνεται πάντως ότι ο ρόλος της πρέπει να είναι σημαντικός, όπως αυτό έμμεσα συνάγεται από<sup>13</sup>:

- Την εκπληκτική σταθερότητα της δομής του μορίου και των ιδιοτήτων συνάφειας και σύνδεσης της CRP με ορισμένες ουσίες.
- Την εντυπωσιακή ταχύτητα σύνθεσης και εμφάνισης της CRP στον ορό σε καταστάσεις ΑΟΦ<sup>6</sup>.

Τέλος, με βάση τα αποτελέσματα *in vitro* και *in vivo* πειραμάτων, υποστηρίζεται ότι η λειτουργία της CRP σχετίζεται με την ικανότητά της<sup>6,16</sup>:

- Να συνδέεται με εξωγενή παθογόνα, αλλά και κατεστραμένα κύτταρα του πάσχοντος οργανισμού. Αυτό επιτυγχάνεται διαμέσου της εξειδικευμένης συνάφειας της CRP με σειρά ουσιών (π.χ. φωσφολιπίδια, νουκλεϊνικά οξέα κ.λπ.) που βρίσκονται στην επιφάνεια ή στο εσωτερικό των κυττάρων και των διαφόρων μικροοργανισμών, τα οποία απελευθερώνονται στην περιοχή της βλάβης μετά την κατάργηση της αρχιτεκτονικής της μεμβράνης τους.
- Να ενεργοποιεί τη διαδικασία απομάκρυνσης των ουσιών αυτών, διαμέσου της συνεργασίας της με τα διάφορα χυμικά και κυτταρικά συστήματα του αίματος.

Έτσι τα μόρια της CRP, όπως και τα αντισώματα, έχουν την ικανότητα της αναγνώρισης και της αποτελεσματικής παρέμβασης στη θέση της βλάβης. Ειδικότερα, μετά την σύνδεσή της CRP με μια από τις παραπάνω ενώσεις στην περιοχή της βλάβης, η δράση της στη συνέχεια επικεντρώνεται σε τρεις κατευθύνσεις<sup>6,16</sup>:

- Στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος διαμέσου της κλασικής οδού και την εναπόθεση τμημάτων του (C3 και C4) πάνω στη CRP και στις συνδεδεμένες με αυτήν ουσίες (π.χ. φωσφοχολίνη), δηλαδή με τον ίδιο τρόπο, όπως με τα ανοσοσυμπλέγματα.
- Στην επιτάχυνση — με την παρουσία και του συμπληρώματος — της διαδικασίας φαγοκυττάρωσης. Έτσι βρέθηκε ότι η CRP συνδέεται με τα πολυμορφοπύρηνα<sup>17</sup> και τα μονοπύρηνα<sup>18</sup> του αίματος, των οποίων τη δράση ενεργοποιεί και ενισχύει στην κυκλοφορία, αλλά κυρίως στην περιοχή της βλάβης. Ακόμη σε μελέτες *in vivo* διαπιστώθηκε ότι η CRP συγκεντρώνεται μόνο σε εστίες νέκρωσης ή σε φλεγμονώδεις περιοχές, αλλά όχι στους πέριξ υγιείς ιστούς<sup>19</sup>.



- Στη διαδικασία συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Έτσι βρέθηκε ότι η CRP ευνοεί τη δράση του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, ενώ διαδραματίζει και κάποιο ρόλο στην κυτταροτοξικότητα που προκαλείται διαμέσου αυτών<sup>20</sup>.

Συμπερασματικά, η πληθώρα των παρατηρήσεων οδηγεί στη διαπίστωση ότι η CRP είναι μάλλον απίθανο να έχει μια μόνο δράση και ότι αντίθετα ενεργεί διαμέσου ενός ευρέως φάσματος φυσιολογικών λειτουργιών και ρόλων, ως απάντηση σε οποιαδήποτε ιστική βλάβη ή φλεγμονή. Έτσι ο ρόλος της CRP συνίσταται καταρχήν στην αναγνώριση, αλλά και στη σύνδεσή της με τους ποικίλους βλαπτικούς παράγοντες (ενδογενείς ή εξωγενείς). Στη συνέχεια συμμετέχει στην ενεργοποίηση της φαγοκυττάρωσης, της συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων, καθώς και στη δραστηριοποίηση του συστήματος συμπληρώματος. Τελικά, η συνολική βιολογική δράση της CRP αποσκοπεί στον επηρεασμό της φλεγμονώδους διαδικασίας, αλλά και άλλων αμυντικών μηχανισμών και συνεπώς συμβάλλει στην αποκατάσταση της ιστικής βλάβης, η οποία προκλήθηκε από οποιαδήποτε αιτία.

### 3. Η CRP ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Η πρώτη σχετική και μακράς διάρκειας μελέτη είναι αυτή που έγινε στα πλαίσια της Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Στην προοπτική αυτή μελέτη διερευνήθηκε η τυχόν σύνδεση της αρχικής CRP του πλάσματος προς τον κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου (EM) ή καρδιακού θανάτου σε άνδρες απολύτως υγιείς, αλλά υψηλού καρδιακού κινδύνου, από την άποψη ότι είχαν ταυτόχρονα πολλούς παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, που ήταν 6-7 έτη για τυχόν εμφάνιση EM και περισσότερα από 17 έτη για καρδιακό θάνατο, 98 άτομα εμφάνισαν EM και 148 στεφανιαίο θάνατο (σε συσχέτιση με 491 «μάρτυρες» της μελέτης). Η μελέτη αυτή έδειξε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της CRP και της μετέπειτα εμφάνισης στεφανιαίου θανάτου ( $p \leq 0,01$ ), όχι όμως ανάλογη και για το EM. Η σχέση αυτή ήταν ακόμη ισχυρότερη στην ομάδα των καπνιστών, στους οποίους ο κίνδυνος καρδιακού θανάτου ήταν πάνω από τετραπλάσιος (4,3) στα άτομα με CRP που βρισκόταν στο ανώτερο τεταρτημόριο της κλίμακας CRP, σε σχέση προς τα άτομα με CRP στο κατώτερο τεταρτημόριο αυτής. Οι συγγραφείς κα-

τέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη CRP αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη μελλοντικής εμφάνισης στεφανιαίου θανάτου στα άτομα υψηλού κινδύνου για στεφανιαία νόσο και μάλιστα καπνιστές<sup>21</sup>. Η αδυναμία της μελέτης αυτής οφείλεται στο γεγονός ότι δεν είναι βέβαιο εάν τα ευρήματα αυτά ήταν τυχαία ή αποτέλεσμα αλληλοεπιδράσεων των (συνυπαρχόντων) παραγόντων κινδύνου (π.χ. της υπερχοληστεριναιμίας και του καπνίσματος), αφού είναι γνωστό ότι η συγκέντρωση της CRP αυξάνει ως απάντηση μιας οξείας ισχαιμίας και είναι σε ευθεία σύνδεση με το κάπνισμα.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζει μια μεταγενέστερη μελέτη, η Physicians Health Study, η οποία δίνει κατά κάποιο τρόπο και απάντηση στις παραπάνω επιφυλάξεις, σχετικά με την ερμηνεία των ευρημάτων της μελέτης MRFIT. Στην προοπτική, τυχαίοποιημένη, διπλή, τυφλή αυτή μελέτη, που έγινε σε απολύτως υγιείς άνδρες και διήρκεσε 8 έτη, μετρήθηκαν και συγκρίθηκαν οι τιμές της CRP (κατά την έναρξη της μελέτης) σε 543 άτομα (μέσης ηλικίας  $59 \pm 9,1$ ) που παρουσίασαν EM ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (AEE) ή φλεβοθρόμβωση και σε άλλα 543 άτομα (μέσης ηλικίας  $59 \pm 9,2$ ) που δεν εμφάνισαν καμιά από τις παραπάνω αγγειακές παθήσεις. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι οι μέσες τιμές της CRP ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στα άτομα που εμφάνισαν EM (1,51 mg/L) ή AEE (1,38 mg/dL), όχι όμως και φλεβοθρόμβωση (1,26 mg/L), συγκριτικά προς την τιμή της CRP των ατόμων που δεν εμφάνισαν καμιά αγγειακή πάθηση (1,13 mg/L). Γενικά βρέθηκε ότι τα άτομα με CRP στο ανώτερο τεταρτημόριο της κλίμακας τιμών της CRP είχαν τριπλάσιο κίνδυνο για μελλοντική εμφάνιση EM (σχετικός κίνδυνος 2,9) και διπλάσιο κίνδυνο για AEE (σχετικός κίνδυνος 1,9), συγκριτικά με τα άτομα με CRP που βρίσκονταν στο κατώτερο τεταρτημόριο της κλίμακας. Ακόμη τα ευρήματα αυτά ήταν σταθερά σε όλη την οκταετή διάρκεια της μελέτης, ενώ ήταν και ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι άλλων παραγόντων κινδύνου (όπως ολικής και HDL χοληστερίνης, τριγλυκεριδίων, Lp(a), ινωδογόνου, καπνίσματος κλπ.). Τέλος οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μέτρηση της CRP αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα μελλοντικής εμφάνισης EM ή AEE και συνεπώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα υγιή, τα οποία επιπλέον δεν έχουν κανένα ή λίγους μόνο από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου<sup>22,23</sup>.

Σε άλλη μελέτη, που έγινε στα πλαίσια της Women's Health Study (WHS) συγκρίθηκαν οι τιμές της CRP (που προσδιορίστηκαν κατά την έναρξη της μελέτης) 122 γυναικών που εμφάνισαν ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο στη διάρκεια των 3 ετών παρακολούθησης, προς τις τιμές 244 άλλων γυναικών της μελέτης, ίδιας ηλικίας και παρόμοιων λοιπών χαρακτηριστικών, που δεν εμφάνισαν κανένα καρδιαγγειακό επεισόδιο (μάρτυρες) κατά την ίδια περίοδο παρακολούθησης. Η WHS αφορούσε 39876 μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υγιείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΕΜ, ΑΕΕ, ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου. Στη μελέτη αυτή γενικά βρέθηκε ότι η μέση τιμή της CRP ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις 122 γυναίκες με καρδιαγγειακό επεισόδιο, σε σχέση προς την αντίστοιχη μέση τιμή CRP των 244 γυναικών χωρίς επεισόδιο ( $p < 0.001$ ). Ακόμη διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος ενός μελλοντικού καρδιαγγειακού επεισοδίου αύξανε σημαντικά στα άτομα με τις μεγαλύτερες τιμές CRP. Έτσι, ειδικότερα οι γυναίκες που είχαν CRP στο ανώτερο τεταρτημόριο της κλίμακας τιμών της CRP, παρουσίασαν επταπλάσιο κίνδυνο μελλοντικής εμφάνισης γενικά ενός οποιουδήποτε επεισοδίου ή πενταπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ειδικά ΕΜ ή ΑΕΕ, πάντοτε συγκριτικά προς τις γυναίκες με CRP στο κατώτερο τεταρτημόριο της κλίμακας. Οι συγγραφείς αυτοί κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι στις γυναίκες, όπως και στους άνδρες, η CRP του πλάσματος αποτελεί έναν ισχυρό και ανεξάρτητο (από τους άλλους γνωστούς) παράγοντα κινδύνου μελλοντικής εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου<sup>24</sup>. Τονίζεται ότι τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε άλλες σχετικές μελέτες, όπως στη μελέτη MONICA-Augsburg Cohort (που έγινε σε υγιείς άνδρες μέσης ηλικίας)<sup>25</sup>, στην Cardiovascular Health Study (CHS)<sup>26</sup> και στη Rural Health Promotion Project (που έγινε σε υγιή ηλικιωμένα άτομα και των δύο φύλων)<sup>27</sup>.

Υποστηρίζεται ακόμη ότι ο προσδιορισμός της CRP ενισχύει την προγνωστική αξία και του παράγοντα κινδύνου ολική ή/και HDL χοληστερόλη, γεγονός που πιθανολογεί ότι ο δείκτης αυτός της φλεγμονής μπορεί να έχει κλινική χρησιμότητα τόσο στην πρωτοπαθή, όσο και στη δευτεροπαθή πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων<sup>28</sup>. Τέλος σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη επίπεδα CRP > 0,28 mg/dl συσχετίζονται με διπλάσιο κίνδυνο καρδιακού θανάτου σε σύγκριση με άτομα του ίδιου φύλου, της αυτής ηλικίας και παρόμοιων επιπέδων γλυκόζης.

#### 4. Η CRP ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Γενικά οι μελέτες στις οποίες αναζητήθηκε τυχόν σύνδεση των μεταβολών της CRP του ορού σε ασθενείς με παθήσεις των στεφανιαίων, ως προς την εξέλιξη και πρόγνωση τους είναι ελάχιστες. Οι κυριότερες από αυτές στις επιμέρους παθήσεις των στεφανιαίων είναι οι ακόλουθες:

##### 4.1. Σταθερή στηθάγχη ή στηθάγχη προσπάθειας

Στη μελέτη ECAT (European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities) Angina Pectoris Study<sup>29</sup>, περίπου 3000 άτομα με σταθερή στηθάγχη παρακολούθηθηκαν για δύο έτη, για τυχόν ανάπτυξη οξέων στεφανιαίων επεισοδίων σε σχέση με την αρχική CRP του πλάσματος (αλλά και άλλων παραγόντων). Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της CRP και της μετέπειτα εμφάνισης καρδιακών επεισοδίων. Τονίζεται ότι στη μελέτη αυτή οι τιμές CRP τόσο των ατόμων που εμφάνισαν καρδιακά επεισόδια, όσο και των υγιών κυμαίνονταν μέσα στα φυσιολογικά όρια. Συγκριτικά όμως οι τιμές αυτές στους μεν πρώτους βρισκόνταν στο ανώτερο πεμπτημόριο της κλίμακας CRP, στους δε άλλους στο κατώτερο. Πάντως η μελέτη αυτή είχε το μειονέκτημα ότι οι αρχικές μετρήσεις της CRP τεχνικά δεν ήταν ακριβείς, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατός ο προσδιορισμός αυτής στο 30% των δειγμάτων αίματος.

Σε άλλη μεταγενέστερη μελέτη, που αφορούσε πάλι σε άτομα της μελέτης ECAT, προσδιορίστηκαν μόνο οι πρωτείνες οξείας φάσης CRP και SAA (=Serum Amyloid A protein), αλλά με τεχνική υψηλής ευαισθησίας, οι δε τιμές αυτών συσχετίστηκαν προς μια τυχόν μελλοντική εμφάνιση στεφανιαίων επεισοδίων. Ειδικότερα 2121 άτομα με συμπτώματα στηθάγχης (1030 με ασταθή, 743 με σταθερή και 348 με άτυπο προκάρδιο πόνο στην ανάπαυση) και στεφανιογραφικό έλεγχο παρακολούθηθηκαν για δύο έτη, στη διάρκεια των οποίων 75 ασθενείς (41 με ασταθή, 29 με σταθερή στηθάγχη και 5 με άτυπα συμπτώματα στηθάγχης) εμφάνισαν νέο οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Στη μελέτη αυτή καταρχήν βρέθηκε μια ελαφρά αύξηση της CRP σε όλα τα άτομα με στηθάγχη. Ακόμη διαπιστώθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των αρχικών επιπέδων της CRP (αλλά όχι και της SAA) και της μετέπειτα εμφάνισης στεφανιαίων επεισοδίων (ΕΜ ή αιφνίδιος καρδιακός θάνατος), αφού ο σχε-

τικός κίνδυνος ήταν διπλάσιος στους ασθενείς με τιμές CRP που ήταν στο ανώτερο πεμπτημόριο της κλίμακας, σε σχέση με όλους τους άλλους ασθενείς που η CRP βρισκόνταν στα υπόλοιπα τέσσερα πεμπτημόρια της κλίμακας, ενώ ειδικά στους ασθενείς με τιμές CRP >3,6 mg/dl εμφανίστηκε το 30% των καρδιακών επεισοδίων<sup>30</sup>.

#### 4.2. Έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST

Ως γνωστόν σε μια αντίδραση οξείας φάσης (ΑΟΦ) μεταξύ των πρωτεϊνών οξείας φάσης που αυξάνουν είναι και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Το EM, διαμέσου της νέκρωσης ιστού που προκαλεί, ενεργοποιεί μια ΑΟΦ και συνεπώς πρέπει να προκαλεί αύξηση και της πρωτεΐνης αυτής<sup>31</sup>. Στο πλαίσιο αυτό, ήδη από αρκετά χρόνια, διερευνήθηκαν οι τυχόν μεταβολές της CRP (αλλά και άλλων σχετικών πρωτεϊνών) στην πάθηση αυτή. Έτσι σε διάφορες μελέτες παλαιότερες<sup>32,33</sup> και σχετικά πρόσφατες<sup>34</sup> διαπιστώθηκε ότι πραγματικά η CRP αυξάνει στο EM. Ειδικότερα βρέθηκε ότι η αύξηση αυτή στο EM αρχίζει περίπου 12 ώρες από την έναρξη της νόσου, είναι προοδευτική και φθάνει στο μέγιστο στις 50 περίπου ώρες. Στη συνέχεια η CRP αρχίζει να υποχωρεί, πάλι προοδευτικά, από την έβδομη μέρα της νόσου<sup>34,35</sup>.

Οι παραπάνω μεταβολές της CRP που έπονται των αντίστοιχων μεταβολών της CK-MB και παραμένουν και μετά την υποχώρηση της τελευταίας, παρατηρούνται σε EM με ομαλή διαδρομή, χωρίς επιπλοκές, στα οποία επιπλέον διαπιστώθηκε σύνδεση-συσχέτιση του ύψους της αύξησης αυτής προς το μέγεθος των εμφραγμάτων<sup>35</sup>. Αντίθετα στα EM με επιπλοκές, η CRP εξακολουθεί να παραμένει αυξημένη και είναι ενδεικτική της βαρύτητας της κατάστασης και της χειρότερης πρόγνωσης τους<sup>35</sup>. Τέλος, στις πρώτες σχετικές μελέτες (της ομάδας του Pietila) διαπιστώθηκε ότι η CRP αυξάνει σε ορισμένους μόνο ασθενείς με μη διατοχωματικό (non-Q) EM, ενώ γενικά η αύξηση αυτή είναι σαφώς μικρότερη της CRP των διατοχωματικών EM<sup>36,37</sup>.

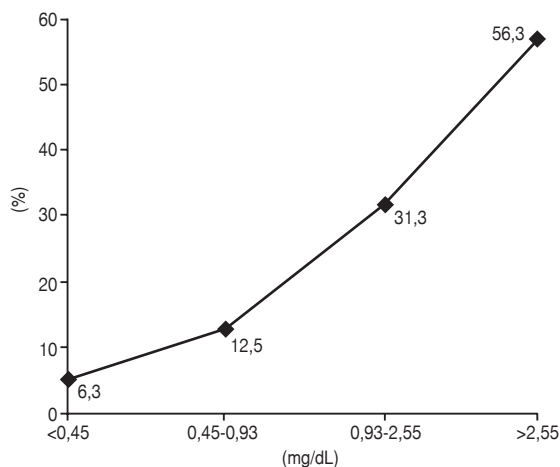
Αντίθετα, με την εφαρμογή της θρομβολυτικής θεραπείας στο EM, οι μεταβολές της CRP στο πλάσμα διαφέρουν, ενώ διαφορετική είναι και η προγνωστική σημασία των μεταβολών αυτής. Ειδικότερα στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επιτυχή θρομβολυτική θεραπεία, μέσα σε 3 ώρες από την έναρξη του EM, η αύξηση της CRP συνήθως

φτάνει μόνο στο 20% της τιμής CRP των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε θρομβόλυση, ενώ επιπλέον οι μεταβολές της CRP δε συσχετίζονται με το μέγεθος του EM<sup>38</sup>. Ακόμη, στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θρομβόλυση μέσα σε 6 ώρες από την έναρξη του EM, σχετικά μεγαλύτερες τιμές της CRP βρέθηκαν μόνο στο 32% των ασθενών, ενώ διαπιστώθηκε και καλύτερη συσχέτιση αυτής με την εμφάνιση επιπλοκών (καρδιακή ανεπάρκεια και ενδονοσοκομειακή θνητότητα), παρά με το μέγεθος του EM<sup>39</sup>. Γενικά πάντως οι μεγαλύτερες τιμές CRP στο EM (μετά την διόρθωσή τους και με βάση το μέγεθος του εμφράγματος) διαπιστώθηκαν στους ασθενείς, στους οποίους η υπεύθυνη για το έμφραγμα του μυοκαρδίου αρτηρία παρέμεινε αποφραγμένη και μετά τη θρομβόλυση, ενώ αντίθετα στους ασθενείς με επιτυχή θρομβόλυση και καλή επαναιμάτωση (διάνοιξη του αγγείου), οι τιμές της CRP ήταν μικρές και συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρούνται σε ασθενείς με μη διατοχωματικό (non-Q) έμφραγμα του μυοκαρδίου<sup>40</sup>.

Η πιο αξιόλογη μελέτη που συνέδεσε τις μεταβολές της CRP προς την πρόγνωση του EM είναι αυτή του Pietila και συν.<sup>41</sup> Στη μελέτη αυτή σε 188 ασθενείς με EM που υποβλήθηκαν σε θρομβολυτική θεραπεία με στρεπτοκινάση (124 άτομα) ή t-PA (64 άτομα), μετρήθηκαν επί 7 μέρες (από την έναρξη του EM) οι τιμές της CRP και συσχετίστηκαν οι μεγαλύτερες μεταβολές αυτής προς την ολική θνητότητα και τις επιμέρους αιτίες θανάτου (νέο EM, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αιφνίδιος καρδιακός θάνατος), τόσο στο σύνολο των 2 ετών παρακολούθησης, όσο και σε επιμέρους μικρότερες χρονικές περιόδους (δηλαδή σε 3, 3-6, 6-12 και 12-24 μήνες). Στη μελέτη αυτή συνολικά συνέβησαν 28 θάνατοι, από τους οποίους οι 17 στους πρώτους 6 μήνες (14+3 αντίστοιχα) και 11 (6+5 αντίστοιχα) την υπόλοιπη περίοδο. Τελικά διαπιστώθηκε ότι η μέγιστη τιμή της CRP – που μετρήθηκε μεταξύ 2<sup>ης</sup> και 4<sup>ης</sup> μέρας από την έναρξη του εμφράγματος – των ατόμων που πέθαναν ήταν σημαντικά μεγαλύτερη της αντίστοιχης CRP των ατόμων που επέζησαν, αλλά μόνο κατά τους πρώτους 3-6 μήνες της παρακολούθησης (166 και 136 mg/dl αντίστοιχα). Ακόμη και σε σχέση προς τις επιμέρους αιτίες θανάτου, οι τιμές της CRP ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στα άτομα που πέθαναν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (226 mg/dl) και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (167 mg/dl). Οι συγγραφείς αυτοί κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη CRP μπορεί να αποτελεί προγνω-

στικό δείκτη εξέλιξης για τους ασθενείς με EM που υποβάλλονται σε θρομβολυτική θεραπεία, αλλά μόνο για τους 6 πρώτους μήνες της νόσου.

Ακόμη, ο Anzai και συν.<sup>42</sup> μελέτησαν 220 ασθενείς με οξύ διατοχωματικό EM και συσχέτισαν τα επίπεδα της CRP προς την εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών, όπως ρήξη μυοκαρδίου εντός του νοσοκομείου ή εμφάνιση ανευρύσματος αριστεράς κοιλίας ή καρδιακού θανάτου σε διάστημα ενός έτους παρακολούθησης. Οι συγγραφείς αυτοί διαπίστωσαν ότι η μέγιστη τιμή της CRP (ειδικότερα CRP > 20 mg/dl) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα άτομα που παρουσίασαν τις προαναφερθείσες σοβαρές επιπλοκές και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η CRP μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης εξέλιξης των ασθενών με EM. Τέλος, ο Tommasi και συν. (1999)<sup>43</sup> παρακολούθησαν για ένα έτος 64 ασθενείς με ανεπίπλεκτο EM, οι οποίοι καθορίστηκαν ως οι ασθενείς χωρίς υπολειπόμενη ισχαιμία στη δοκιμασία κοπώσεως (που διενεργήθηκε κατά την έξοδο από το νοσοκομείο) και με φυσιολογική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας (κλάσμα εξωθήσεως > 50%). Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς που παρουσίασαν στη συνέχεια επιπλοκές στο ένα έτος (θάνατος, επανεμφάνιση στηθάγχης ή νέο EM) είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές CRP (3,61 ± 2,83 mg/dl έναντι 1,48 ± 2,07 mg/dl). Ακόμη, όταν οι ασθενείς κατανεμούνταν με βάση τα επίπεδα της CRP σε τεταρτημόρια (< 0,45, μεταξύ 0,45 και 0,93, μεταξύ 0,93 και 2,55 και > 2,55 mg/dl), τότε η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών τους ήταν 6%, 12%, 31% και 56% αντίστοιχα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συ-



**Εικ. 2.** Ποσοστό ασθενών με καρδιακό συμβάν στο ένα έτος σε συνάρτηση με τα επίπεδα της CRP (τεταρτημόρια CRP) σε ασθενείς με ανεπίπλεκτο OEM.

μπέρασμα ότι και στο ανεπίπλεκτο EM η CRP μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης μελλοντικής εμφάνισης ή μη επιπλοκών, τουλάχιστον για διάρκεια ενός έτους (Εικ. 2).

#### 4.3. Ασταθής στηθάγχη (ΑΣ) και OEM χωρίς ανάσπαση του ST

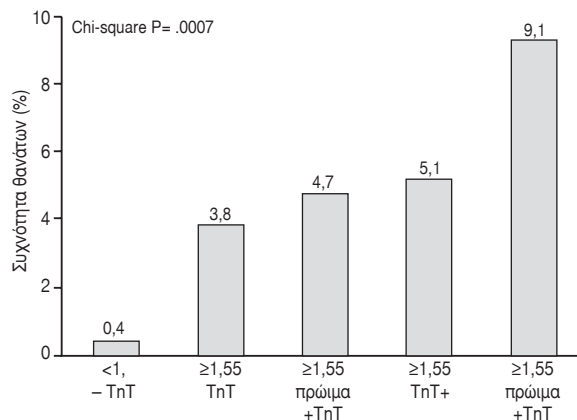
Στις πρώτες εργασίες που μελέτησαν τη CRP σε άτομα με ασταθή στηθάγχη βρέθηκε ότι η CRP αυξάνεται σημαντικά στην πάθηση αυτή<sup>44,45</sup>. Όμως στις μελέτες αυτές δεν είχε πλήρως αποκλειστεί η τυχόν ύπαρξη υποκείμενης μυοκαρδιακής νέκρωσης, η οποία ως γνωστόν ενεργοποιεί μια ΑΟΦ που οδηγεί σε αύξηση της πρωτεΐνης οξειάς φάσης CRP. Σε μεταγενέστερη μελέτη που έγινε σε 31 ασθενείς με βαριά ασταθή στηθάγχη, όχι μόνο βρέθηκε αύξηση της CRP, αλλά επιπλέον διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση της μεταβολής της προς μια αυξημένη συχνότητα επεισοδίων υποτροπιάζουσας στηθάγχης ή ισχαιμικών επεισοδίων (όπως αυτά καταγράφηκαν στο 24ωρο Holter monitor). Οι συγγραφείς της μελέτης αυτής, αφού καταρχήν υποστηρίζουν ότι η αύξηση της CRP δεν οφείλεται σε υποκείμενη νέκρωση μυοκαρδιακών κυττάρων, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι στην ΑΣ αύξηση της CRP συνήθως πάνω από 3 mg/dl υποδηλώνει βαριά πρόγνωση, ακόμη και επί απουσίας άλλης καρδιακής βλάβης<sup>46</sup>.

Στη μελέτη European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities (ECAT) Angina Pectoris Study, 965 ασθενείς με ασταθή στεφανιαία νόσο, από τους οποίους 589 με ασταθή στηθάγχη (και οι υπόλοιποι με non-Q EM), παρακολούθηθηκαν για 5 μήνες και συσχετίστηκε η εξέλιξη αυτών (βασικά ως προς την εμφάνιση αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, EM ή/και τα δύο μαζί) προς την αρχική CRP του πλάσματος (αλλά και άλλων παραγόντων, όπως του ινωδογόνου). Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι γενικά η μέση τιμή της CRP ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που πέθαναν (42 συνολικά), συγκριτικά προς τη CRP των ασθενών που επέζησαν (15 mg/dl και 5 mg/dl αντίστοιχα). Αντίθετα κατά τη σύγκριση συνολικά των ασθενών που παρουσίασαν συμβάματα (καρδιακό θάνατο ή/και EM) προς αυτούς που επέζησαν, η μέση τιμή της CRP εμφάνισε μεν στους πρώτους μια τάση αύξησης, αλλά η διαφορά στις δύο ομάδες ήταν σχετικά μικρή και στατιστικά μη σημαντική (7,5 mg/dl και 5,0 mg/dl αντίστοιχα). Ακόμη, κατά την ταξινόμηση των ασθενών σε τρεις ομάδες (CRP

<2, 2-10 και >10 mg/l) διαπιστώθηκε αυξημένη πιθανότητα θανάτου που συνδεόταν με την αύξηση της CRP (2,2%, 3,6% και 7,5% αντίστοιχα), αλλά δε διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στις τρεις ομάδες ως προς τα συνολικά συμβαματα (11,8%, 14,9% και 16,3%). Οι συγγραφείς αυτοί κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, τουλάχιστον για τους 5 μήνες παρακολούθησης των ασθενών, η αυξημένη CRP συνδέεται με αυξημένη θνητότητα, όχι όμως και με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης EM<sup>47</sup>.

Σε μια άλλη μελέτη του Haverkate και συν.<sup>30</sup> σε 2121 ασθενείς με στηθάγχη (1030 με ασταθή, 743 με σταθερή και 348 με άτυπο πόνο στην άπαιση) παρακολούθηθηκε για δύο έτη η εξέλιξη τους και αυτή συσχετίστηκε προς την αρχική τιμή της CRP (αλλά και του SAA). Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε γενικά μια μικρή σχετικά αύξηση της CRP, η οποία καταρχήν δε διέφερε στους ασθενείς με ασταθή ή σταθερή στηθάγχη. Η αύξηση όμως αυτή συνδέονταν με αυξημένο κίνδυνο (μελλοντικής) εμφάνισης EM ή αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Ακόμη στη μελέτη FRISC (Fragmin during instability in Coronary Artery Disease)<sup>47</sup> μελετήθηκαν 965 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή non Q EM, που έλαβαν μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη και παρακολούθηθηκαν για 5 μήνες. Σε μια μετανάλυση της μελέτης αυτής διαπιστώθηκε ότι η CRP ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα άτομα που παρουσίασαν καρδιακό θάνατο στο διάστημα των 5 μηνών, αλλά δεν μπορούσε η CRP να συσχετισθεί με τη εμφάνιση EM. Πάντως, όταν τα επίπεδα της CRP χωρίστηκαν αυθαίρετα σε <2, 2-10, >10 mg/dl τότε η συχνότητα θανάτων ήταν 2,2%, 3,6% και 7,3% αντίστοιχα.

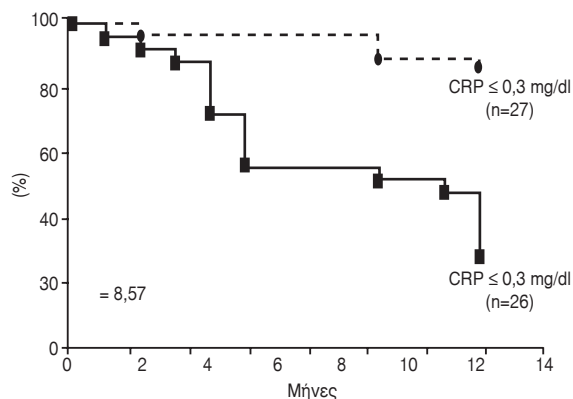
Στη μελέτη TIMI IIA (θρομβόλυση στο OEM)<sup>48</sup> παρακολούθηθηκαν άτομα με ασταθή στηθάγχη ή non Q EM και διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα θανάτων στις πρώτες 14 ημέρες ήταν 5,6% στους ασθενείς με αυξημένη CRP (>1,55 mg/dl) και μόλις 0,3% στους ασθενείς με μη αυξημένη CRP (Εικ. 3). Η μελέτη αυτή έχει ιδιαίτερη αξία διότι διαπιστώθηκε ότι ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογική τροπονίνη T, οι οποίοι είχαν συνολική θνησιμότητα 1,5%, η τιμή της CRP ήταν ικανή να διαχωρίσει τους ασθενείς σε ομάδα υψηλού και χαμηλού κινδύνου, αφού οι ασθενείς με αυξημένη CRP (>1,55 mg/dl) είχαν θνητότητα 5,8% ενώ οι υπόλοιποι 0,4%. Έτσι, όταν ένας δείκτης φλεγμονής συνδυάζεται με ένα δείκτη νέκρωσης, τότε η θνησιμότητα κυμαίνεται από 0,4% στους ασθενείς με αρνητικούς και τους δύο δείκτες, σε 4,7% στους



**Εικ. 3.** Συχνότητα θανάτων στις 14 πρώτες μέρες σε άτομα με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο σε συνάρτηση με τα επίπεδα της CRP και της τροπονίνης T (Tn T θετική+, αρνητική-).

ασθενείς με ένα θετικό δείκτη και 9,1% στους ασθενείς με θετικούς και τους δύο δείκτες. Πρόσφατα ο Heeschen και συν.<sup>49</sup> μελέτησαν τους ασθενείς της μελέτης CAPTURE που έλαβε placebo (και όχι αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης ΠΙΒ/ΠΙΑ). Ειδικότερα μελετήθηκαν ασθενείς με ασταθή στηθάγχη που δε ανταποκρίθηκαν θετικά στη συνήθη φαρμακευτική αγωγή, γιατί και υποβλήθηκαν σε επείγοντα στεφανιογραφικό έλεγχο και στη συνέχεια σε επανααίματωση, ενώ παρακολούθηθηκαν για 6 μήνες. Οι ερευνητές αυτοί διαπίστωσαν ότι σε αντίθεση με την τροπονίνη T, η CRP παρότι ήταν αυξημένη (>1 mg/dl στο 41% των ασθενών) δε συσχετιζονταν με την ενδονοσοκομειακή πρόγνωση (εμφάνιση EM ή θάνατος). Αντίθετα η CRP, αλλά όχι η τροπονίνη T, συσχετιζονταν σαφώς με την εξωνοσοκομειακή πρόγνωση από τον πρώτο ως και τους 6 μήνες.

Ο Biasucci και συν.<sup>50</sup> μελέτησαν σε 53 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη τα επίπεδα της CRP κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο και την τυχόν προγνωστική σημασία αυτών. Ειδικότερα διαπιστώθηκε ότι το 49% των ασθενών είχαν αυξημένη CRP (>0,3 mg/dl) και από αυτούς το 69% εμφάνισε νέο επεισόδιο στο πρώτο έτος παρακολούθησης (νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη ή νέο EM), ενώ μόλις το 15% των ασθενών που είχαν φυσιολογική CRP (<0,3 mg/dl) είχαν νέο επεισόδιο στο ίδιο χρονικό διάστημα. Ακόμη σε επίπεδα CRP <2,5, 2,5-8,6, >8,7 mg/dl η συχνότητα εμφάνισης νέου επεισοδίου ήταν 13%, 42% και 67% αντίστοιχα. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι σε άτομα με ασταθή στηθάγχη ο κίνδυνος νέου στεφανιαίου επεισοδίου (EM, ή ασταθή στηθάγχη), στο ένα έτος συσχε-



**Εικ. 4.** Ποσοστό ασθενών (%) χωρίς νέο καρδιακό συμβάν στο ένα έτος, σε συνάρτηση με τα επίπεδα της CRP κατά την έξοδο από το νοσοκομείο.

τίζεται σημαντικά με τα επίπεδα της CRP που μετρήθηκαν κατά τη έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο (Εικ. 4). Τέλος, στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν οι Ferreiros και συν.<sup>51</sup>, οι οποίοι μελέτησαν 194 ασθενείς με ασταθή στηθάγχη. Ειδικότερα διαπίστωσαν ότι, ενώ η αυξημένη CRP (>1,5 mg/dl) κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο δε συσχετίζεται με την ενδονοσοκομειακή πρόγνωση, αντίθετα η αυξημένη CRP (>1,5 mg/dl) κατά την έξοδο τους από το νοσοκομείο συσχετίζεται σημαντικά με την πρόγνωσή τους, τουλάχιστον στους πρώτους 3 μήνες (εμφάνιση νέου ΕΜ, ασταθής στηθάγχη ή καρδιακός θάνατος).

### 5. Η CRP ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΣΤΗΝ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗ ΤΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ

Η αγγειοπλαστική των στεφανιαίων (ΑΠΣ) συνοδεύεται αρχικά από υψηλού βαθμού επιτυχία (ως και 90%)<sup>52</sup>, αλλά στη συνέχεια το βασικό πρόβλημά της είναι η επαναστένωση του αγγείου. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της επαναστένωσης του αγγείου δεν έχει διευκρινιστεί. Πάντως πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι στην αγγειοπλαστική παρατηρείται έντονη δραστηριότητα των λευκοκυττάρων (και των αιμοπεταλίων), τόσο τοπικά (από ευρήματα στο αίμα του στεφανιαίου κόλπου)<sup>53,54</sup>, όσο και γενικευμένα (από ευρήματα στο αίμα της περιφερικής κυκλοφορίας)<sup>55</sup>, ενώ βρέθηκε ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτήν την υψηλού βαθμού κυτταρική δραστηριότητα είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς (ή υψηλού κινδύνου) για επαναστένωση του αγγείου και για άλλα καρδιακά επεισόδια<sup>54,55</sup>. Ακόμη, καθώς η σύνθεση της πρωτεΐνης οξείας φάσης CRP ενεργοποιείται διαμέσου κυτταροκινών που παράγονται από δραστηρι-

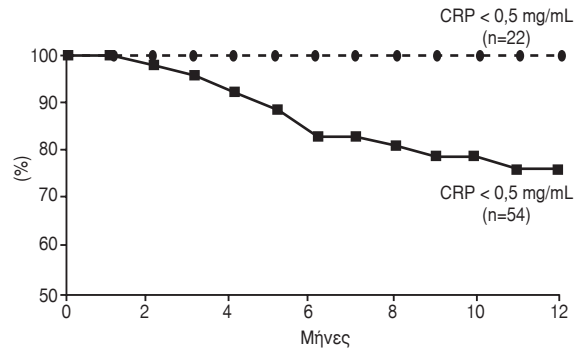
οποιημένα πολυμορφοπύρηνα και μακροφάγα (όπως αυτά της περιοχής βλάβης της αθηροσκληρωτικής πλάκας), είναι καταρχήν λογικό να αναμένεται ότι η συγκέντρωση αυτής στο πλάσμα μπορεί να αποτελεί έναν ακριβή και αντικειμενικό δείκτη διέγερσης των λευκοκυττάρων και γενικά μιας φλεγμονώδους δραστηριότητας<sup>55</sup>.

Στα πλαίσια αυτά μελετήθηκαν οι τυχόν μεταβολές της CRP του πλάσματος κατά την αγγειοπλαστική των στεφανιαίων, ενώ διερευνήθηκε και το ενδεχόμενο σύνδεσης της CRP προς μια μελλοντική επαναστένωση ή μη του αγγείου. Έτσι στη πρώτη σχετική μελέτη του Azar και συν.<sup>56</sup> μετρήθηκαν οι μεταβολές της CRP σε 42 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική (σε 15 από αυτούς τοποθετήθηκε και stent) και σε 20 άτομα που υποβλήθηκαν σε απλή στεφανιογραφία (μάρτυρες). Η CRP προσδιορίστηκε πριν, και 48 ώρες μετά την αγγειοπλαστική. Η μέση τιμή της CRP παρουσίασε σημαντική αύξηση μετά την αγγειοπλαστική (από  $4,4 \pm 3,5$  σε  $27 \pm 22$  mg/dl,  $p < 0,001$ ), αλλά όχι μετά την απλή στεφανιογραφία (από  $6,4 \pm 7,8$  σε  $9,0 \pm 6,0$  mg/dl). Μετά από αυθαίρετο διαχωρισμό των ασθενών με βάση τη CRP αυτών στις 48 ώρες, εάν δηλαδή ήταν πάνω ή κάτω από 6,0 mg/dl, διαπιστώθηκε ότι σε 2 από τους 5 ασθενείς με CRP >6,0 mg/dl χρειάστηκε νέα αγγειοπλαστική στους 6 μήνες, ενώ μόνο σε 1 από τους 37 με τιμή CRP <6,0 mg/dl. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αγγειοπλαστική ενεργοποιεί γενικευμένη φλεγμονώδη διεργασία, που δεν έχει καμιά σχέση με την διαδικασία του καθετηριασμού (ούτε και με νέκρωση μυοκαρδιακών κυττάρων) και η οποία οδηγεί σε αύξηση της CRP. Η τελευταία, όταν είναι μεγάλη, αποτελεί δυσμενή προγνωστικό δείκτη επαναστένωσης του αγγείου, τουλάχιστον στους πρώτους 6 μήνες.

Σε άλλη εργασία του Liuzzo και συν.<sup>57</sup> μελετήθηκαν οι μεταβολές της CRP (αλλά και του SAA και της IL-6) σε 86 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική ενός αγγείου, από τους οποίους οι 30 έπασχαν από σταθερή και οι 56 από ασταθή στηθάγχη. Οι ίδιες παράμετροι μελετήθηκαν και σε 27 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε απλή στεφανιογραφία, από τους οποίους οι 12 έπασχαν από σταθερή και οι 15 από ασταθή στηθάγχη. Οι προσδιορισμοί της CRP (και του SAA και IL-6) γίνονταν πριν από την αγγειοπλαστική ή τη στεφανιογραφία, καθώς και σε 6, 24, 48 και 72 ώρες μετά από αυτή. Στην ομάδα της αγγειοπλαστικής και πριν την έναρξή της, η CRP ήταν φυσιολογική στο

87% των ασθενών με σταθερή στηθάγχη και μόνο στο 29% των ασθενών με ασταθή στηθάγχη. Ακόμη στην ομάδα αυτή η μέση τιμή της CRP δεν παρουσίασε καμιά αύξηση σε όλη της περίοδο παρακολούθησης, τόσο στα άτομα με σταθερή στηθάγχη (0,23-0,26 mg/dl), όσο και στα άτομα με ασταθή, που όμως είχαν φυσιολογική αρχική τιμή (0,23-0,26 mg/dl). Αντίθετα η CRP παρουσίασε αύξηση στα άτομα με ασταθή στηθάγχη που είχαν αυξημένη αρχική τιμή CRP (0,90-2,26 mg/dl), η οποία μεγιστοποιήθηκε στις 24 ώρες (2,26 mg/dl) και στη συνέχεια υποχώρησε προοδευτικά (2,0 mg/dl στις 48 ώρες και 1,0 mg/dl στις 72 ώρες). Στην ομάδα της στεφανιογραφίας η CRP δε μεταβλήθηκε σημαντικά στα άτομα με σταθερή στηθάγχη (0,14→0,24 mg/dl,  $p < 0,19$ ), ενώ αντίθετα αυξήθηκε σημαντικά στα άτομα με ασταθή στηθάγχη (0,46→1,86 mg/dl,  $p < 0,002$ ), πάλι στις 24 ώρες μετά τη στεφανιογραφία. Τελικά, οι συγγραφείς αυτοί κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι στην ασταθή στηθάγχη η αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης αποτελεί ένα δείκτη υπερυψημένης απάντησης του συστήματος της φλεγμονής, ακόμη και σε ερέθισμα ασθενούς έντασης.

Μετά από τις δυο αυτές εργασίες το ενδιαφέρον για τη σημασία της CRP στην επαναστένωση ή μη του αγγείου μετά από αγγειοπλαστική αυξήθηκε και αρκετές μελέτες δημοσιεύτηκαν. Έτσι ο Gasparidone και συν.<sup>58</sup> μελέτησαν 76 ασθενείς με σταθερή στηθάγχη που υποβλήθηκαν σε τοποθέτηση ενδοστεφανιαίου πλέγματος (stent) και τους παρακολούθησαν για ένα έτος. Στη μελέτη διαπιστώθηκε ότι, όταν τα επίπεδα της CRP του ορού παρέμειναν  $>0,5$  mg/dl στις 72 ώρες μετά την αγγειοπλαστική, η συχνότητα των καρδιακών συμβαμάτων στον πρώτο χρόνο ήταν σημαντικά μεγαλύτερη (Εικ. 5). Ο Gottsauner και συν.<sup>59</sup> μελέτησαν 40 άτομα με σταθερή στηθάγχη που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική. Η τιμή της CRP προσδιορίστηκε πριν, και κάθε 24 ώρες, έως τις 120 ώρες, μετά την αγγειοπλαστική. Οι ερευνητές αυτοί διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα της CRP αυξήθηκαν σημαντικά μετά την αγγειοπλαστική, ήταν δε μεγαλύτερα σε άτομα με βλάβη τύπου C (από ό,τι με βλάβη τύπου A ή B). Ακόμη οι ασθενείς που εμφάνισαν επαναστένωση συνέχιζαν να έχουν αυξημένη τιμή CRP ως στις 96 ώρες, ενώ οι υπόλοιποι παρουσίασαν μια προοδευτική ελάττωση της CRP μετά τις 48 ώρες. Στη μελέτη αυτή συμπεραίνεται ότι η χρονική μεταβολή και όχι η απόλυτη τιμή της CRP συσχετίζεται με την επαναστένωση ή μη του αγγείου. Τέλος, ο Buffon και συν.<sup>60</sup> μελέτησαν 52 ασθενείς



Εικ. 5. Ποσοστό ασθενών (%) χωρίς νέο καρδιακό συμβάν στο ένα έτος, σε συνάρτηση με τα επίπεδα της CRP στις 72 ώρες μετά την τοποθέτηση stent.

με σταθερή στηθάγχη και 69 με ασταθή, που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική ενός αγγείου και διαπίστωσαν ότι αυξημένα επίπεδα CRP ( $>0,3$  mg/dl) πριν την επέμβαση συσχετιζόνταν με αυξημένο αριθμό επιπλοκών κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής και εντός του νοσοκομείου, καθώς και με την εμφάνιση επαναστένωσης στον πρώτο χρόνο παρακολούθησης.

Όσον αφορά στη σημασία της CRP κατά την αγγειοπλαστική που εφαρμόζεται στην οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου (πρωτογενής αγγειοπλαστική), ο Tomoda και συν.<sup>61</sup> μελέτησαν 234 ασθενείς με οξύ EM που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική και προσδιόρισαν τη CRP μέσα σε 6 ώρες από την έναρξή του. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες με CRP  $< 0,3$  και  $>0,3$  mg/dl. Είναι ενδιαφέρον ότι, ενώ οι ασθενείς και των δυο ομάδων δε διέφεραν στα βασικά χαρακτηριστικά, στα επίπεδα της CK και στο κλάσμα εξωθήσεως, οι ασθενείς με CRP  $>0,3$  mg/dl παρουσίασαν συγκριτικά με τους άλλους (CRP  $< 0,3$  mg/dl) σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό επιπλοκών στο νοσοκομείο (επαναπόφραξη του στεφανιαίου αγγείου, ανάγκη για νέα επαναιμάτωση, νέο EM ή θάνατο).

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και τα ευρήματα του Milazzo και συν.<sup>62</sup> οι οποίοι διαπίστωσαν ότι σε 83 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη και είχαν πριν από την επέμβαση αυξημένα επίπεδα CRP ( $>0,3$  mg/dl), παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα (πενταπλάσια) εμφάνισης νέων ισχαιμικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 3 ετών. Τέλος, ο Eisenberg και συν.<sup>63</sup> μελέτησαν 99 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση καρδιάς και παρακολούθηθηκαν για  $5 \pm 2,7$  έτη. Στο διάστημα αυτό 20 ασθενείς απεβίωσαν, ενώ 9 χρειάστηκαν νέα μεταμό-

σχευση. Στη μελέτη αυτή υποστηρίζεται ότι στους ασθενείς αυτούς τα αυξημένα επίπεδα της CRP είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μελλοντικής εμφάνισης καρδιακού θανάτου ή ανάγκης για νέα μεταμόσχευση.

## 6. CRP ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

### 6.1 Ασπιρίνη

Στη Physicians' Health Study διαπιστώθηκε ότι οι άνδρες που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ασπιρίνη είχαν 44% μειωμένη συχνότητα εμφάνισης πρώτου οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου<sup>22,23</sup>. Είναι ενδιαφέρον ότι το όφελος από τη λήψη ασπιρίνης ήταν μικρότερο στα άτομα με χαμηλά επίπεδα CRP (στο μικρότερο τεταρτημόριο) και μεγαλύτερο στα άτομα με υψηλά επίπεδα CRP (στο μεγαλύτερο τεταρτημόριο). Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της ασπιρίνης είναι αυτές που πιθανόν συμβάλλουν στη αποτελεσματικότητα της θεραπείας της στεφανιαίας νόσου.

### 6.2. Στατίνες

Είναι γνωστό ότι τα φάρμακα αυτά ελαττώνουν τη συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικών καρδιακών επεισοδίων διαμέσου ελάττωσης της LDL. Πιθανολογείται επίσης ότι οι στατίνες έχουν και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Έτσι η μελέτη CARE (Cholesterol and Recurrent Events) έδειξε 24% ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης νέου ΕΜ ή καρδιακού θανάτου σε ασθενείς που επέζησαν ενός οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και έλαβαν στη συνέχεια πραβαστατίνη. Πρόσφατα, ο Ridker και συν. (1998)<sup>64</sup> ανέδειξαν άμεση συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP πριν την έναρξη της θεραπείας με πραβαστατίνη και της συχνότητας ελάττωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Καταρχήν ταξινομήσαν τους ασθενείς της μελέτης CARE σε άτομα με «ενεργό φλεγμονή» (όσοι είχαν στον ορό αυξημένα επίπεδα CRP και αμυλοειδούς Α, SAA) και σε άτομα χωρίς «ενεργό φλεγμονή» (όσοι είχαν φυσιολογική CRP και SAA) και διαπίστωσαν ότι η πραβαστατίνη επέφερε 54% ελάττωση της συχνότητας καρδιακών συμβαμάτων στα άτομα με "ενεργό φλεγμονή", ενώ μόνο 25% στα άτομα χωρίς αυτήν, παρόλο που όλοι είχαν τα ίδια επίπεδα λιπιδίων. Τέλος, τα άτομα υπό θεραπεία με πραβαστατίνη που παρακολούθηθηκαν επί 5 έτη παρουσίασαν 38% ελάττωση της CRP, ανε-

ξάρτητα από τις μεταβολές των λιπιδίων τους<sup>65</sup>, γεγονός που ενδεχομένως υποδηλώνει ότι οι στατίνες έχουν και αντιφλεγμονώδη δράση<sup>65</sup>.

## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΔΗΓΙΕΣ

Από όσα αναφέρθηκαν παραπάνω είναι εμφανές ότι για όλο το φάσμα των ασθενών με στεφανιαία νόσο, από το ασυμπτωματικό άτομο (αλλά με αυξημένο κίνδυνο ΣΝ εξαιτίας της ύπαρξης παραγόντων κινδύνου) ως τον ασθενή με τεκμηριωμένη ΣΝ που υποβάλλεται σε επαναιμάτωση, τα αυξημένα επίπεδα CRP συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο μελλοντικών στεφανιαίων συμβαμάτων. Συνεπώς, με βάση τα ως τώρα στοιχεία, υποστηρίζεται ότι η μέτρηση της CRP μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης διαβάθμισης του μελλοντικού κινδύνου ιδιαίτερα στους ασθενείς με οξύ ΕΜ, ασταθή στηθάγχη και σε όσους υποβάλλονται σε επαναιμάτωση, αλλά και σε υγιή άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, υπερχοληστελαιμία ή ακόμη και στους καπνιστές. Έτσι αναλυτικότερα:

- Σε ασθενείς με οξύ ΕΜ, τιμές CRP > 2,55 mg/dl κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, συνδέονται με αυξημένο μελλοντικό κίνδυνο, γιαυτό και πρέπει να παρακολουθούνται εντατικότερα για την επίτευξη των γνωστών θεραπευτικών στόχων.

- Σε άτομα με ασταθή στηθάγχη, η CRP πρέπει να προσδιορίζεται τόσο κατά την εισαγωγή, όσο και κατά την έξοδο από το νοσοκομείο. Ειδικότερα οι ασθενείς με CRP > 0,3 mg/dl θα πρέπει να θεωρούνται ως υψηλού κινδύνου και να θεραπεύονται πιο επιθετικά. Η επιθετική θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει και την επαναιμάτωση, εάν υπάρχουν οι ενδείξεις.

- Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επαναιμάτωση, τιμές CRP > 0,3 mg/dl πριν την επέμβαση και > 0,5 mg/dl στις 72 με 96 ώρες μετά, υποδεικνύουν άτομα που θα πρέπει να παρακολουθούνται καλύτερα για τυχόν εμφάνιση ισχαιμικών επιπλοκών και επαναστένωση.

- Σε άτομα χωρίς τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο, αλλά με σακχαρώδη διαβήτη, υπερχοληστελαιμία ή καπνιστές, η CRP μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέσο πρώιμης ανίχνευσης υποκλινικής φλεγμονής της νόσου. Εννοείται ότι πριν χρησιμοποιηθεί η CRP για το σκοπό αυτό (screening) θα πρέπει να αποκλειστούν προηγουμένως όλα τα άλλα αίτια φλεγμονής. Πάντως στα άτομα αυτά επίπεδα CRP στο ανώτερο τεταρτημόριο των φυσιολογικών τιμών έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο μελ-



λοντικών στεφανιαίων συμβαμάτων. Τέλος, επίπεδα CRP >0,38 mg/dl σε υγιείς μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες και >0,15 mg/dl σε άνδρες, διαχωρίζουν τα άτομα σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου. Στα άτομα αυτά συνιστάται επιθετικότερη θεραπεία των παραγόντων κίνδυνου, όπως ρύθμιση του σακχάρου, ελάττωση της χοληστερόλης και διακοπή του καπνίσματος.

### SUMMARY

**Ziakas A, Giannoglou G. C-reactive protein as a risk factor and as prognostic index of coronary heart disease. *Hell Iatr* 2003, 69: 188-201.**

Several studies over the last years have shown that C-reactive protein (CRP) can be used as a prognostic factor for future cardiovascular events in healthy individuals or patients with known coronary heart disease. In healthy men and postmenopausal women, increased levels of CRP are related to the risk of future cardiovascular events. CRP levels in patients with stable angina can predict future cardiac events. In patients with acute myocardial infarction, CRP levels are related both to in-hospital complications and mortality over the next 6 months, while in patients with uncomplicated infarction with the risk of cardiac event over the following year. In patients with unstable angina, CRP levels on admission predict in-hospital complications, whereas levels at discharge are related to the outcome over the next year. The risk of restenosis with stable or unstable angina undergoing PTCA is greater when CRP levels are increased. The reduction in the risk of future events in patients on aspirin is related to CRP levels. The benefit of treatment with statins after an acute myocardial infarction is greater in patients with elevated CRP levels.

### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Ridker P.M.* Inflammation, infection and cardiovascular risk. How good is the clinical evidence. *Circulation* 1998, 97: 1671-4.
2. *Ross R.* The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993, 362: 801-9.
3. *Libby P.* Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995, 91: 2844-50.
4. *Roitt I.* Essential Immunology. 8th ed-London: Blackwell Scientific Publications 1994: 16-8.
5. *Lofström G.* Comparison between the reactions of acute phase serum with pneumococcus C-polysaccharide and with pneumococcus type XXVII. *Br J Exp Pathol* 1944, 25: 21-6.
6. *Volanakis JE.* Acute-phase proteins in rheumatic disease. In *Koopman WJ*, ed *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed, Williams and Wilkins. Baltimore, 1997.
7. *Pepys MB.* Aspects of the acute phase response: the C-reactive protein system. *Clinical Aspects of Immunology*. 4th. 1982, 1: 50-71.
8. *Srinivasan N, White HE, Emsley J, et al.* Comparative analyses of pentraxins: implications for protomer assembly and ligand binding. *Structure* 1994, 2: 1017-27.
9. *Kushner I, Kaplan MH.* Studies of acute phase protein: I. An immunohistochemical method for the localization of C-reactive protein in rabbits: association in local inflammatory lesions. *J Exp Med* 1961, 114: 961-74.
10. *Sigal LH, Ron Y.* The acute phase response to inflammation. *Immunology and Inflammation*. Basic mechanisms and clinical consequences. International Editions 1994, 16: 287-301.
11. *Carr WP.* Acute-phase proteins. *Clinics in Rheumatic diseases*. London: Saunders, 1983, 9: 227-39.
12. *Claus DR, Osmand AP, Gewurz H.* Radioimmunoassay of human C-reactive protein and levels in normal sera. *J Lab Clin Med* 1976, 87: 120.
13. *Kushner I.* Erythrocyte sedimentation rate and the acute phase reactants. In *Kelly WN, Harris ED*, eds. *Text book of Rheumatology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1989.
14. *Morley JJ, Kushner I.* Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann NY Acad Sci* 1982, 389: 406.
15. *Claus D, Osmand AP, Gewurz H.* Radioimmunoassay of human C-reactive protein and levels in normal sera. *J Lab Clin Med* 1976, 87: 120.
16. *Volanakis JE.* Complement activation by C-reactive protein complexes. *Ann NY Acad Sci* 1982, 389: 235-50.
17. *Muller H, Fehr J.* Binding of C-reactive protein to human polymorphonuclear leukocytes: evidence for association of binding sites with Fc receptors. *J Immunol* 1986, 136: 2202.
18. *Zeller JA, Landay AL, Lint TF, Gewurz H.* Enhancement of human peripheral blood monocyte respiratory burst activity by aggregated C-reactive protein. *J Leukocyte Biol* 1986, 40: 769.
19. *Kushner I, Kaplan MH.* Studies of acute phase protein: I. An immunohistochemical method for the localization of Cx-reactive protein in rabbits: association with necrosis in local inflammatory lesions. *J Exp Med* 1961, 114: 961.
20. *Vigo C.* Effect of C-reactive protein on platelet-activating factor-induced platelet aggregation and membrane stabilization. *J Biol Chem* 1985, 260: 3418.
21. *Kuller LH, Tracy RP, Shatten J, Meilahn EN, for the MRFIT Research Group.* Relation of C-Reactive protein and coronary heart disease in the nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996, 144: 537-47.
22. *Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group.* Final report of the aspirin component of the ongoing Physicians Health Study. *N Engl J Med* 1989, 321: 129-35.
23. *Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hen-*

- nekens CH.* Inflammation aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997, 336: 973-9.
24. *Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH.* Prospective study of C-Reactive Protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998, 98: 731-3.
  25. *Koenig W, Froehlich M, Sund M, et al.* C-reactive protein (CRP) predicts risk of coronary heart disease (CHD) in healthy middle-aged men: results from the MONICA - Augsburg cohort study, 1984/85-1992. *Circulation*: 1997, 96 (suppl I): I-99, Abstract.
  26. *Tracy RP.* Inflammation in Cardiovascular disease. Cart, Horse, or Both. *Circulation* 1998, 97: 2000-2.
  27. *Tracy R, Lemaitre R, Psaty B, et al.* Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17: 1121-7.
  28. *Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH.* C-Reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1997, 97: 2007-11, 1998.
  29. *Thompson S, Kienast J, Pyke S, Haverkate F, van de Loo J.* Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995, 332: 635-41.
  30. *Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB.* For the European Concerted Action on thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997, i, 462-6.
  31. *Heinrich PC, Castell JV, Andus T.* Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990, 265: 621-36.
  32. *Kushner I, Broder ML, Karp D.* Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978, 61: 235-42.
  33. *De Beer FC, Hind CRK, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB.* Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J* 1982, 47: 239-43.
  34. *Sturk A, Hack CE, Aarden LA, Brouwer M, Koster RRW, Sanders GTB.* Interleukin-6 release and the acute-phase reaction in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. *J Lab Cur Med* 1992, 119: 574-9.
  35. *Beranek JT.* C-reactive protein and complement in myocardial infarction and postinfarction heart failure. *European Heart J* 1997, 18: 1834.
  36. *Pietila K, Harmoinen A, Poyhonen L, Ruosteenoja R.* C-reactive protein in subendocardial and transmural myocardial infarct. *Clin Chem* 1986, 8: 1596-7.
  37. *Harmoinen A, Pietila K, Poyhonen L.* C-reactive protein in distinguishing between subendocardial and transmural myocardial infarcts. In: Peeters H, ed. *Protides of the biological fluids. An international review series devoted to proteins and related studies.* Oxford, England: Pergamon Press, 1986. v. 34.
  38. *Poyhonen L, Koskinen M, Heikkila J, Ruosteenoja R.* Intravenous streptokinase treatment and serum C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1987, 58: 225-9.
  39. *Pietila K, Harmoinen A, Teppo A-M.* Acute phase reaction, infarct size and in-hospital morbidity in myocardial infarction patients treated with streptokinase or recombinant tissue type plasminogen activator. *Ann Med* 1991, 23: 529-35.
  40. *Pietila K, Hurmoinen A, Hermens W, Sinoons ML, Van de Werf F, Verstraete M.* Serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarcts patients with a close versus an open infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 1993, 14: 915-9.
  41. *Pietila K, Harmoinen A, Jokinen J, Pasternack AI.* Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 1996, 17: 1345-9.
  42. *Anzai T, Yoshikawa, Shiraki H, et al.* CRP as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997, 96: 778-84.
  43. *Tomassi S, Carluccio E, Bentivoglio M, et al.* CRP as a marker of cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999, 83: 1595-9.
  44. *Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW.* Elevation of C-reactive protein in active coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990, 65: 168-72.
  45. *Juhan Vague I, Alessi MC, Joly P, et al.* Plasma plasminogen activator inhibitor-1 in angina pectoris: influence of plasma insulin and acute-phase response. *Arteriosclerosis* 1989, 9: 362-367.
  46. *Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al.* Prognostic value of C-reactive protein and plasma amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994, 331: 417-24.
  47. *Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L.* Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997, 96: 4204-10.
  48. *Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al.* CRP is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI IIA substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31: 1460-5.
  49. *Heeschen C, Hamm CW, Bruemer J, Sinoons ML.* Predictive value of CRP and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis-CAPTURE Investigators. *JACC* 2000, 35(6): 1535-42.
  50. *Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo KL, et al.* Elevated levels of CRP at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999, 99: 855-0.
  51. *Ferreiros ER, Boissonett CP, Pizarro R, et al.* Independent prognostic value of elevated CRP in unstable angina. *Circulation* 1999, 100(19): 1958-63.
  52. *Shirotani M, Yui Y, Kawai C.* Restenosis after coronary angioplasty: pathogenesis of neointimal thickening ini-

- tiated by endothelial loss. *Endothelium* 1993, 1: 5-22.
53. *Mickelson JK, Lakkis NM, Villarreal-Levy G, Hughes BJ, Smith CW.* Leukocyte activation with platelet adhesion after coronary angioplasty: a mechanism for recurrent disease? *J Am Coll Cardiol* 1996, 28: 345-53.
  54. *Serrano CV, Ramirez JAF, Venturinelli M, et al.* Coronary angioplasty results in leukocytes and platelet activation with adhesion molecule expression. Evidence of inflammatory responses in coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997, 29: 1276-83.
  55. *Inoue T, Sakai Y, Morooka S, Hayashi T, Takayanagi K, Takabatake Y.* Expression of polymorphonuclear leukocyte adhesion molecules and its clinical significance in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996, 28: 1127-33.
  56. *Azar RR, McKay RG, Kiemann FJ, et al.* Coronary Angioplasty induces a systemic inflammatory response. *Excerpta Med Brief Reports* 1997: 1476-78.
  57. *Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, et al.* Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation* 1998, 98: 2370-6.
  58. *Gaspardone A, Crea F, Versaci F, et al.* Predictive value of CRP after successful coronary artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol* 1998, 82: 515-8.
  59. *Gottsauer-Wolf M, Zasmata G, Hornykewycz S, et al.* Plasma levels of CRP after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2000, 21: 1152-8.
  60. *Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, et al.* Preprocedural levels of CRP predict early complications and late restenosis rate after coronary angioplasty. *JACC* 1999, 34: 1521-1.
  61. *Tomoda H, Aoki N.* Prognostic value of CRP levels within six hours after onset of myocardial infarction. *Am Heart J* 2000, 140(2): 324-8.
  62. *Milazzo D, Biasucci LM, et al.* Elevated levels of CRP before CABG predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol* 1999, 84: 459-61.
  63. *Eisenberg MS, Chen HJ, Warshofsky MK, et al.* Elevated levels of plasma CRP are associated with decreased graft survival in cardiac transplant recipients. *Circulation* 2000, 102: 2100-4.
  64. *Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al.* Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998, 98: 839-44.
  65. *Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E.* Long term effects of pravastatin on plasma concentration of CRP. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999, 100: 230-5.
- Αλληλόγραφία:*  
 Α. Ζιάκας  
 Α' Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ  
 Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ  
 Σ. Κυριακίδη 1  
 546 36, Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*  
 Α. Ziakas  
 Α' Dept. of Cardiology  
 Aristotle University of Thessaloniki  
 AHEPA Hospital  
 1, St. Kyriakidi Str.  
 546 36, Thessaloniki  
 Greece

## Λοιμώξεις από τη χρήση μοσχευμάτων στην αγγειοχειρουργική

Απόστολος Καμπαρούδης, Θωμάς Γερασιμίδης

Ε' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Η λοίμωξη των αγγειακών μοσχευμάτων είναι από τις πλέον σοβαρές και επικίνδυνες επιπλοκές με συχνότητα που κυμαίνεται από 0,6-6%. Μπορεί να εμφανιστεί στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο (πρώιμη λοίμωξη), αλλά και μετά από μήνες ή χρόνια (όψιμη λοίμωξη). Ο παθογόνος μικροοργανισμός που απομονώνεται συχνότερα είναι ο *Staphylococcus aureus* και ο *Staphylococcus epidermidis*. Η λοίμωξη μπορεί να αφορά μόνο το δέρμα, μπορεί όμως να επεκτείνεται μέχρι και το μόσχευμα. Η θέση του χειρουργικού τραύματος, η θέση, η πορεία και το είδος του μοσχεύματος, η παρουσία ξένων σωμάτων, η ικανότητα προσκόλλησης των μικροβίων στις επιφάνειες του μοσχεύματος, το είδος και η λοιμογόνος δράση των μικροβιακών στελεχών, η ικανότητα ενσωμάτωσης του μοσχεύματος στον περιβάλλοντα ιστό και η ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς είναι κάποιοι από τους παράγοντες που επηρεάζουν

το ποσοστό εμφάνισης της λοίμωξης. Η διάγνωση της βασίζεται στα κλινικά σημεία και στα ευρήματα του παρακλινικού ελέγχου. Η αντιμετώπισή της είναι δύσκολη, πολύπλοκη και μακρόχρονη. Πλην της αντιβιοτικής αγωγής, απαραίτητη είναι η χειρουργική παρέμβαση. Ο χειρουργικός καθαρισμός του τραύματος είναι αρκετός σε επιπολής λοιμώξεις, ενώ η αφαίρεση του μοσχεύματος είναι αναγκαία όταν η λοίμωξη έχει επεκταθεί σε βάθος με συμμετοχή και του μοσχεύματος. Η σωστή χειρουργική τεχνική, η καλύτερη γνώση των μεταβολών της συμπεριφοράς των μικροβίων στα βιοσυνθετικά υλικά, η κατασκευή μοσχευμάτων με αντίσταση στον αποικισμό των μικροβίων και η βελτίωση της ανοσολογικής συμπεριφοράς του ασθενούς είναι παράγοντες που μπορούν να ελαττώσουν ακόμη περισσότερο το ποσοστό λοίμωξης του αγγειοχειρουργικού τραύματος.

*Ελλην Ιατρ 2003, 69: 202 - 211.*

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εμφάνιση και εξέλιξη των προσθετικών αρτηριακών υποκατάστατων στις δεκαετίες του '40 και του '50 αποτέλεσαν επανάσταση στην προσπάθεια αντιμετώπισης των ασθενών με παθήσεις των αρτηριών. Αυτή η προσθετική αγγειοχειρουργική συνοδεύεται και συνοδεύεται από γενικές και ειδικές επιπλοκές. Η λοίμωξη του προσθετικού αγγειακού μοσχεύματος είναι από τις πλέον σοβαρές και επικίνδυνες επιπλοκές. Παρατηρείται τόσο στην κλασική-ανοικτή αγγειοχειρουργική, όσο και στην πιο σύγχρονη αντιμετώπιση των ανευρυσμάτων με ενδοαυλικά μοσχεύματα και των στενώσεων ή αποφράξεων με ενδοαυλική αγγειοδιαστολή

και τοποθέτηση ενδοπροθέσεων. Αντιμετωπίζεται και εκριζώνεται δύσκολα, και συνοδεύεται από υψηλή νοσηρότητα, υψηλή πιθανότητα απώλειας του σκέλους και υψηλή θνητότητα<sup>1-3</sup>.

Η συνολική συχνότητα των λοιμώξεων του αγγειοχειρουργικού τραύματος κυμαίνεται από 0,6-6%. Διακρίνεται σε “επιπολής” όταν αφορά προσβολή του δέρματος και του υποδορίου και σε “εν τω βάθει” όταν αφορά προσβολή της χειρουργηθείσας αρτηρίας και του τοποθετηθέντος μοσχεύματος. Η συχνότητα της “εν τω βάθει λοίμωξης” είναι 0,6-2%. Παρά την αύξηση των προσπαθειών και των μεθόδων προφύλαξης δεν έγινε δυνατή η παραπέρα μείωσή της και μπορεί να οδη-

γήσει σε ρήξη της συρραφής αγγείου και μοσχεύματος και αιμορραγία, σε διάταση της ραφής και δημιουργία ψευδοανευρύσματος και σε σηπτική θρόμβωση και γενίκευση της λοίμωξης με πρόκληση σηπτικής καταστάσεως<sup>1,2,4-12</sup>.

## 2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η επιδημιολογία των λοιμώξεων των προσθετικών μοσχευμάτων παρουσίασε σημαντική εξέλιξη στις τελευταίες δεκαετίες. Ο *Staphylococcus Π(-)* έχει αναδειχθεί στο σημαντικότερο παθογόνο μικροοργανισμό που απομονώνεται στα φλεγμένοντα αγγειοχειρουργικά τραύματα. Ακόμη και σε καλλιέργειες από το τοίχωμα αορτικών ανευρυσμάτων που ήταν θετικές στο 10-20% των περιπτώσεων, απομονώθηκε *Staphylococcus Epidermidis* σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50%. Σε καλλιέργειες υλικού από λοίμωξη των κεντρικών αναστομώσεων κεντρικών μοσχευμάτων, ειδικά όταν επιπλέκονται και με εντερικό συρίγγιο, επικρατούν μικροβιακά στελέχη του πεπτικού σωλήνα<sup>4,13-16</sup>.

Ο χρόνος εμφάνισης της λοίμωξης παρουσιάζει επιβραδυντική τάση. Ανάλογα δε με το χρόνο που εκδηλώνονται τα σημεία της λοίμωξης, αυτή διακρίνεται σε:

– **Πρώιμη**, όταν παρατηρείται μέσα στις πρώτες τριάντα μετεγχειρητικές ημέρες. Αποτελεί την πλειονότητα των περιπτώσεων αφού το 65% των λοιμώξεων των αγγειακών μοσχευμάτων εμφανίζεται μέσα στον πρώτο μετεγχειρητικό μήνα. Τα μικροβιακά στελέχη που απομονώνονται στις περιπτώσεις αυτές από τις καλλιέργειες υλικού από τα μολυσμένα τραύματα είναι: ο *Staphylococcus aureus* στο 43% των περιπτώσεων, η *Escherichia Coli* στο 35%, η *Pseudomonas aeruginosa* στο 20%, ο *Proteus spp* στο 16% και ο *Staphylococcus Epidermidis* στο 14%. Στο 23-60% των περιπτώσεων η λοίμωξη είναι πολυμικροβιακή, ενώ σε λοίμωξη αορτικών μοσχευμάτων, ειδικότερα όταν αυτή εκδηλώνεται ως αορτοεντερικό συρίγγιο, ενοχοποιούνται και αναερόβιοι μικροοργανισμοί, όπως το *Bacteroides fragilis* και ο *Peptostreptococcus*.

– **Ώψιμη**, όταν εμφανίζεται μήνες ή και χρόνια μετά την τοποθέτηση του μοσχεύματος και εκδηλώνεται κυρίως με την μορφή του ψευδοανευρύσματος ή του συριγγίου. Περίπου το 25% του συνόλου των λοιμώξεων παρατηρείται μετά τις 30 πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες και μέσα στα επόμενα τρία χρόνια. Ο *Staphylococcus Epidermidis* είναι ο λοιμογόνος μικροβιακός παράγοντας που απομονώνεται στο 60-100% των περιπτώσεων αυ-

τών των ασθενών<sup>13,23,25,27,32-34,45</sup>. Σε μελέτη μας<sup>4</sup> κύριο παθογόνο μικροβιακό στέλεχος στις πρώιμες λοιμώξεις βρέθηκε ο *Staphylococcus Epidermidis* (73%), ενώ σε όψιμες κεντρικές λοιμώξεις επιπλακείες με εντερικό συρίγγιο ο *Enterococcus* και η *Klebsiella*. Παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση λοίμωξης στο αγγειοχειρουργικό τραύμα είναι η παρουσία ξένων σωμάτων, η ικανότητα προσκόλλησης των βακτηριδίων στις επιφάνειες του μοσχεύματος, το είδος και η λοιμογόνος δράση των μικροβίων, η ικανότητα ταχείας ενσωμάτωσης του μοσχεύματος στον περιβάλλοντα ιστό, η ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς και το είδος του μοσχεύματος<sup>17,22-31</sup>.

Επίσης η θέση του χειρουργικού τραύματος έχει άμεση σχέση με την συχνότητα και τον χρόνο εμφάνισης της λοίμωξης του μοσχεύματος. Το τραύμα στην μηροβουβωνική χώρα συνοδεύεται από τη μεγαλύτερη συχνότητα λοίμωξης, ενώ το τραύμα στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο από τη μικρότερη. Σε μια μελέτη του, ο Szilagyi παρουσιάζει επίπτωση της λοίμωξης 0,7% για την αορτολαγόνιο περιοχή, 1,6% για την αορτομηριαία περιοχή και 2,5% για την μηροϊγννακή περιοχή. Στις περιπτώσεις που τοποθετείται ενδοκοιλιακό μόσχευμα το 70% των λοιμώξεων παρατηρείται μέσα στον πρώτο μετεγχειρητικό χρόνο.

Όταν όμως η τοποθέτηση του μοσχεύματος συνδέεται με τομή στην μηροβουβωνική χώρα τότε το 70% των λοιμώξεων παρατηρείται μέσα στους δύο πρώτους μετεγχειρητικούς μήνες<sup>17,18</sup>.

Τέλος η θέση και η πορεία του μοσχεύματος (π.χ. χειρουργική στα κάτω άκρα), το είδος της επέμβασης (εκλεκτική ή επείγουσα), η επανεγχείρηση στις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες λόγω αιμορραγίας ή θρόμβωσης, η καθυστέρηση της χειρουργικής επέμβασης, η συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη και η παρουσία στην περιφέρεια νεκρωτικών και φλεγμονωδών ιστών αυξάνουν δραματικά την συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης του αγγειοχειρουργικού τραύματος. Η επίπτωση της λοίμωξης όταν απουσιάζουν επιβαρυντικοί παράγοντες κυμαίνεται στα επίπεδα του 0,6%. Αυξάνεται σε 2,5% με την παρουσία ενός επιβαρυντικού παράγοντα και 53,8% με την παρουσία περισσοτέρων των τεσσάρων επιβαρυντικών παραγόντων<sup>19,20</sup>. Σε ανάλογη μελέτη μας όλοι οι ασθενείς με λοίμωξη του αγγειοχειρουργικού τραύματος είχαν τουλάχιστον ένα επιβαρυντικό παράγοντα<sup>4</sup>.

Οι αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις χαρακτηρίζονται “καθαρές επεμβάσεις” και η λοίμωξη ο-

φείλεται κατά κανόνα σε εξωγενή μόλυνση του μοσχεύματος κατά τη διάρκεια της εγχειρήσεως. Στα περιφερικά μοσχεύματα πηγή της μόλυνσεως μπορεί να είναι το δέρμα, οι λεμφαδένες και τα λεμφαγγεία ειδικά όταν στην περιφέρεια υπάρχουν φλεγμαίνουσες νεκρωτικές βλάβες. Στα κεντρικά μοσχεύματα πηγή μόλυνσεως μπορεί να είναι και ο πεπτικός σωλήνας. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την αιματογενή μόλυνση των μοσχευμάτων. Σ' αυτήν την περίπτωση η εμφάνιση λοιμώξεως εξαρτάται από το βαθμό ανάπτυξης και ακεραιότητας του νεοενδοθηλίου. Τέλος πειραματικές μελέτες συσχετίζουν την συχνότητα της λοίμωξης με το χρόνο αποκλεισμού της αορτής και της συνεπαγόμενης πλήρους ισχαιμίας ειδικά σε ασθενείς με διαταραχές του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος<sup>4,33-37</sup>.

Αν και παρατηρήθηκε μεγάλη πρόοδος στις χειρουργικές τεχνικές, στη γενική ενίσχυση και παρακολούθηση του ασθενούς και στην αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία, η επίπτωση της λοίμωξης των αγγειακών μοσχευμάτων στη νοσηρότητα και θνητότητα των αγγειοχειρουργικών ασθενών παραμένει υψηλή. Ο ακρωτηριασμός είναι απαραίτητος σε ποσοστό 14-84% των ασθενών και ο θάνατος είναι αναπόφευκτος στο 11-33%. Ειδικότερα, ο ακρωτηριασμός είναι συχνότερος σε λοιμώξεις περιφερικών μοσχευμάτων και ο θάνατος σε λοιμώξεις κεντρικών μοσχευμάτων<sup>11,12,21</sup>.

### 3. ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Ο Szilagyi<sup>18</sup> το 1972 ταξινόμησε τις λοιμώξεις του αγγειοχειρουργικού τραύματος σε τρεις βαθμούς ανάλογα με την σε βάθος επέκταση της λοίμωξης.

**1ος Βαθμός:** Επιπολής δερματική λοίμωξη (αφορά μόνο το δέρμα).

**2ος Βαθμός:** Συμμετέχει στη λοίμωξη και ο υποδόριος ιστός μέχρι την υποδόριο περιτονία.

**3ος Βαθμός:** Εν τω βάθει επέκταση της λοίμωξης κάτω από την υποδόριο περιτονία με συμμετοχή των αναστομώνσεων και των μοσχευμάτων.

Ο Bunt<sup>38,39</sup> διαίρεσε παραπέρα τις 3ου βαθμού λοιμώξεις σε πρώιμες και καθυστερημένης έναρξης, ανάλογα με την παρουσία παρακαείμενης λοίμωξης, εντερικού συριγγίου, αποστημάτων γειτονικών οργάνων ή σπηπικών αορτικών κολοβωμάτων.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι πρώιμες λοιμώξεις παρουσιάζονται με εικόνα σπηπικής κατάστασης (πυρετός, λευκοκυττάρωση,

μικροβιαμία) και λοίμωξη του τραύματος (τοπικά σημεία φλεγμονής-ερυθρότητα, πόνος, διόγκωση, αύξηση της θερμοκρασίας) ή με αιμορραγία από την αναστόμωση. Συχνά είναι αποτέλεσμα επιπλοκής του τραύματος όπως αιματώματος, λεμφόρροιας ή λεμφοκήλης και νέκρωσης του υποδορίου λίπους. Η κλινική εικόνα της λοίμωξης ενδοκοιλιακού αγγειακού μοσχεύματος μπορεί να είναι η ανεξιγήγη σπηπική κατάσταση, ο παρατεταμένος ειλεός, η κοιλιακή ευαισθησία και διάταση και η αιμορραγία από τον γαστροεντερικό σωλήνα λόγω δημιουργίας αορτοεντερικού συριγγίου. Τα κλινικά σημεία των όψιμων λοιμώξεων ποικίλουν ανάλογα με την εντόπιση και πολλές φορές δύσκολα αναγνωρίζονται. Μπορεί ο ασθενής να παραπονείται για αδυναμία, εύκολη κόπωση, σημεία δηλαδή ήπιας αναίμιας. Συνήθως απουσιάζει η λευκοκυττάρωση. Η παρουσία φλεγμονώδους ιστού και η απουσία ενσωματώσεως του μοσχεύματος στον περιβάλλοντα χώρο είναι σημεία όψιμης λοίμωξης. Η τοπική ευαισθησία και ερυθρότητα του δέρματος πάνω από την αναστόμωση είναι τα κύρια κλινικά σημεία της πρώιμης λοίμωξης, ενώ το 50% των ασθενών με όψιμη λοίμωξη παρουσιάζουν ψευδοανεύρυσμα της αναστόμωσης που εκδηλώνεται ως σφύζουσα μάζα<sup>4,23,25</sup>.

### 5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η έγκαιρη διάγνωση της λοίμωξης ελαχιστοποιεί τις πιθανότητες εμφάνισης επιπλοκών όπως σπηπικής εμβολής, αιμορραγίας ή ανεπάρκειας απομακρυσμένων οργάνων. Η έννοια του επείγοντος και το εύρος των διαγνωστικών εξετάσεων εξαρτάται από τη βαρύτητα των κλινικών σημείων και από τη γενική κατάσταση του ασθενούς.

#### 5.1. Απεικονιστικές εξετάσεις

Ανατομική απεικόνιση με υπερήχους, αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία ή αρτηριογραφία, επιτρέπουν τον ακριβή καθορισμό της συμμετοχής στη λοίμωξη του μοσχεύματος, καθώς και την εκτίμηση των δυσκολιών στη χειρουργική αποκατάσταση των επιπλοκών. Η γνώση εκ των προτέρων μιας ασφαλούς περιοχής για τον αποκλεισμό και την παρασκευή του αγγείου, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μεγάλης αιμορραγίας, τραυματισμού των αγγείων και ισχαιμίας παρακαείμενων οργάνων.

Το υπερηχογράφημα αποτελεί την εξέταση εκλογής για τα περιφερικά μοσχεύματα και για το

βουβωνικό τμήμα των αορτομηριαίων μοσχευμάτων<sup>40</sup>.

Η αξονική τομογραφία αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση των βλαβών του ιστού που περιβάλλει το μόσχευμα και της έκτασης της συμμετοχής του μοσχεύματος στη λοίμωξη. Στοιχεία λοίμωξης ενός μοσχεύματος στην αξονική τομογραφία είναι η παρουσία υγρού ή αέρα γύρω από το μόσχευμα, η λέπτυνση του εντερικού τοιχώματος, η ρυπαρότητα και η διήθηση του ιστού που περιβάλλει το μόσχευμα και η παρουσία ψευδοανευρύσματος<sup>47-49</sup>.

Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να χρησιμεύσει στην διαφοροδιάγνωση μεταξύ του υγρού που βρίσκεται γύρω από το μόσχευμα και των παρακείμενων μαλακών ιστών γιατί η ευκρίνειά της στην απεικόνιση του μαλακού ιστού είναι πολύ μεγάλη<sup>41</sup>.

Ο ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος με σπινθηρογράφημα με γάλλιο ή με επισημασμένα με Iridium-<sup>111</sup> λευκά αιμοσφαίρια έχουν δευτερεύοντα ρόλο στη διάγνωση των λοιμώξεων των αγγειακών μοσχευμάτων και χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά των άλλων διαγνωστικών εξετάσεων<sup>42,43,46</sup>.

Αγγειογραφικός έλεγχος πρέπει να εκτελείται σ' όλους τους ασθενείς με υποψία ή επιβεβαιωμένη λοίμωξη, πριν από τη χειρουργική αντιμετώπιση γιατί μπορεί να αναδείξει με ακρίβεια ένα ψευδοανεύρυσμα, να εντοπίσει με ακρίβεια την πάσχουσα περιοχή καθώς και το μέγεθος των συνοδών αρτηριακών βλαβών και να βοηθήσει τα μέγιστα στην απόφαση και στο σχεδιασμό των χειρουργικών χειρισμών<sup>47</sup>.

Η ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού είναι δυνατόν να βοηθήσει, αλλά σε αυστηρά επιλεγμένα περιστατικά, στη διάγνωση δωδεκαδακτυλοαορτικού συριγγίου, με την άμεση όραση του μοσχεύματος στην 3η-4η μοίρα του δωδεκαδακτύλου.

## 5.2. Μικροβιολογικές εξετάσεις

Η λευκοκυττάρωση, η αναιμία και η αυξημένη Τ.Κ.Ε. είναι μη ειδικά σημεία. Οι καλλιέργειες αίματος είναι θετικές και λιγότερο του 50% των ασθενών με αποδεδειγμένη λοίμωξη. Σε όψιμη λοίμωξη από Staphylococcus Epidermidis όλες οι εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να είναι φυσιολογικές. Η απομόνωση μικροοργανισμών από την περιοχή της λοίμωξης είναι απαραίτητη όχι μόνο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης αλλά κυρίως για την επιλογή της κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής<sup>34</sup>.

## 6. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Οι περισσότερες λοιμώξεις είναι δυνητικά θανατηφόρες αν δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα και σωστά. Οι θεραπευτικοί χειρισμοί μας πρέπει να καλύπτουν δύο στόχους: α) τη διακοπή της διαδικασίας της φλεγμονής και β) τη διατήρηση ικανοποιητικής αιμάτωσης περιφερικότερα του πεδίου της φλεγμονής.

Όταν η λοίμωξη παρέχει τη δυνατότητα προγραμματισμένης αντιμετώπισης, τότε πρέπει να προηγηθεί η κατάλληλη προετοιμασία του ασθενούς με τη συστηματική ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής για 2-4 εβδομάδες βάσει συχνών καλλιέργειών από το τραύμα, από το μόσχευμα και από το περιφερικό αίμα, με την υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος και γενικά των βασικών λειτουργιών του ασθενούς και με σχεδιασμό της χειρουργικής επέμβασης λαμβάνοντας υπόψη όλες τις πιθανές επιλογές.

Το αν θα παραμείνει ή αν θα αντικατασταθεί ένα αγγειακό μόσχευμα, εξαρτάται από την έκταση της λοίμωξης, την τοξικότητα των μικροβίων και την ανατομία κυρίως του περιφερικού αρτηριακού δικτύου<sup>50,51</sup>.

### 6.1. Αντιμετώπιση λοιμώξεως περιφερικών μοσχευμάτων

#### 6.1.1. Ανοικτή/τοπική αντιμετώπιση με διατήρηση του μοσχεύματος

Η μέθοδος απαιτεί την άμεση διάνοιξη του τραύματος και το χειρουργικό καθαρισμό του με απομάκρυνση όλων των σηπτικών στοιχείων και ιστών, την τοπική αντισηπτική αγωγή και τη συστηματική ενδοφλέβια χορήγηση των ενδεδειγμένων αντιβιοτικών. Μπορεί να εφαρμοστεί σε επιπολής διερχόμενα μοσχεύματα, όπως στη βουβωνική χώρα, στο μηρό, στην κνήμη, σε εξωανατομικά και σε εξωπεριτοναϊκά μοσχεύματα.

Κριτήρια εφαρμογής της μεθόδου είναι η πρόωμη λοίμωξη, η απουσία προσβολής από την λοίμωξη των αναστομώνσεων, η απουσία ενδείξεων γενικευμένης σηπτικής κατάστασης και η απουσία ανευρύσματος ή αιμορραγίας.

Αντενδείξεις της μεθόδου είναι η όψιμη λοίμωξη, η γενικευμένη σηπτική κατάσταση και η αιμορραγία ή η παρουσία ψευδοανευρύσματος.

Λαμβάνοντας υπ' όψη όλα τα ανωτέρω, είναι δυνατή η διατήρηση του μοσχεύματος στο 60% των περιπτώσεων. Τα αυτόλογα μοσχεύματα έχουν την καλύτερη πρόγνωση. Τα μοσχεύματα PTFE μπο-

ρούν να διατηρηθούν μέχρι και στο 90% των περιπτώσεων. Οι περισσότερες αποτυχίες αφορούν στα μοσχεύματα Dacron, όπου απαιτείται αφαίρεση του μοσχεύματος στο 50% των περιπτώσεων<sup>2,9,10,15, 52,53</sup>.

### 6.1.2. Ανοικτή/τοπική αντιμετώπιση με αφαίρεση του μοσχεύματος

Όταν αποτύχουν οι παραπάνω αναφερόμενοι θεραπευτικοί χειρισμοί ή όταν υπάρχει σηψαιμία, ψευδοανεύρυσμα, αιμορραγία ή όψιμη λοίμωξη, τότε είναι απαραίτητη η αφαίρεση του μοσχεύματος μαζί με τους φλεγμονώδεις ιστούς. Στις περιπτώσεις αυτές είναι απολύτως αναγκαία η εκτίμηση της παράπλευρης κυκλοφορίας για τη διατήρηση της βιωσιμότητας του σκέλους. Πίεση στην περιοχή των αστραγάλων μεγαλύτερη των 40 mmHg θεωρείται επαρκές στοιχείο για να αποφευχθεί ανεπανόρθωτη ιστική ισχαιμία. Σε πρώτη φάση διανοίγεται και καθαρίζεται το τραύμα, αφαιρείται το μόσχευμα με παραμονή ανοικτού του τραύματος. Σε δεύτερο χρόνο εφ' όσον υπάρχει κρίσιμη ισχαιμία επιχειρείται η επαναγγείωση του σκέλους. Στις περισσότερες περιπτώσεις όμως απαιτείται άμεση αποκατάσταση της περιφερικής κυκλοφορίας.

Η επαναιμάτωση μπορεί να επιτευχθεί είτε με ενδαγγειακή αγγειοπλαστική, εφ' όσον τα αποφραγμένα αρτηριακά τμήματα είναι μικρότερα των 6 cm ή με πλαστική της εν τω βάθει μηριαίας αρτηρίας. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η σύγκλιση της αρτηριοτομής γίνεται πάντοτε με φλεβικό εμβόλωμα.

Όταν όμως είναι αδύνατη η αποκατάσταση της κυκλοφορίας με τους παραπάνω τρόπους αγγειοπλαστικής, τότε επιχειρείται η επανατοποθέτηση αυτολόγου φλεβικού μοσχεύματος σε υγιή τμήματα των αρτηριών. Εναλλακτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν τμήματα των αποφραγμένων μηριαίων αρτηριών ως ελεύθερα μοσχεύματα, μετά από ανάστροφη ενδαρτηρεκτομή. Ως επιπρόσθετο μέτρο προφύλαξης στις περιπτώσεις αυτές αναφέρεται η επικάλυψη των μοσχευμάτων με μνίκους και δερματικούς κρημνούς και η τοπική χρήση αντιβιοτικών. Ο μνίκος ιστός διαθέτει πλούσιο δίκτυο τριχοειδών και αυξημένη τάση οξυγόνου, στοιχεία απαραίτητα για την καταπολέμηση της λοίμωξης και την επούλωση του τραύματος. Η χρήση μνίκου κρημνού από το ραπτικό μυ είναι η πλέον εύκολη τεχνικά λύση. Όταν είναι αδύνατη η αποκατάσταση της κυκλοφορίας στην περιφέρεια ή η παράπλευρος κυκλοφορία δεν επαρκεί, τότε η

μοναδική λύση είναι ο ακρωτηριασμός. Το ποσοστό ακρωτηριασμού ανέρχεται σε 30-50% των περιπτώσεων που απαιτήθηκε αφαίρεση του μοσχεύματος. Η εγχειρητική θνητότητα είναι μικρή, η ενδοσκομομειακή όμως για τις πρώιμες λοιμώξεις παραμένει υψηλή (10-20%)<sup>2,4,38,54-60</sup>.

### 6.2. Αντιμετώπιση λοιμώξεως αορτικού μοσχεύματος

Όταν ο ασθενής με πρώιμη λοίμωξη αορτικού μοσχεύματος είναι αιμοδυναμικά σταθερός, τότε η αποκατάσταση της κυκλοφορίας με εξωανατομική παράκαμψη από άσηπτη περιοχή και η άμεση ή σταδιακή εκτομή του μολυνθέντος μοσχεύματος είναι η προτιμότερη μέθοδος. Ο Reilly σε μεγάλη μελέτη του προτείνει τη σταδιακή εκτομή του μολυσμένου μοσχεύματος. Αρχικά γίνεται η εξωανατομική παράκαμψη για τη διατήρηση της αιματώσεως της περιφέρειας και ακολουθεί η εκτομή του μοσχεύματος μέσα σε 1-5 ημέρες ανάλογα με την γενική κατάσταση του ασθενούς. Με τον τρόπο αυτό αναφέρουν ελάττωση της θνητότητας από 38% σε 18% και μείωση του ποσοστού των ακρωτηριασμών από 39% σε 17%. Ο O' Hara όμως αναφέρει αντίθετα αποτελέσματα από τη μελέτη δύο ομάδων. Στην ομάδα με ταυτόχρονα επαναιμάτωση και αφαίρεση του μολυσθέντος μοσχεύματος, ακρωτηριασμός απαιτήθηκε στα 7% των ασθενών και η θνησιμότητα έφθασε στο 25%. Στην ομάδα με σταδιακή αντιμετώπιση (αρχικά επαναγγείωση και σε δεύτερο χρόνο αφαίρεση του μοσχεύματος) ακρωτηριασμός απαιτήθηκε στο 41% των περιπτώσεων και η θνησιμότητα ήταν η ίδια (25%).

Ανάλογα με την θέση της λοίμωξης και τις δυνατότητες που υπάρχουν η άσηπτη εξωανατομική παράκαμψη μπορεί να είναι μασχαλομηριαία, μονή ή αμφοτερόπλευρη, υποδιαφραγματική, μεταξύ κατιούσας αορτής και μηριαίας αρτηρίας, δια του θυροειδούς τμήματος και οπισθοπεριτοναϊκή.

Η in situ αντικατάσταση του μοσχεύματος έχει προταθεί για λίγους επιλεγμένους ασθενείς, με τμηματική συμμετοχή του μοσχεύματος στη λοίμωξη ή εκεί όπου δεν μπορεί να εφαρμοστεί οποιαδήποτε άλλη θεραπευτική επιλογή. Έχει προταθεί και για την αντιμετώπιση ασθενών με εντερικό συρίγγιο, αλλά ο κίνδυνος επαναλοίμωξης είναι πάρα πολύ μεγάλος. Σε ασθενείς με εντερική συμμετοχή και περιορισμένη οπισθοπεριτοναϊκή φλεγμονή πρέπει να γίνεται ευρύς και επισταμένος χειρουργικός καθαρισμός της κοιλιακής αορτής μέχρι



ανευρέσεως φυσιολογικών ιστών. Ακολουθεί αντι-κατάσταση του μοσχεύματος *in situ* και επικάλυψη του με μείζον επίπλουν. Τα μολυσμένα τμήματα πρέπει να αφαιρούνται *en block* μαζί με το κανάλι του μοσχεύματος. Μετά την εκτομή των μολυσθέντων ιστών πρέπει να χρησιμοποιείται παροχέτευση συνεχούς αναρροφήσεως και εκπλύσεως του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου. Σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες για την αντικατάσταση του μοσχεύματος πρέπει να χρησιμοποιείται νέο PTFE μόσχευμα<sup>6,57,61-64</sup>.

### 6.3. Αντιμέτωπιση λοιμώξεως αορτο-λαγονίου/αορτο-μηριαίου μοσχεύματος

Η λοίμωξη του αορτομηριαίου μοσχεύματος είναι η συχνότερη λοίμωξη κεντρικού μοσχεύματος λόγω συμμετοχής στην επιχείρηση των βουβωνικών περιοχών. Ο ευρύς και επιστάμενος χειρουργικός καθαρισμός, συμπεριλαμβανόμενης και της αφαίρεσης του μοσχεύματος, ακολουθείται συνήθως από εξωανατομική παράκαμψη και λιγότερο από *in situ* αντικατάσταση για την αποκατάσταση της κυκλοφορίας στην περιφέρεια.

Η εξωανατομική παράκαμψη πρέπει πάντα να διέρχεται από άσηπτη περιοχή και μπορεί να είναι μασχαλο-μηριαία, ή μηρο-μηριαία, όπου μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μόσχευμα η μείζων σαφηνής φλέβα, εφ' όσον όμως η διάμετρος της είναι μεγαλύτερη των 4 mm και οπισθοπεριτοναϊκή, διαμέσου του θυροειδούς τρήματος.

Στην *in situ* αποκατάσταση της κυκλοφορίας ως μόσχευμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί φλέβα (μείζων σαφηνής ή κεφαλική), ή τμήμα αποφραγμένης αρτηρίας μετά από ανάστροφη ενδαρτηρεκτομή, είτε συνθετικό μόσχευμα με ζελατίνη εμπλουτισμένη με αντιβιοτικά. Στις περιπτώσεις αυτές το εντός της κοιλίας τμήμα του μοσχεύματος μπορεί να καλυφτεί με μείζον επίπλουν.

Στις περιπτώσεις λοίμωξης κεντρικού μοσχεύματος που αντιμετωπίστηκε με εξωανατομική παράκαμψη, η ανάγκη επανεγχείρησης λόγω επιπλοκής (αιμορραγία ή θρόμβωση) φθάνει στο 50%. Η εγχειρητική θνητότητα έχει μειωθεί στο 15% με την πλειοψηφία των θανάτων να αφορά σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με αιμορραγία ή σπληνία. Η συχνότητα ακρωτηριασμού κυμαίνεται από 5-15%, με την παρατήρηση ότι τα χαμηλότερα ποσοστά αναφέρονται στις σειρές που η αφαίρεση του μολυσθέντος μοσχεύματος συνοδεύτηκε από αποκατάσταση της περιφερικής κυκλοφορίας<sup>2,4,64-68</sup>.

### 6.4. Χρήση αντιβιοτικών και αγγειακά μόσχευματα

#### 6.4.1. Περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη

Η περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη αποβλέπει στην ελαχιστοποίηση της πιθανότητας μόλυνσης του χειρουργικού τραύματος και πρέπει να είναι δραστική έναντι των αναμενόμενων παθογόνων μικροβίων. Στις λοιμώξεις των αγγειοχειρουργικών επεμβάσεων επικρατούν οι Σταφυλόκοκκοι. Ως εκ τούτου τα αντιβιοτικά που χορηγούνται στην περιεγχειρητική περίοδο πρέπει να έχουν αντισταφυλοκοκκική δράση. Επίσης πρέπει να δίδονται για συγκεκριμένη χρονική περίοδο και σε ορισμένο σχήμα. Η πρώτη δόση λοιπόν πρέπει να χορηγείται κατά την εισαγωγή του ασθενούς στην αναισθησία, ούτως ώστε την ώρα των χειρουργικών χειρισμών να υπάρχει επαρκής στάθμη των αντιβιοτικών στους ιστούς του χειρουργικού πεδίου. Η χορήγηση περισσότερων προεγχειρητικών δόσεων οδηγεί σε αποικισμό της χλωρίδας του ασθενούς, με ανθεκτικά έναντι του χορηγούμενου αντιβιοτικού στελέχη και όχι σε μεγαλύτερο βαθμό προφύλαξης. Εφ' όσον η εγχείρηση διαρκεί πάνω από δύο ώρες ή η απώλεια αίματος είναι σημαντική, τότε χρειάζεται διεγχειρητική επανάληψη της δόσεως. Μετά το τέλος της επεμβάσεως δε δικαιολογείται παράταση του χρόνου χορηγήσεως των αντιβιοτικών πέραν των 24 ωρών, γιατί δεν προφυλάσσει ούτε από λοιμώξεις του χειρουργικού τραύματος, ούτε από συστηματικές λοιμώξεις. Σύμφωνα με τα διεθνώς αποδεκτά (The Medical Letter on Drugs and Therapeutics: Antimicrobial Prophylaxis in Surgery, 1993) η περιεγχειρητική χορήγηση μιας κεφαλοσπορίνης 1ης γενεάς ή εφ' όσον επικρατούν σταφυλόκοκκοι ανθεκτικοί στις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες, η χορήγηση βανκομυκίνης είναι υποχρεωτική, όταν η επέμβαση αφορά την κοιλιακή αορτή, τα κάτω άκρα με εγχειρητικό τραύμα στις μηροβουβωνικές περιοχές ή πρόκειται για ακρωτηριασμό ισχαιμούντος σκέλους. Με την τήρηση αυτών των κανόνων χημειοπροφύλαξης η επίπτωση λοίμωξης του αγγειοχειρουργικού τραύματος ελαττώθηκε από 24% σε 1-3% και του τοποθετηθέντος αγγειακού μοσχεύματος από 5,6% σε 0,9%. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Χειρουργικών Λοιμώξεων (1992) σε τοποθέτηση αγγειακού μοσχεύματος συνιστά την ενδοφλέβια χορήγηση κατά την εισαγωγή στην αναισθησία μιας δόσεως κεφαλοσπορίνης πρώτης ή δεύτερης γενεάς ή σουρεϊδοπενικιλίνης. Το σχήμα αυτό μπορεί να επα-

ναληφτεί, χωρίς όμως να είναι απαραίτητο και μετεγχειρητικά σε μία ή δύο δόσεις. Όταν η νοσοκομειακή χλωρίδα είναι αποικισμένη με σταφυλόκοκκους ανθεκτικούς στην μεθικιλίνη, τότε έχει απόλυτη ένδειξη η χορήγηση βανκομυκίνης. Στις περιπτώσεις που το εγχειρητικό τραύμα αφορά την μηροβουβωνική χώρα, ή κατά την ώρα της εγχειρήσεως υπάρχει λοίμωξη σε περιφερικότερο σημείο, πρέπει να χορηγηθεί και νιτροϊμιδαζόλη. Στην χώρα μας τα πράγματα διαφέρουν αρκετά λόγω της διαμορφωθείσας ήδη υψηλής αντοχής των νοσοκομειακών μικροβιακών στελεχών. Έτσι όταν πρόκειται να χειρουργηθεί η κοιλιακή αορτή ή οι λαγόνιες αρτηρίες και ο ασθενής έχει ήδη τριήμερη περιεγχειρητική νοσηλεία το περιεγχειρητικό σχήμα χημειοπροφύλαξης πρέπει να περιλαμβάνει βανκομυκίνη, σιπροφλοξασίνη ή κεφταζινίμη για την πρόληψη λοιμώξεων από νοσοκομειακούς Gram(-) μικροοργανισμούς συμπεριλαμβανόμενης και της *Pseudomonas aeruginosa* και νιτροϊμιδαζόλη ή κλινδαμυκίνη για την προφύλαξη από αναερόβια στελέχη<sup>2,13,69-71</sup>.

#### 6.4.2 Περιεγχειρητική χημειοθεραπεία

Η χορήγηση αντιβιοτικών στην φάση της αντιμετώπισης της λοίμωξης των αγγειακών μοσχευμάτων επιβάλλει τη λήψη καλλιεργείων και τη διενέργεια αντιβιογράμματος. Σε λοιμώξεις από *Staphylococcus Π.(-)* χρησιμοποιείται ενδοφλέβια κυρίως βανκομυκίνη μόνη της ή σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη και για διάστημα 14 ημερών. Στην συνέχεια χορηγείται ριφαμπικίνη από του στόματος για 1-2 μήνες. Μερικοί προτείνουν και την εφ' όρου ζωής χορήγηση αντιβιοτικών με βάση τα αποτελέσματα των καλλιεργείων από το μόσχευμα. Σε λοίμωξη αορτικού μοσχεύματος επιβάλλεται η χορήγηση συνδυασμού αντιβιοτικών με βάση τις καλλιέργειες για διάστημα τουλάχιστον 6 εβδομάδων. Τέλος, στις περιπτώσεις που πρέπει επειγόντως να τοποθετηθεί αορτική πρόθεση και υπάρχει λοίμωξη στην περιφέρεια, μετεγχειρητικά πρέπει να χορηγηθούν αντιβιοτικά κατάλληλα για τη θεραπεία της περιφερικής λοίμωξης και σύμφωνα με τα αποτελέσματα επαναλαμβανόμενων καλλιεργείων. Αν δε υπάρχει η χρόνια ευχέρεια τότε πρέπει να θεραπεύεται ή τουλάχιστον να γίνεται προσπάθεια υποχώρησης των τοπικών σημείων της ιστικής λοίμωξης και στη συνέχεια να ακολουθεί η αρτηριακή αποκατάσταση<sup>2,4,13,72</sup>.

#### 7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η επιτυχής αντιμετώπιση των λοιμώξεων των αγγειακών μοσχευμάτων απαιτεί γνώση των παθογενετικών μηχανισμών, των παραγόντων κινδύνου λοίμωξης, των βιοσυνθετικών υλικών και των στρατηγικών χειρισμών για την εκρίζωση της εστίας της λοίμωξης.

Η έγκαιρη διάγνωση, και ο καλύτερος σχεδιασμός των διορθωτικών χειρουργικών επεμβάσεων συνετέλεσαν ουσιαστικά στη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων.

Η εφαρμογή των αρχών της αγγειοχειρουργικής και η ανάπτυξη σύγχρονων επιλογών θεραπείας (διατήρηση του μοσχεύματος, ανατομική *in situ* αντικατάσταση) έχει μειώσει σημαντικά την νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Τόσο η εκτομή όσο και η διατήρηση του μοσχεύματος απαιτούν ικανή γνώση και κλινική εμπειρία.

Γενικά η επιτυχημένη έκβαση του προβλήματος απαιτεί τη σωστή προετοιμασία του ασθενούς και την ανάπτυξη σωστής στρατηγικής απ' τον χειρουργό για την αφαίρεση της λοιμογόνου εστίας και την ικανοποιητική επαναϊμάτωση των περιφερικών ιστών.

Τρία σημαντικά στοιχεία αξίζουν ιδιαίτερης προσοχής για την έρευνα. Αυτά είναι οι μεταβολές της συμπεριφοράς των μικροβίων στα βιοσυνθετικά υλικά, η ανάπτυξη μοσχευμάτων με αντίσταση στον αποικισμό των μικροβίων και η ανοσοποιητική συμπεριφορά του ασθενούς.

Διάφορες έρευνες στο βαθμό ανθεκτικότητας στη λοίμωξη και αλλαγές στην κατασκευή των βιοσυνθετικών υλικών έδωσαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η επαναλοίμωξη μετά την *in situ* αντικατάσταση του αγγειακού μοσχεύματος δείχνει να ελαττώνεται με τη χρήση μοσχευμάτων εμπλουτισμένων με αντιβιοτικά (αμικασίνη, ριφαμπικίνη, οξακιλλίνη). Σε πολλά κέντρα χρησιμοποιήθηκαν μοσχεύματα Dacron με ζελατίνη εμπλουτισμένη με αντιβιοτικά και κυρίως ριφαμπικίνη. Η τεχνική αυτή απαιτεί επώαση 10 min και εξασφαλίζει μεγάλες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στις επιφάνειες του μοσχεύματος για δύο τουλάχιστον ημέρες. Επίσης έχει προταθεί η χρησιμοποίηση ήδη επιηλιοποιηθέντων μοσχευμάτων ώστε να μειώνεται στο ελάχιστο δυνατό η δυνατότητα συγκολλησεως των μικροβίων επί τυχόν βακτηριαμίας. Με όλες αυτές τις προσπάθειες έγινε δυνατή η μείωση της θνητότητας από τα επίπεδα του 38-70% που ήταν το 1970, σε 11-20% σήμερα και το ποσοστό των ακρωτηριασμών από 30-50% το 1970, σε 17-39%

σήμερα. Μεγάλο πρόβλημα παραμένει ακόμη η αντιμετώπιση της σηπτικής αιμορραγίας. Η θνητότητα στην περίπτωση αυτή για τα κεντρικά μοσχεύματα φτάνει μέχρι 90%, ενώ στα περιφερικά μοσχεύματα έχει περιοριστεί στο 10%<sup>61,67,68,72-78</sup>.

### ABSTRACT

**Kambaroudis Ap, Gerassimidis Th. Infection of intravascular grafts. Hell Iatr 2003, 69: 202 - 211.**

Infection of vascular grafts is one of the most serious and dangerous complications, its frequency ranging between 0,6-6%. It can appear during the immediate postoperative period (primary infection), or after months or years after surgery (late infection). The pathogenic microorganism that is most commonly isolated is *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. The infection can involve only the skin and subcutaneous tissues or it may spread to the graft. The location of surgical wound, the location, the route and the type of graft, the presence of foreign bodies, the ability of microbes to infiltrate the graft surfaces, their kind or infective actions, the ability of the graft to adjust to the surrounding tissues and the immune status of the patient are some of the factors that influence the percentage of the appearance of infection. The diagnosis is based on clinical findings and the results of laboratory investigations. Management of the intravascular grafts infection is difficult, perplexing and long. Apart from antibiotic coverage surgical intervention is always necessary. Surgical debridement is enough for superficial infections, while removal of the graft is necessary when the infection has spread in depth involving the graft. Meticulous surgical technique, better knowledge of the alteration in the behavior of microorganism to biosynthesis materials, the evolution of grafts that are resistant to the colonization of microbes and the improvement of the immunological behavior of the patient are factors that can decrease even more the percentage of the vascular surgical wound.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Bandyk DF, Esses GE.* Prosthetic graft infection. *Surg Clin North Am* 1994, 74(3): 571-90.
2. *Γερασιμίδης Θ.* Η λοίμωξη του τραύματος και του μοσχεύματος σε αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις για την αποκατάσταση της αιμάτωσης στα κάτω άκρα 1998, 2(3): 99-109.
3. *Show RS, Baue AE.* Management of sepsis complicating arterial reconstructive surgery. *Surgery* 1963, 73: 75.
4. *Γερασιμίδης Θ, Καμπαρούδης Απ, Μπίλμπαση Ε, Σμπανούνης ΧΝ.* Αγγειακά μοσχεύματα και λοίμωξη του τραύματος. *Χειρουργικά Χρονικά* 1996, 1: 118-23.
5. *Piano G.* Infections in lower extremity vascular grafts. *Surg Clin North Am* 1995: 799-809.
6. *Bunt TJ.* Vascular graft infection: A personal experience. *Cardiovasc Surg* 1993, 1: 489-93.
7. *Cruse PJE, Food R.* A five-year prospective study of 23,649 surgical wounds. *Arch Surg* 1973, 107: 206-10.
8. *Hoffert PW, Gensler S, Haimovici H.* Infection complicating arterial grafts: personal experience with 12 cases and review of the literature. *Arch Surg* 1965, 90: 427-35.
9. *Jensen LJ, Kimose HH.* Prosthetic graft infections: A review of 720 arterial prosthetic reconstructions. *Thorac Cardiovasc Surg* 1985, 33: 389-91.
10. *Lorentzen JE, Nielsen OM, Arendrup H.* Vascular graft infection: An analysis of sixty-two graft infections in 2411 consecutively implanted synthetic vascular grafts. *Surg* 1985, 98: 81-6.
11. *Roon AJ, Malone JM, Moore WS, Bean B, Campagna G.* Bacteremic infectability: A function of vascular graft material and design. *J Surg res* 1997, 22: 489-98.
12. *Moore WS, Malone JM, Keown K.* Prosthetic arterial graft material, influence on neointimal healing and bacteriemic infectability. *Arch Surg* 1980, 115: 1379-83.
13. *Γιαμαρέλλου Ε.* Λοιμώξεις στα αγγειακά μοσχεύματα. *Ελλην Αγγειοχειρουργική* 1994, 3: 5-9.
14. *Sladen JG, Chen JC, Reid JD.* An aggressive local approach to vascular graft infection. *Am J Surg* 1998, 176: 222-5.
15. *Henke PK, Bergamini TM, Rose SM, Richardson JD.* Current options in prosthetic vascular graft infection. *Am Surg* 1998, 64: 39-45.
16. *Bergamini TM, Bandyk DF, Govostis D.* Identification of *Staphylococcus epidermidis* vascular graft infections: A comparison of culture techniques. *J Vasc Surg* 1989, 9: 665-70.
17. *Bandyk DF, Berni GA, Thiele BL.* Aortofemoral graft infection due to *Staphylococcus epidermidis*. *Arch Surg* 1984, 119: 102-8.
18. *Szilagyi DE, Smith RF, Elliott JD, Vranderic MD.* Infection in arterial reconstruction with synthetic grafts. *Ann Surg* 1972, 176: 36-72.
19. *Golan JF.* Vascular graft infection. *Infect Dis Clin North Am* 1989, 3: 247-52.
20. *Richter HM.* Analysis of risk factors for surgical wound infection following vascular surgery. *Am J Med* 1991, 170(Suppl BB).
21. *Vo NM, Chi DD, Stanton PE.* Effect of graded aortic occlusion on the reticuloendothelial system. *Vasc Surg* 1987, 21: 412-19.
22. *Elek SD, Connors PE.* The virulence of *Staphylococcus pyogenes* for man: A Study of the problems of wound infection. *Br J Exp Path* 1957, 38: 573-86.
23. *Schmitt DD, Bandyk DF, Perget AJ.* Bacterial adherence to vascular prostheses: A determinant of graft infecti-

- vity. *J Vasc Surg* 1987, 6: 476-81.
24. *Tojo M, Goldman DA, Pier BG*. Isolation and characterization of a capsular polysaccharide adhesion from *Staphylococcus epidermidis*. *J Infect Dis* 1988, 157: 713-22.
  25. *Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudeaux P*. Pathogenesis of foreing body infection. Description and characteristics in an animal model. *J Infect Dis* 1982, 146: 498.
  26. *Dougherty SH, Simmons RL*. Infections of bionic man: The pathobiology of infection in prosthetic devices: Part I and II. *Curr Probl Surg* 1984, 19: 1-314.
  27. *Geary KJ, Tomkiewicz ZM, Harisson HN*. Differential effects of a gram-negative and a gram-positive infection in autologous and prosthetic grafts. *J Vasc Surg* 1990, 11: 339-47.
  28. *Tollefson DF, Bandyk DF, Kaebnick HW*. Surface biofilm disruption: Enhanced recovery of microorganisms from vascular prostheses. *Arch Surg* 1987, 122: 38-43.
  29. *Pasternak BM, Paruk FC, Kagan S, Lewiff S*. A synthetic vascular conduit (expanded PTFE) for hemodialysis access-a preliminary report. *Vasc Surg* 1997, 11: 99-102.
  30. *Greco RS, Terosiero JV, Smilov PC, Harvey RA*. Light nad electron microscopic studies of an antibiotic bonded vascular graft. *J Cardiovasc Surg* 1984, 25: 489.
  31. *Stahan M*. Edmonson. Prosthetic graft infection. *Crit Ischaemia* 1993, 2: 5-16.
  32. *Cristina AG, Costerton JW*. Bacterial adherence and the glycocalyx and their role in muscoskeletal infection. *Orthop Clin North Am* 1984, 15: 517-35.
  33. *Macbeth GA, Rubin JR, McIntyre KE*. The relevance of arterial wall microbiology to the treatment of prosthetic graft infections: Graft infection vs arterial infection. *J Vasc Surg* 1984, 6: 750-6.
  34. *Levy MF, Schmitt DD, Edmiston CE*. Sequential analysis of staphylococcal colonization of body surface cultures on patients undergoing vascular surgery. *J Clin Microbiol* 1990, 28: 664-9.
  35. *Καμπαρούδης Απ, Γερασιμίδης Θ, Κατσόικα Ε, Κατσαβέλλη Α*. Παράγοντες κινδύνου στη λοίμωξη του τραύματος μετά από αγγειοχειρουργική επέμβαση (προοπτική μελέτη-πρόδρομος ανακοίνωση). Ανακοινώθηκε στο 3ο Συνέδριο Χειρουργικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος 1997 αρ. περ. 1.
  36. *Ernst CB, Campbell Hc, Caugherty ME*. Incidence and significance of intraoperative cultures during abdominal aortic aneurysmectomy. *Ann Surg* 1977, 185: 626-33.
  37. *Durham JR, Malone JM, Bernhard VM*. The impact of multiple operations on the importance of arterial wall cultures. *J Vasc Surg* 1987, 5: 160-9.
  38. *Bunt TJ*. Synthetic vascular graft infections. I Graft infections. *Surgery* 1983, 93: 733-46.
  39. *Bunt TJ*. Synthetic vascular graft infections II. Graft-enteric erosions and graft-enteric fistulas. *Surgery* 1983, 94: 1-9.
  40. *Polak JF, Donaldson MC, Whittermore AD*. Pulsative masses surrounding vascular prostheses: Real-time US color flow imaging. *Radiology* 1989, 170: 363-6.
  41. *Olofsson PA, Auffermann W, Higgins CB*. Diagnosis of prosthetic aortic graft infection by magnetic resonance imaging. *J Vasc Surg* 1988, 8: 99-105.
  42. *Merrel SW, Lawrence PF*. Diagnosis of graft infection: Anatomic and functional imaging techniques. *Seminars in Vascular Surgery* 1990, 3: 89-100.
  43. *Sedwitz MN, Davies RJ, Pretorius HT*. Iridium 111-labeled white blood cell scans after vascular prosthetic reconstruction. *J Vasc Surg* 1987, 6: 476-81.
  44. *Hicks RC, Greenhalgh RM*. The pathogenesis of vascular graft infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997, 14: 5-9.
  45. *Jones L, Braithwaite BD, Davies B, Heather BR, Earnshaw JJ*. Mechanism of late prosthetic vascular graft infection. *Cardiovasc Surg* 1997, 5: 486-9.
  46. *Liberatore M, Iurilli AP, Ponzo F, et al*. Clinical usefulness of technetium-99m-labeled leukocyte scan in prosthetic vascular graft infection. *J Nucl Med* 1998, 39(5): 875-9.
  47. *Vogelzang RL, Limpert JD, Yao JST*. Detection of prosthetic vascular complications: Comparison of CT and angiography. *AJR* 1987, 148: 819-23.
  48. *O'Hara P, Borkowski GP, Hertzner NR*. Natural history of periprosthetic air on computerized axial tomographic examination of the abdomen following abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1984, 1: 429-33.
  49. *Qvarfordt PG, Reilly LM, Mark AS*. Computerized tomographic assessment of graft incorporation after aortic reconstruction. *Am J Surg* 1985, 150: 227-31.
  50. *Reilly LM, Altman H, Lusby RJ*. Late results following surgical management of vascular graft infection. *J Vasc Surg* 1984, 1: 36-44.
  51. *Quinones-Baldrich WJ, Hernandez JJ, Moore WS*. Long-term results following surgical management of aortic graft infection. *Arch Surg* 1991, 126: 507-11.
  52. *Huh J, Chen JC, Furman GM, Malki C, King B, Kafie F, Wilson SE*. Local treatment of prosthetic vascular graft infection with multivesicular liposome-encapsulated amikacin. *J Surg Res* 1998, 174(1): 54-8.
  53. *Wilkinson JM, Munro EN, Welsh CL, Coen LD*. Successful non operative management of late infrainguinal polytetrafluoroethylene vascular graft infection with antibiotics alone: a report of two cases. *Panminerva med* 1997, 39(2): 128-31.
  54. *Lemerev VL, Mikhailov IP*. Surgical tactics in prosthesis related vascular graft infections. *Khirurgiia* 1997, 7: 10-2.
  55. *Perez-Burkhardt JL, Gonzalez-Fajardo JA, Carpintero LA, Mateo AM*. Sartorius myoplasty for the treatment of infected groins vascular grafts. *J Cardiovasc Surg* 1995, 36(6): 581-5.
  56. *Taylor SM, Weatherford DA, Langan EM, Lokey JS*. Outcomes in the management of vascular prosthetic graft infections confined to the groin: a reappraisal. *Ann Vasc Surg* 1996, 10(2): 117-22.
  57. *Calligaro KD, Westcott CJ, Buckley RM*. Infrainguinal anastomotic arterial graft infections treated by selective graft preservation. *Ann Surg* 1992, 216: 74-9.
  58. *Durham JR, Rubin Jr, Malone JM*. Management of infected infrainguinal bypass grafts. In Bergan JJM, Yao JST: *Reoperative Arterial Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1986, 359-68.
  59. *Mixer RC, Turnipseed WD, Smith DJ*. Rotational muscle flaps: A new technique for covering infected vascular grafts. *J Vasc Surg* 1989, 9: 472-8.
  60. *Ehrenfeld WK, Wilbur BG, Olcott C, Stoney RJ*. Autogeno-

- us tissue reconstruction in the management of infected prosthetic grafts. *Surgery* 1979, 85: 82-92.
61. *Knosalla C, Goeau-Brissonniere O, Leflon V, et al.* Treatment of vascular graft infection by in situ replacement with cryopreserved aortic allografts: an experimental study. *J Vasc Surg* 1998, 27(4): 689-98.
  62. *Reilly LM, Stoney RJ, Goldstone J.* Improved management of aortic graft infection: The influence of operation sequence and staging. *J Vasc Surg* 1987, 5: 421-31.
  63. *O'Hara P, Hertzner NR, Beven EG.* Surgical management of infected abdominal aortic grafts: Review of a 25-year experience. *J Vasc Surg* 1986, 3: 725-31.
  64. *Lorentzen JE, Nielsen OM.* Aorto-bifemoral bypass with autogenous saphenous vein in treatment of paninfected aortic bifurcation graft. *J Vasc Surg* 1986, 4: 666-8.
  65. *Tobin KD.* Aortobifemoral perigraft abscess: Treatment by percutaneous catheter drainage. *J Vasc Surg* 1988, 8: 339-43.
  66. *Taylor SM, Mills JL, Fujitani RM.* The influence of groin sepsis on extraanatomic bypass patency in patients with prosthetic graft infection. *Ann Vasc Surg* 1992, 6: 80-4.
  67. *Strachan CJL, Newson SWB, Ashton TR.* The clinical use of an antibiotic-bonded graft. *Eur J Vasc Surg* 1991, 5: 627-32.
  68. *Torsello G, Sandmann W.* Use of antibiotic-bonded grafts in vascular grafts infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997, 14: 84-7.
  69. *Strachan CJ.* Antibiotic prophylaxis in peripheral vascular and orthopaedic prosthetic surgery. *J Antimicrob Chemother* 1993, 3: 65.
  70. *Surgical Infection Society of Europe.* Antimicrobial prophylaxis in surgery. February 1992.
  71. *The Medical Letter of Drugs and Therapeutics.* Antimicrobial prophylaxis in Surgery 1993, 35: 91.
  72. *Towne JB, Seabrook GR, Bandyk DF.* In situ replacement of arterial prostheses infected with bacterial biofilms: Long-term follow up. *J Vasc Surg* 1994, 19: 262-70.
  73. *Garrison JR, Henke PK, Smith KR, et al.* In vitro and in vivo effects of rifampicin on *Staphylococcus epidermidis* graft infections. *Asaio J* 1997, 43(1): 8-12.
  74. *Sardelic F, Ao PY, Taylor DA, Fletcher JP.* Prophylaxis against *Staphylococcus epidermidis* vascular graft infection with rifampicin-soaked, gelatin-sealed Dacron. *Cardiovasc Surg* 1996, 4(3): 389-92.
  75. *Yamamura K, Sakurai T, Yano K, Osada T, Nabeshima T.* Prevention of vascular graft infection by sisomicin incorporated into fibrin glue. *Microbiol Immunol* 1995, 39(11): 895-6.
  76. *Parola P, Maurin M, Alini Y, Juhan C, Brouqui P.* Use of 16S-rRNA gene sequencing to identify *Lactobacillus casei* in septicaemia secondary to a paraprosthetic enteric fistula. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998, 17(3): 203-5.
  77. *Vicaretti M, Hawthorne WJ, Ao PY, Fletcher JP.* An increased concentration of rifampicin bonded to gelatin-sealed Dacron reduces the incidence of subsequent graft infections following a staphylococcus challenge. *Cardiovasc Surg* 1998, 6(3): 268-73.
  78. *Neylon AR.* Aortic prosthetic infection. *BJ Surg* 1999, 86: 453-6.
- Αλληλογραφία:*  
 Α. Καμπαρούδης  
 Σωκράτους 16  
 561 23 Αμπελόκηποι  
 Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*  
 Ap. Kamaroudis  
 16, Sokratous Str.  
 561 23 Ampelokipi – Thessaloniki  
 Greece

## Αλλεργική μυκητιασική ρινοπαραρρινοκοιλίτιδα: Μια πρόσφατα αναγνωρισμένη οντότητα

Θεογνωσία Χειμών, Ιωάννης Μπιζάκης

ΩΡΛ Κλινική, Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

**Περίληψη.** Η αλλεργική μυκητιασική ρινοπαραρρινοκοιλίτιδα (AFRS) είναι μία πρόσφατα αναγνωρισμένη οντότητα με παθοφυσιολογία παρόμοια με αυτήν της αλλεργικής βρογχοπνευμονικής ασπεργίλλωσης (ABPA). Παρά το γεγονός ότι η αλλεργική μυκητιασική ρινοπαραρρινοκοιλίτιδα έχει αναγνωριστεί τουλάχιστον κατά την τελευταία εικοσαετία, στην κλινική πράξη δύσκολα διακρίνεται ως ξεχωριστή ο-

ντότητα ανάμεσα στις μυκητιασικές λοιμώξεις των παραρρινίων κόλπων. Αυτό οφείλεται κύρια στην έλλειψη σταθερών διαγνωστικών κριτηρίων, καθώς και στη δυσκολία των εργαστηρίων (παθολογοανατομικό, μικροβιολογικό) να θέσουν τη διάγνωση από το υλικό που τους παρέχεται.

*Ελλην Ιατρ 2003, 69: 212 - 216.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Υπάρχουν δύο βασικοί τύποι μυκητιασικής νόσου: διηθητικός και μη διηθητικός. Αυτοί μπορούν να διαιρεθούν στις εξής κατηγορίες: Οξεία διηθητική-νεκρωτική μορφή, χρόνια διηθητική (κοκκιωματώδης και μη), μυκήτωμα, σαπροφυτικός αποικισμός και αλλεργική μυκητιασική παραρρινοκοιλίτιδα<sup>1</sup>. Οι μορφές αυτές μπορούν να υποπέσουν από μία μη διηθητική σε διηθητική ανάλογα με το ανοσολογικό προφίλ του ασθενή (Πίν. 1)<sup>1</sup>. Η αλλεργική μυκητιασική παραρρινοκοιλίτιδα είναι εξ'ορισμού μη διηθητική μορφή μυκητιασικής νόσου. Τελευταία, κερδίζει μεγάλο ενδιαφέρον τόσο η παθοφυσιολογία της αλλά και τα κριτήρια διάγνωσης και οι θεραπευτικές προσεγγίσεις που έχουμε στα χέρια μας, αφού φαίνεται ότι τουλάχιστον στη χώρα μας πρόκειται για μια υποτιμημένη οντότητα.

### ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Πρώτος ο Safirstein το 1976 παρουσίασε το συνδυασμό της ρινικής πολυποδίασης, το σχηματισμό κρουστών και την καλλιέργεια *Aspergillus* από υλικό των παραρρινίων και τις ομοιότητες με την αλλεργική

βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση (ABPA)<sup>2</sup>. Το 1983 η Anna-Luise Katzenstein και συν. παρουσίασαν επτά περιπτώσεις χρόνιας παραρρινοκοιλίτιδας συσχετιζόμενες με νημάτια μυκήτων (αλλεργική παραρρινοκοιλίτιδα από ασπέργιλλο) και τις ομοιότητες με την ABPA<sup>3</sup>. Οι Sher και Schwartz πέντε χρόνια αργότερα παρουσίασαν την πρώτη περίπτωση ασθενή με ταυτόχρονη ABPA και AFRS<sup>4</sup>. Σε δυο διαφορετικές εργασίες οι Allphin και Manning αναφέρουν ότι υπεύθυνοι μύκητες για την AFRS είναι αυτοί της οικογένειας *Dematiaceae*<sup>5,6</sup>.

### ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η επίπτωση της νόσου παρουσιάζει ποικίλη γεωγραφική κατανομή και είναι η πιο κοινή μυκητιασική λοίμωξη στις ΗΠΑ. Σε μεγάλες σειρές φαίνεται να σχετίζεται με το 5-10% όλων των επεμβάσεων στα παραρρίνια<sup>1</sup>. Αναγνωρίζεται σε μεγαλύτερο ίσως ποσοστό τελευταία λόγω αλλαγών στην ταξινόμηση των μυκήτων και χάρη στη βελτίωση των καλλιιεργητικών τεχνικών.

Ο ασθενής που πάσχει από AFRS, είναι συνήθως νέος, ηλικίας 23-42 ετών<sup>1</sup>. Οι άντρες προ-

**Πίνακας 1.** Διάφοροι τύποι μυκητιασικής νόσου των παραρρινίων κόλπων

Τύπος	Ανοσολογικό επίπεδο
<b>Διηθητικός</b> Οξεία κεραυνοβόλος μυκητιασική παραρρινοκολπίτιδα	Ανοσοκατασταλαμένος
Χρόνια μυκητιασική παραρρινοκολπίτιδα	Φυσιολογικός
<b>Μη διηθητικός</b> Μυκήτωμα	Φυσιολογικός
Αλλεργική μυκητιασική παραρρινοκολπίτιδα	Ατοπικός

σβάλλονται στο ίδιο ποσοστό με τις γυναίκες, αν και οι Manning και Holman αναφέρουν μικρή υπεροχή των ανδρών (1,6:1)<sup>7</sup>. Η νόσος εμφανίζεται κυρίως σε ζεστά και υγρά κλίματα. Το 50% των ασθενών με AFRS πάσχουν από άσθμα, ενώ περίπου το 27% εμφανίζει υπερευαισθησία στην ασπιρίνη<sup>8</sup>. Οι ασθενείς με AFRS είναι εξ'ορισμού ατοπικοί, με επαρκές ανοσολογικό σύστημα και φυσιολογικές τιμές ΤΚΕ, εκτός και αν αναπτύξουν βακτηριδιακή επιμόλυνση<sup>1</sup>.

### ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Οι ασθενείς με AFRS, συνήθως γνωστοί ατοπικοί, παρουσιάζουν συμπτώματα ίδια με εκείνους που πάσχουν από χρόνια παραρρινοκολπίτιδα. Τυπικά έχουν ιστορικό ρινικής πολυποδίασης και πολλοί από αυτούς έχουν ήδη υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση στην περιοχή ρινός-παραρρινίων κόλπων. Το 75% των ασθενών περιγράφουν αποβολή εκκρινμάτων που μοιάζουν με σκουρόχρωμα ρινικά εκμαγεία, ελαστικής σύστασης<sup>1</sup>. Αυτά αποτελούνται από την αλλεργική βλεννίνη μέσα στην οποία μπορούν να βρεθούν μυκήλια μυκήτων.

Συνήθως η απόφραξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού είναι προοδευτική και εξελίσσεται αργά ώστε ο ασθενής δεν μπορεί να είναι σίγουρος για το χρόνο έναρξης του προβλήματος. Σε ορισμένες περιπτώσεις η επέκταση της νόσου σε γειτονικές δομές μπορεί να προκαλέσει δραματική κλινική εικόνα. Ο Carter και συν. αναφέρουν ότι η πρόπτωση οφθαλμού είναι η συχνότερη οφθαλμολογική εκδήλωση της AFRS<sup>9</sup>. Η απώλεια της όρασης από τη νόσο υπολογίζεται σε 3,7% και θεωρείται αναστρέψιμη μετά από άμεση χειρουργική επέμβαση της υποκείμενης νόσου<sup>10</sup>. Όσοι ασθενείς θεραπεύονται μόνο χειρουργικά, συνήθως υποτροπιάζουν. Η κλινική πορεία συνήθως περι-

λαμβάνει επαναλαμβανόμενες χειρουργικές επεμβάσεις και μακρόχρονη αγωγή με στεροειδή στην προσπάθεια να κρατηθεί η νόσος σε ύφεση<sup>11</sup>.

### ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η AFRS πιστεύεται ότι έχει παρόμοιο παθοφυσιολογικό μηχανισμό με την αλλεργική βρογχοπνευμονική αστεργίλλωση (ABPA). Η ABPA είναι νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από άσθμα, αύξηση της ολικής IgE, πνευμονική ηωσινοφιλία, ειδική αλλεργική αντίδραση και παχύρρευστες εκκρίσεις που προκαλούν απόφραξη των βρόγχων και βρογχιεκτασίες.

Η AFRS ξεκινάει όταν ένας ατοπικός ασθενής εκτεθεί σε εισπνεόμενους μύκητες. Έχει υπολογιστεί ότι εισπνέονται περίπου  $5,7 \times 10^7$  σπόρια διαφόρων ειδών μυκήτων στο διάστημα μιας ημέρας<sup>12</sup>. Οι μύκητες εγκαθίστανται σε κάποιο παραρρινίο κόλπο και ξεκινάει μια σταδιακή ανοσολογική αντίδραση, Gell και Coombs I (πιθανά και III)<sup>1</sup>. Ακολουθεί απόφραξη του στομίου του κόλπου λόγω οιδήματος του βλεννογόνου, στάσης των εκκρίσεων και του φλεγμονώδους εξιδρώματος. Η διαδικασία μπορεί επεκτεινόμενη να προσβάλλει κάποιο γειτονικό κόλπο και να προκαλέσει διεύρυνση του κόλπου και οστική διάβρωση. Μπορεί να ακολουθήσει βακτηριδιακή επιμόλυνση δίνοντας την εντύπωση οξείας παραρρινοκολπίτιδας επί εδάφους χρόνιας<sup>1</sup>.

Ασθενείς με AFRS εμφανίζουν αλλεργία σε μύκητες και εμφανίζουν αλλεργική «βλεννώδη» αντίδραση σ'αυτούς. Λόγω υπερευαισθησίας IgE στους μύκητες, ο ασθενής παράγει ηωσινοφιλική αλλεργική βλεννίνη. Οι εισπνεόμενοι μύκητες προσκολλώνται στη βλέννη από την MBP (major basic protein), η οποία απελευθερώνεται από την αποκοκκίωση των ηωσινοφίλων<sup>1</sup>. Το «σήμα» για τη μετανάστευση των ηωσινοφίλων και την αποκοκκίωσή τους μεταδίδεται μέσω IL-5 από τα T-λεμφοκύτταρα. Οι μεγάλες ποσότητες MBP είναι τοξικές για το βλεννογόνο και οδηγούν σε βλάβη του επιθηλίου και στη συνέχεια σε χρόνια παραρρινοκολπίτιδα και πολυποδίαση<sup>1</sup>.

Ο παραπάνω μηχανισμός αποτελεί μια εξήγηση της παθοφυσιολογίας της νόσου αν και αυτή δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί. Αν θεωρήσουμε ότι η ύπαρξη μυκήτων σε κάποιο παραρρινίο κόλπο μπορεί δυνητικά να λάβει διηθητική μορφή, η επιλογή της ευρείας χειρουργικής επέμβασης σε συνδυασμό με συστηματική χορήγηση αντιμυκητιασικών φαίνεται η ορθότερη θεραπευτική προσέγγιση<sup>13</sup>. Αν όμως δεχτούμε ότι η νόσος αφορά μια α-

νοσολογική απάντηση στην παρουσία μυκητιασικών αντιγόνων, η χρήση κορτικοστεροειδών είναι ίσως η πιο κατάλληλη αγωγή αποφεύγοντας συγχρόνως και τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιμυκητιασικών όπως της αμφοτερικίνης και της ιτρακοναζόλης<sup>13</sup>.

## ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Οι πρώτες αναφορές της νόσου, οι οποίες ενοχοποιούσαν είδη *Aspergillus* για την εμφάνιση της AFRS, βασιζόνταν κυρίως στην εμφάνιση των υφών (νηματίων των μυκηλίων) κατά την ιστολογική εξέταση, καθώς και στις κλινικές και ανοσολογικές ομοιότητες της νόσου με την ABPA<sup>13</sup>. Επιπλέον βρέθηκε αυξημένη ειδική IgE για τον *Aspergillus flavus* σε μικρή σειρά ασθενών<sup>3</sup>.

Με τη βελτίωση των καλλιεργητικών τεχνικών έγινε εμφανές ότι είναι δυνατόν να παίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο και άλλα είδη μυκήτων στην εκδήλωση της νόσου. Σε μια μεγάλη σειρά 263 ασθενών με θετικές καλλιέργειες στους 168, βρέθηκε ότι μόνο το 13% οφειλόταν σε είδη *Aspergillus*, ενώ το 87% οφειλόταν σε μύκητες της οικογένειας dematiaceous<sup>7</sup>. Τα κυριότερα είδη της οικογένειας είναι *Bipolaris*, *Curvularia*, *Exserohilum*, *Alternaria*, *Drechslera*, *Helminthosporium* και *Fusarium*.

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

### A. Απεικονιστικά ευρήματα

Υπάρχουν ορισμένα χαρακτηριστικά απεικονιστικά ευρήματα στους ασθενείς με AFRS. Παρουσιάζεται κυρίως ως μονόπλευρη νόσος με κατά συνέπεια ασύμμετρη προσβολή των παραρρινίων κόλπων. Η οστική διάβρωση εμφανίζεται σε προχωρημένες καταστάσεις και αφορά κατά σειρά το παρυρώδες πέταλο, το έδαφος του πρόσθιου, μέσου και οπίσθιου κρνιακού βόθρου<sup>13</sup>. Παρά την εκτεταμένη επέκταση της νόσου που παρατηρείται σε ορισμένες περιπτώσεις, δεν υπάρχει πραγματική διήθηση των γειτονικών δομών<sup>13</sup>. Εμφανίζεται επίσης ετερογένεια της πυκνότητας του σήματος στην αξονική τομογραφία. Αν και αυτό το εύρημα δε θεωρείται ειδικό για τη νόσο, μπορεί να προσφέρει προεγχειρητικές πληροφορίες ενδεικτικές για τη διάγνωση της AFRS. Θεωρείται ότι οφείλεται στην ύπαρξη βαρέων μετάλλων (σιδήρου, μαγγανίου) και αλάτων ασβεστίου στην αλλεργική βλεννίνη<sup>14</sup>.

### B. Ανοσολογικές εξετάσεις

Η ολική IgE θεωρείται ένας καλός δείκτης της κλι-

νικής δραστηριότητας της νόσου. Οι ασθενείς με AFRS εμφανίζουν αυξημένο τίτλο ειδικών IgE για αντιγόνα μυκήτων. Θεωρείται ότι οι δερματικές δοκιμασίες έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία από ότι τα RAST στην ανίχνευση ατοπίας σε μύκητες<sup>15</sup>. Τόσο οι *in vitro* μέθοδοι (RAST) όσο και οι *in vivo* (δερματικές δοκιμασίες) εμφανίζουν ευαισθησία σε μεγάλο αριθμό μυκήτων, ενώ η καλλιέργεια συνήθως απομονώνει έναν υπεύθυνο μύκητα για τη νόσο. Πρόσφατα έχει ανακαλυφθεί μία 18-kD πρωτεΐνη στην αλλεργική βλεννίνη και έχει εκφραστεί η θεωρία ότι μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα παν-αντιγόνο<sup>15</sup>.

### Γ. Ιστολογική εξέταση

Η διάγνωση τίθεται με την ιστοπαθολογική εξέταση της βλέννης με ειδικές χρώσεις. Εξέταση της αλλεργικής βλεννίνης με χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης αναδεικνύει την παρουσία ηωσινοφίλων, κρυστάλλων Charcot-Leyden και πιθανά υφών<sup>1</sup>. Οι κρύσταλλοι Charcot-Leyden αποτελούνται από λυσοφωσφολιπάση και το μέγεθός τους ποικίλει από 2 έως 60 μm. Οι κρύσταλλοι διακρίνονται ιδιαίτερα καλά με χρώση Brown-Brenn<sup>1</sup>. Η χρώση Gomori Methenamine silver χρησιμοποιείται για να φανούν τα μυκήλια μέσα στην αλλεργική βλεννίνη, ενώ η χρώση Fontana-Masson επιτρέπει τη διάγνωση της οικογένειας dematiaceous γιατί βάφει τη μελανίνη που είναι χαρακτηριστικό της συγκεκριμένης οικογένειας<sup>1</sup>.

Πρέπει να τονίσουμε ότι η παρουσία της αλλεργικής βλεννίνης είναι το πιο σημαντικό εύρημα για την διάγνωση της AFRS. Η ιστολογική εξέταση πολυπόδων και βλεννογόνου από τα παραρρινία μπορεί να μας δείξει μόνο ότι δεν πρόκειται για διηθητική νόσο<sup>13</sup>.

Αναφέρεται ότι ο πιο σημαντικός παράγοντας για να αναδειχτούν τα νημάτια των μυκηλίων είναι να διαχωριστούν τα παρασκευάσματα σε πολύποδες και αλλεργική βλεννίνη και να ελέγξει την όλη διαδικασία στο παθολογοανατομικό εργαστήριο ο υπεύθυνος που θα θέσει την διάγνωση<sup>16</sup>.

### Δ. Καλλιέργεια μυκήτων

Η καλλιέργεια μυκήτων μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση της AFRS. Σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να βασιστεί κανείς μόνο στα αποτελέσματα της καλλιέργειας. Μια αρνητική απάντηση μπορεί να οφείλεται σε απειρία του εργαστηρίου, ενώ θετική απάντηση μπορεί να αφορά σαπροφυτική ανάπτυξη μυκήτων<sup>13</sup>.



### ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Από την περιγραφή της νόσου μέχρι σήμερα έχουν γίνει πολλές προσπάθειες να οριστούν συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια. Οι Bent και Kuhn όρισαν τα παρακάτω πέντε διαγνωστικά κριτήρια για την διάγνωση της νόσου<sup>17,18</sup>:

- i. Υπερευαισθησία τύπου I
- ii. Ρινικοί πολύποδες
- iii. Χαρακτηριστικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία
- iv. Θετική χρώση για μύκητες
- v. Ύπαρξη αλλεργικής βλεννίτης με τμήματα μυκήτων, χωρίς διήθηση ιστού.

Η παρουσία της αλλεργικής βλεννίτης είναι τόσο σημαντική για τη διάγνωση, ώστε αν κάποιος αποπικός ασθενής δεν έχει πολύποδες, ή χαρακτηριστικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία ή θετική καλλιέργεια για μύκητες, αλλά παρουσιάζει αλλεργική βλεννίνη θεωρείται ότι πάσχει από AFRS.

Η υπερευαισθησία τύπου I σε μυκητιασικά αντιγόνα μπορεί να αναδειχθεί *in vitro* (RAST) ή *in vivo* με τις δερματικές δοκιμασίες. Πρέπει να τονιστεί ότι μπορεί να εμφανιστεί καθυστερημένη απάντηση στις δερματικές δοκιμασίες μέχρι και μετά από 48 ώρες στο 16% έως 33% των ασθενών<sup>1</sup>.

Έχουν επίσης προταθεί 6 ελάχιστα κριτήρια τα οποία υποστηρίζουν τη διάγνωση της AFRS, χωρίς όμως να είναι καθοριστικά αυτής<sup>18</sup>:

- i. Άσθμα
- ii. Μονόπλευρη εντόπιση
- iii. Οστική διάβρωση
- iv. Θετική καλλιέργεια μυκήτων
- v. Κρύσταλλοι Charcot-Leyden
- vi. Ηωσινοφιλία

Το γεγονός ότι κάποιοι ασθενείς, οι οποίοι δεν πληρούσαν όλα τα μείζονα κριτήρια, ανταποκρίθηκαν εξαιρετικά στα θεραπευτικά πρωτόκολλα, ίσως σημαίνει ότι τα κριτήρια δεν εμφανίζονται ταυτόχρονα στους ασθενείς, ή ακόμα και ότι πρέπει να αναθεωρηθούν.

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η χειρουργική θεραπεία έχει βασικά τρεις κύριους στόχους. Πρώτον, θα πρέπει να απομακρυνθεί όλη η αλλεργική βλεννίνη και τα νημάτια των μυκηλίων από τον αποπικό ασθενή, μειώνοντας έτσι κατά το μέγιστο δυνατό την αντιγονική έκθεση. Κατά δεύτερο λόγο θα πρέπει να εξασφαλιστεί ο αερισμός των προσβεβλημένων παραρρινίων κόλπων και τέλος ένας ιδιαίτερα σημαντικός στόχος είναι η διατήρηση ανατομικών οδηγιών σημεί-

ων για τυχόν επανεπέμβαση<sup>1</sup>. Η μετεγχειρητική παρακολούθηση ξεκινάει πολύ γρήγορα. Συνήθως είναι αναγκαίες επισκέψεις κάθε εβδομάδα για την αφαίρεση των σχηματιζόμενων κρουστών, των υπολειμμάτων των μυκήτων καθώς και για τον έλεγχο της κατάστασης του βλεννογόνου<sup>19</sup>. Προεγχειρητικά είναι χρήσιμο να ξεκινήσει ο ασθενής αγωγή με συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών επί μία εβδομάδα για τη μείωση της φλεγμονώδους αντίδρασης και του μεγέθους των πολύπων. Συνιστώμενη δόση είναι 0,5-1,0 mg/kg/ημέρα προεδνιζόνης, η οποία μειώνεται σταδιακά σε διάστημα ενός μηνός μετά την επέμβαση<sup>19</sup>.

Ο Kupferberg και συν. καθόρισαν τέσσερα στάδια του ρινικού βλεννογόνου όπως αυτός ελέγχεται ενδοσκοπικά για την παρακολούθηση της θεραπείας της AFRS (Πίν. 2)<sup>20</sup>.

Πίνακας 2. Στάδια κατά Kupferberg

Στάδιο	Ενδοσκοπικά ευρήματα
0	Χωρίς οίδημα βλεννογόνου ή αλλεργική βλεννίνη
I	Οίδημα βλεννογόνου με ή χωρίς αλλεργική βλεννίνη
II	Πολυποειδής εκφύλιση βλεννογόνου με ή χωρίς αλλεργική βλεννίνη
III	Πολύποδες παραρρινίων με συγκρίματα μυκήτων ή αλλεργική βλεννίνη

### ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Χρησιμοποιούνται σε διάφορα κέντρα πρωτόκολλα χορήγησης στεροειδών συστηματικά και τοπικά χωρίς να έχει ακόμη ξεκαθαριστεί η δόση και το χρονικό διάστημα χορήγησης<sup>13</sup>. Μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρονται η καθυστέρηση της ανάπτυξης, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, ο καταρράκτης, το γλαύκωμα, γαστρεντερικές διαταραχές, η οστεοπόρωση και η άσηπτη νέκρωση του ισχίου. Ακόμα και σε περίπτωση τοπικής αγωγής με στεροειδή, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Η χορήγηση αντιμυκητιασικών όπως η αμφοτερικίνη B, η ιτρακοναζόλη και η φλουκοναζόλη δε φαίνεται να έχουν *in vivo* καμία δράση έναντι των μυκήτων της οικογένειας dematiaceous<sup>7</sup>. Παρά το γεγονός ότι βρέθηκε να μειώνεται η ολική IgE και να απαιτούνται μικρότερες ποσότητες κορτικοστεροειδών για να βρίσκεται σε ύφεση η ABPA με την χρήση ιτρακοναζόλης, η Ferguson τονίζει ότι το κόστος, η έλλειψη δεδομένων και η συσχετιζόμενη θνητότητα με τη χρήση αντιμυκητιασικών δε δικαιολογούν την χορήγηση τέτοιων σκευασμάτων συστηματικά για νόσο μη διηθητική,

όπως η αλλεργική μυκητιασική παραρρινοκολπίτιδα<sup>21,22</sup>. Μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη όσον αφορά στην τοπική χορήγηση αντιμυκητιασικών και την ανοσοθεραπεία της νόσου.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η AFRS είναι νόσος κυρίως ανοσολογικής αρχής παρά λοιμώδους αιτιολογίας. Σημαντικό στοιχείο για τη διάγνωση είναι η παρουσία της αλλεργικής βλεννίνης. Αποτελεί έως το 10% των περιπτώσεων χρόνιας παραρρινοκολπίτιδας που χειρουργούνται. Μπορεί να προκαλέσει οστική διάβρωση αλλά ποτέ διήθηση των γύρω ιστών. Η ολική IgE μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για την κλινική δραστηριότητα της νόσου, ενώ δε φαίνεται να υπάρχει ακόμη αυστηρό πλαίσιο διαγνωστικών κριτηρίων. Η χειρουργική αντιμετώπιση σαν μοναδική θεραπεία οδηγεί σε υψηλά ποσοστά υποτροπής. Η συντηρητική αγωγή είναι σε πολλά σημεία υπό μελέτη και ήδη εφαρμόζονται πρωτόκολλα τοπικής και συστηματικής χορήγησης στεροειδών, τοπικής χορήγησης αντιμυκητιασικών και ανοσοθεραπείας.

### ABSTRACT

**Chimona Th, Bizakis J. Allergic fungal rhinosinusitis. *Hell Iatr* 2003, 69: 212 - 216.**

Allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) is a relatively recently defined pathological entity, with a pathophysiologic mechanism similar to that of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). Though AFRS has been identified during the last 20 years, it is very difficult for it to be distinguished from other forms of fungal sinus infection in clinical practice. The reasons are mainly: a) the lack of specific clinical diagnostic criteria and b) the difficulty of the laboratories to ensure the diagnosis from the specimens they receive.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Houser SM, Corey JP. Allergic fungal rhinosinusitis: pathophysiology, epidemiology and diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000, 33: 399-409.
2. Safirstein B. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with obstruction of the upper respiratory tract. *Chest* 1976, 70: 788-90.
3. Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA. Allergic Aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983, 72: 89-93.
4. Sher TH, Schwartz HJ. Allergic Aspergillus sinusitis with concurrent allergic bronchopulmonary aspergillus: report of a case. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 81: 844-6.
5. Allphin AL, Strauss M, Abdul-Karim FW. Allergic fungal sinusitis: problems in diagnosis and treatment. *Laryngoscope* 1991, 101: 815-20.
6. Manning SC, Schaefer SD, Close LG, Vuitch F. Culture-

- positive allergic fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991, 117: 174-8.
7. Manning SC, Holman M. Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 1998, 108: 1485-96.
  8. Cody DT, Neel HB, Ferreiro JA, et al. Allergic fungal sinusitis: the Mayo clinic experience. *Laryngoscope* 1994, 104: 1074-9.
  9. Carter KD, Graham SM, Carpenter KM. Ophthalmic manifestations of allergic fungal sinusitis. *Am J Ophthalmol* 1999, 127: 189-95.
  10. Marple BF, Gibbs Sr, Newcomer MT, Mabry RL. Allergic fungal sinusitis-induced visual loss. *Am J Rhinol* 1999, 13: 191-5.
  11. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal rhinosinusitis: our experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998, 124: 1179-80.
  12. Novey HS. Epidemiology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998, 18: 641-53.
  13. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: current theories and management strategies. *Laryngoscope* 2001, 111: 1006-19.
  14. Mukherjig SK, Figueroa R, Ginsberg LE, et al. Allergic fungal sinusitis: CT findings. *Radiology* 1998, 207: 417-22.
  15. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal rhinosinusitis: perioperative management, prevention of recurrence and role of steroids and antifungal agents. *Otolaryngol Clin North Am* 2000, 33: 419-40.
  16. Rupa V, Jacob M, Mathews M. Increasing diagnostic yield in allergic fungal sinusitis. *J Laryngol Otol* 2001, 115: 636-8.
  17. Bent JP, Kuhn FA. Antifungal activity against allergic fungal sinusitis organisms. *Laryngoscope* 1996, 106: 1331-4.
  18. Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994, 111: 580-8.
  19. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: surgical management. *Otolaryngol Clin North Am* 2000, 33: 409-18.
  20. Kupferberg SB, Bent JP, Kuhn FA. Prognosis for allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997, 117: 35-41.
  21. Denning DW, Van Wye JE, Lewiston NJ. Adjunctive treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with itraconazole. *Chest* 1991, 100: 813-9.
  22. Ferguson BJ. What role do systemic corticosteroids, immunotherapy, and antifungal drugs play in the therapy of allergic fungal rhinosinusitis? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998, 124: 1174-7.

*Αλληλογραφία:*

Θ. Χειμώνα  
Κουνάβι Πεδιάδος  
701 00 Ηράκλειο

*Corresponding author:*

Th. Chimona  
Kounavi Padiados  
701 00 Hiraklio-Creta  
Greece

## Αεροβιολογικές καταγραφές γύρεων στην περιοχή Θεσσαλονίκης επί 15ετία. Σχέσεις με μετεωρολογικές παραμέτρους και κλινική τους σημασία\*

Δ. Γκιουλέκας<sup>1</sup>, Α. Δάμιαλης<sup>1</sup>, Δ. Παπακώστα<sup>1</sup>, Χ. Μπαλαφούτης<sup>2</sup>, Γ. Χατζηγεωργίου<sup>1</sup>, Δ. Πατάκας<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο "Γ. Παπανικολάου", Εξοχή Θεσσαλονίκης

<sup>2</sup> Τμήμα Μετεωρολογίας και Κλιματολογίας ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Σκοπός της μελέτης ήταν: 1. Η δημιουργία βάσης δεδομένων της κυκλοφορίας γύρεων (ΚΓ) με αλλεργιολογικό ενδιαφέρον στην περιοχή της Θεσσαλονίκης 2. Η αναζήτηση σχέσεων της ΚΓ με μετεωρολογικές παραμέτρους (ΜΠ) και 3. Ανίχνευση ευαισθησίας σε γύρεις (ΕΓ) σε ασθενείς με αναπνευστική αλλεργία (ΑΑ). Η μεθοδολογία περιλάμβανε: 1. Τη 15ετή συνεχή αναγνώριση και ημερήσια καταγραφή 16 ειδών γύρεων με κλινικό ενδιαφέρον. Η καταγραφή γινόταν με συλλεκτική συσκευή Burkard που είναι τοποθετημένη στο κέντρο της Θεσσαλονίκης. 2. Τη 15ετή ημερήσια καταγραφή πέντε μετεωρολογικών παραμέτρων, θερμοκρασία (ΘΣ), σχετική υγρασία (ΣΥ), ύψος βροχής (ΥΒ), ηλιοφάνεια (ΗΦ) και ένταση ανέμου (ΕΑ). Οι καταγραφές γύρεων και ΜΠ γίνονταν συνεχώς από 01/02/87 έως 31/01/2001. Ακολούθησε στατιστική συσχέτιση της ΚΓ με τις ΜΠ. 3. Την ανίχνευση της ΕΓ με δερματικά τεστ (ΔΤ) σε 1744 ασθενείς με ΑΑ που ερευνήθηκαν στο Εξωτερικό Ιατρείο Άσθματος της κλινικής μας, στο διάστημα 1990-2001. Η διερεύνηση της ΕΓ των ασθενών γινόταν με ειδικό έντυπο ερωτηματολόγιο και με 55 ΔΤ στα οποία περιλαμβάνονταν και μεμονωμένα διαλύματα των 13 ειδών γύρεων με ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον. Οι καταγραφές γύρεων έδειξαν ότι το 24,9% του συνόλου των γύρεων που καταγράφηκαν ανήκε στο Κυπαρίσσι, 20,8% ανήκε στη Βελανιδιά, 13,6% ανή-

κε στα Κνιδώδη (Παριετάρια, κ. γνωστό ως περδικάκι), 9,1% στα Ελαιοειδή (Ελιά), 8,9% στα Πευκώδη, 6,3% στα Αγρωστώδη, 5,4% στα Πλατανοειδή, 3% στην Λεπτοκαρυά, 2,5% στα Χηνοποδιώδη, 1,4% στη Λεύκη. Το ποσοστά των γύρεων Σημύδας, Αρτεμισίας, Πεντάνευρου, Ιτιάς, Άλνου και Φτελιάς ήταν μικρότερο του 1%. Η συσχέτιση κυκλοφορίας γύρεων με τις ΜΠ με τη ΘΣ έδειξε στατιστικά σημαντική (ΣΣ) για 15 είδη, ενώ 1 είδη όχι. Σχετικά με την ΗΦ παρατηρήθηκε ΣΣ συσχέτιση για 10 είδη γύρεων. Η ΕΑ παρουσίασε ΣΣ συσχέτιση για 8 είδη γύρεων. Η συσχέτιση με τη ΣΥ ήταν σημαντική μόνο για ένα είδος. Τέλος, η συσχέτιση με το ΥΒ βρέθηκε σημαντική μόνο τρία είδη γύρεων. Η διερεύνηση των ασθενών με δερματικά τεστ έδειξε ότι 530 (40,4%) των ασθενών παρουσίασαν θετικά ΔΤ σε Αγρωστώδη, 417 (31,8%) σε γύρεις Ελιάς, 240 (18,3%) στο Χηνοπόδιο, 201 (15,3%) στις γύρεις Παριετάριας, 198 (15,1%) σε γύρεις Αψιθιάς, 194 (14,8%) στο Πλαντάγκο (κ. γνωστό ως Πεντάνευρο), 166 (12,7%) στο Κυπαρίσσι, 126 (9,6%) θετικά ΔΤ ανευρέθηκαν στην Αγριοφουντουκιά, 122 (9,3%) θετικά ΔΤ βρέθηκαν στα Πευκώδη, 111 (8,4%) στη Λεύκη, 107 (8,2%) ασθενείς αντέδρασαν θετικά στον Πλάτανο, 99 (7,6%) στη Βαλανιδιά, και τέλος 89 (6,8%) στις γύρεις Σημύδας. Τέλος η ευαισθησία στις γύρεις δείχνει μια προτίμηση στους άρρηνες κατά 57,9%.

Ελλην Ιατρ 2003, 69: 217 - 234.

\* Η εργασία βραβεύθηκε στο 17ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο, 11-13 Απριλίου 2002, Θεσσαλονίκη

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από διάφορες μελέτες προκύπτει ότι το άσθμα προσβάλλει 5-30% του πληθυσμού στα παιδιά και 2-30% στους ενήλικες<sup>1,2</sup>. Το μεγάλο εύρος διακύμανσης οφείλεται κυρίως στη διαφορετική γεωγραφική κατανομή των εν λόγω μελετών. Η επίπτωση ωστόσο στα παιδιά είναι μεγαλύτερη από ότι στους ενήλικες, παρ' όλο που στα παιδιά δεν υπάρχει και ο παράγοντας κάπνισμα. Ρινίτιδα ανευρίσκεται σε 40% του πληθυσμού. Από αυτό, το 30% αφορά σε εποχιακή ρινίτιδα και 10% σε ρινίτιδα καθ'όλο το έτος (perennial)<sup>3</sup>. Στη σχέση ρινίτιδας και άσθματος υπάρχουν πολλές μελέτες, σε μια δε από αυτές, όπου χρησιμοποιήθηκαν ειδικά ερωτηματολόγια για τη ρινίτιδα σε ασθενείς με αλλεργικό άσθμα, αναφέρεται ότι συνυπήρχε περιστασιακά ρινίτιδα μέχρι και 98,9%. Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι πρόκειται για «χρόνιο αλλεργικό νόσημα των αεραγωγών»<sup>4</sup>.

Η γυρεοαλλεργία (πυρετός εκ χόρτου, hay fever, γύρωση, pollinosis) αποτελεί μια κοινή και αρκετά συχνή πάθηση, που οφείλεται σε υπερευαισθησία του αναπνευστικού συστήματος και των επιπεφυκώτων. Με τον όρο γυρεοαλλεργία εννοούμε τις εποχικές αλλεργικές εκδηλώσεις που απασχολούν γιατρούς και ασθενείς κατά τη διάρκεια της ανθοφορίας των διαφόρων φυτών. Συχνότερες είναι η αλλεργική ρινίτιδα, η αλλεργική επιπεφυκίτιδα, το αλλεργικό άσθμα και λιγότερο η κνίδωση, με ποικιλία συνδυασμών τους. Ο όρος *αναπνευστική αλλεργία* καλύπτει ταυτόχρονες αλλεργικές εκδηλώσεις από το ανώτερο και το κατώτερο αναπνευστικό, είναι πολύ συνοπτικός και χρησιμοποιείται ευρύτερα τόσο από Έλληνες, όσο και από ξένους συγγραφείς.

Είναι γνωστό από πολλά χρόνια ότι η εισπνοή γυρεοκόκκων προκαλεί συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα σε ευαισθητοποιημένα άτομα, δηλαδή ρινοεπιπεφυκίτιδα και άσθμα. Οι βάσεις για τη διάγνωση και θεραπεία των εποχικών αλλεργικών καταστάσεων τέθηκαν από τον Αγγλο ιατρό Sir Charles Blackley, που έζησε τον 19ο αιώνα<sup>5</sup>. Πολλά στοιχεία των παρατηρήσεων του χρησιμοποιούνται ακόμη και σήμερα τόσο στη διαγνωστική, όσο και στη θεραπευτική των αλλεργικών εποχικών καταστάσεων<sup>6</sup>.

Τα είδη των γυρεοκόκκων που απαντώνται στην ατμόσφαιρα είναι πάρα πολλά και σχετίζονται με τη βλάστηση και τη χλωρίδα της κάθε περιοχής. Οι γυρεοκόκκοι αποτελούν τα “σπερματοζώαρια” του φυτικού βασιλείου και χρησιμεύουν

για τον πολλαπλασιασμό, την καρποφορία και την ανάπτυξη των φυτών, τόσο στην περιοχή όπου βρίσκονται, αλλά και σε άλλες περιοχές μακρύτερα από τις αρχικές καλλιέργειες<sup>7,8</sup>. Η καταγραφή και η πρόβλεψη των γύρεων, που περιέχονται στην ατμόσφαιρα μιας περιοχής, προσελκύουν σήμερα το ενδιαφέρον των ειδικών επιστημόνων για πολλούς λόγους. Στόχος της επιστημονικής έρευνας στην ιατρική επιστήμη είναι η δημιουργία ημερολογιακών χαρτών ανθοφορίας (pollen calendar), καθώς και η πρόβλεψη της κυκλοφορίας και της διακύμανσης των γυρεοκόκκων φυτικών οικογενειών με αλλεργιολογικό ενδιαφέρον κατά περιοχή. Στη χώρα μας δεν υπάρχουν ημερολογιακοί χάρτες κυκλοφορίας γυρεοκόκκων (pollen calendars) που να βασίζονται σε μακρόχρονη ανίχνευση και καταγραφή της κυκλοφορίας τους στην ατμόσφαιρα και να αφορούν ευρύ φάσμα φυτών με αλλεργιολογικό ενδιαφέρον.

## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σκοπός της μελέτης ήταν η δημιουργία μιας χρονικά ευρείας βάσης δεδομένων καταγραφής της ημερήσιας κυκλοφορίας γύρεων (Pollen Calendar), που να αφορά μεγάλο φάσμα γυρεοκόκκων στην περιοχή της Θεσσαλονίκης. Θεωρήθηκε δε απαραίτητο: Α. Να συσχετιστεί η κυκλοφορία των γυρεοκόκκων με τις κυριότερες μετεωρολογικές παραμέτρους που την επηρεάζουν<sup>7,9</sup> και Β. Να ανιχνευτεί η ευαισθησία ασθενών της περιοχής μας με αναπνευστική αλλεργία σε γύρεις που συχνά ενοχοποιούνται για συμπτώματα υπερευαισθησίας του αναπνευστικού συστήματος<sup>10</sup>.

## Περιοχή μελέτης

Η Θεσσαλονίκη είναι μια παλιά πόλη που το 1984 γιόρτασε τα 2300 χρόνια από την ίδρυσή της, έχει γεωγραφικό στίγμα 40ο37'Ε και 22ο57'Ν και αποτελεί σήμερα το κυριότερο πολιτιστικό και οικονομικό κέντρο της Μακεδονίας και της Βόρειας Ελλάδας. Πρόκειται για σύγχρονη πόλη με 800.000 κατοίκους και μέτρια βιομηχανοποίηση. Είναι χτισμένη άναρχα στο βάθος του Θερμαϊκού κόλπου (του Αιγαίου πελάγους) και αποτελεί το δεύτερο σημαντικό λιμάνι της χώρας μας.

Την πόλη της Θεσσαλονίκης περιβάλλουν αρκετοί λόφοι ιδίως από τα βορειοανατολικά όπου είναι ανεπτυγμένο το μεγάλο δάσος του Κέδρινου Λόφου (Σείχ-Σου) που αποτελείται κυρίως από πεύκα, κυπαρίσσια και κέδρους. Στη δυτική πλευ-

ρά της πόλης είναι ανεπτυγμένη η βιομηχανική ζώνη, από όπου όμως η πόλη έρχεται σε επαφή με μεγάλες εκτάσεις καλλιεργούμενων σιτηρών, αγρωστωδών φυτών και άλλων γεωργικών προϊόντων. Η ανατολική πλευρά της πόλης έρχεται σε άμεση επαφή επίσης με μεγάλες εκτάσεις σιτηρών και άλλων αγροτικών καλλιεργειών, αλλά και με μεγάλες εκτάσεις ελαιώνων της Χαλκιδικής. Τέλος η πόλη μας από τη νότια πλευρά της έχει άμεση επαφή με τη Μεσόγειο θάλασσα.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### Ο σχεδιασμός της μελέτης περιλάμβανε:

- A. Την αναγνώριση και την ημερήσια καταγραφή της διακύμανσης 30 ειδών γυρεοκόκκων από διαφορετικές φυτικές οικογένειες. Την επιλογή 16 ειδών, των πλέον σημαντικών από αλλεργιολογική σκοπιά για επεξεργασία και παρουσίαση
- B. Την ημερήσια καταγραφή της διακύμανσης 5 μετεωρολογικών παραμέτρων
- Γ. Τη δημιουργία και παρουσίαση των ημερολογιακών διακυμάνσεων των γύρεων 16 φυτικών ειδών σε διαγράμματα με τη μορφή ημερολογιακών χαρτών ανθοφορίας γυρεοκόκκων (Pollen Calendar)
- Δ. Την ανίχνευση ευαισθησίας (αλλεργίας) σε γύρεις με αλλεργιολογικό ενδιαφέρον σε ασθματικό πληθυσμό της περιοχής μας, κατά το μεγαλύτερο διάστημα που γινόταν η καταγραφή των γυρεοκόκκων
- E. Το συσχετισμό και τη στατιστική ανάλυση των επιμέρους ημερήσιων διακυμάνσεων των γυρεοκόκκων με τις επιμέρους ημερήσιες διακυμάνσεις των μετεωρολογικών παραμέτρων
- Z. Την ανεύρεση και παρουσίαση της ετήσιας έναρξης και του τέλους της ανθοφορίας κάθε φυτικού είδους από τα 16 είδη που καταγράφηκαν, καθώς επίσης και την παρουσίαση της ημερομηνίας του μέγιστου (peak) αριθμού γυρεοκόκκων για κάθε είδος γύρεων που ερευνήθηκε.

### A. Αναγνώριση, καταγραφή και παρουσίαση των γυρεοκόκκων στην ατμόσφαιρα της Θεσσαλονίκης

Η μελέτη αυτή άρχισε ουσιαστικά και πρακτικά από το Σεπτέμβριο του 1986, όταν εγκαταστάθηκε και λειτουργήσε συσκευή εβδομαδιαίας συλλογής και ο μετεωρολογικός σταθμός στο κέντρο της Θεσσαλονίκης. Η ημερήσια συλλογή δειγμάτων γυρεοκόκκων άρχισε από την 1η Φεβρουαρίου 1987 και συνεχίζεται μέχρι και σήμερα. Στην εργασία αυτή παρουσιάζονται τα 15 χρόνια συλλογής των στοιχείων, διάστημα πολύ σημαντικό για δημιουργία ημερολογιακών χαρτών ανθοφορίας μιας περιοχής<sup>11</sup>.

Για τη συλλογή των γυρεοκόκκων χρησιμοποιείται η εβδομαδιαία συλλογής ογκομετρική παγίδα (ΟΣΠ) Burkard, που είναι παγκόσμια αποδεκτό όργανο συλλογής και καταγραφής αερομετακινούμενων σωματιδίων<sup>7,8,12,13</sup>. Η ΟΣΠ είναι τοποθετημένη σε κεντρικό σημείο της Θεσσαλονίκης, δίπλα από το Υπουργείο Μακεδονίας-Θράκης και σε ύψος περίπου 25 μέτρα από το έδαφος (δώμα εξαόροφης οικοδομής)<sup>7</sup>. Βασική αρχή λειτουργίας της ΟΣΠ είναι η συνεχής αναρρόφηση σταθερής ποσότητας αέρα 10 l/min από



Εικ. 1. Ογκομετρική συλλεκτική συσκευή Burkard.

ένα λεπτότατο στόμιο. Η αναρρόφηση αυτή δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα από τις καιρικές συνθήκες (Εικ. 1). Ο προσροφώμενος αέρας κατευθύνεται σε μία επιφάνεια ειδικής ταινίας με επάλειψη κολλητικής ουσίας (σιλικόνη DC 200). Η ειδική αυτή ταινία είναι προσαρμοσμένη σε ένα τύμπανο που περιστρέφεται σταθερά με χρονοδιακόπτη για εβδομαδιαίες/ημερήσιες καταγραφές. Στη ταινία προσκολλώνται όλα τα προσροφώμενα μικροσωματίδια που διέρχονται από το λεπτό στόμιο του σώματος της ΟΣΠ, μεταξύ αυτών προσροφώνται και οι γυρεοκόκκοι που κυκλοφορούν στην ατμόσφαιρα. Η ταινία αποκολλάται και μετά από ειδική επεξεργασία και χρώση αποθηκεύεται σε αντικειμενοφόρες πλάκες. Σε κάθε αντικειμενοφόρο πλάκα τοποθετούνται 48 mm της ταινίας που αντιστοιχούν σε υλικό συλλογής ενός 24ώρου. Το τμήμα αυτό της ταινίας μετά από ειδική επεξεργασία τακτοποιείται σε ειδικές κασετίνες για περαιτέρω επεξεργασία δηλαδή αναγνώριση, καταμέτρηση και αποθήκευση. Η αναγνώριση και η καταμέτρηση των γυρεοκόκκων γίνεται με μικροσκόπιο φωτισμού και σε μεγένθυση 40X. Η καταμέτρηση γίνεται σε ημερήσια βάση και ακολουθεί αναγωγή σε αριθμό γυρεοκόκκων ανά κυβικό μέτρο αέρα<sup>7,10,12</sup>.

Η παρουσίαση των στοιχείων σε Εικόνες, Πίνακες και Διαγράμματα έγινε σε μέσες τιμές 10ημέρων, όπως προβλέπεται από την απόφαση του 1988 της International Association for Aerobiology<sup>11</sup>. Σε πολλές δε περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκαν «τρέχουσες τιμές» 10ημέρων.

Τρέχουσες τιμές ή κινητός μέσος όρος τιμών για συγκεκριμένο διάστημα αποτελεί στατιστικό τέχνασμα παρουσίασης τιμών με μεγάλη μεταβλητότητα, για άμβλυνση των αντιθέσεων από τιμή σε τιμή. Αυτό μας επιτρέπει να παρατηρούμε την τάση της διακύμανσης, πράγμα σημαντικότερο από τις ημερήσιες τιμές. Στην περίπτωσή μας, η άμβλυνση των τιμών των αλλεργιογόνων της ατμόσφαιρας από ημέρα σε ημέρα μας επιτρέπει να προβλέπουμε την τάση αύξησης ή ελάττωσης του αλλεργιογόνου, πράγμα σημαντικότερο από μία ημερήσια αυξομείωση τιμών.

## Β. Καταγραφή μετεωρολογικών παραμέτρων (ΜΠ)

Από τις ΜΠ καταγράφηκαν η ελάχιστη, η μέγιστη και η μέση θερμοκρασία σε βαθμούς Κελσίου (°C), η σχετική υγρασία σε %, η διάρκεια ηλιοφάνειας σε ημερήσιες ώρες, η ταχύτητα του ανέμου σε χιλιόμετρα ανά ώρα (Km/h) και το ύψος βροχής σε χιλιοστά (mm). Αυτές οι ΜΠ θεωρούνται ως οι περισσότερο σημαντικές για την ανάπτυξη των φυτών, αλλά και για τη διασπορά και την κυκλοφορία των γυρεοκόκκων<sup>7,9,10,12</sup>.

Η καταγραφή των ΜΠ γινόταν καθημερινά και συνεχώς στα 15 χρόνια της μελέτης. Στα δύο πρώτα χρόνια 1987 και 1988 χρησιμοποιήθηκε το αυτόματο καταγραφικό σύστημα τύπου SIAPÉ-S 2000 (Bologne-Italy), που ήταν τοποθετημένο στο ίδιο σημείο με την ΟΣΠ. Στα επόμενα χρόνια χρησιμοποιήθηκαν τιμές των ΜΠ που καταγράφονταν στο τμήμα Μετεωρολογίας και Κλιματολογίας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

## Γ. Δημιουργία και παρουσίαση των ημερολογιακών χαρτών ανθοφορίας γύρεων (Pollen Calendar)

Για την αποθήκευση και παραστατική παρουσίαση των στοιχείων χρησιμοποιήθηκε το σχεδιαστικό πρόγραμμα Excell. Για τη δημιουργία των ημερολογιακών χαρτών ανθοφορίας (Pollen Calendar) χρησιμοποιήθηκε η μεθοδολογία που αναφέρεται στο Allergenic pollen and pollinosis in Europe (SPI91). Αυτή βασίζεται στην αναγωγή των ημερήσιων τιμών γύρεων σε μέσες τιμές 10ημέρων και περαιτέρω αναγωγή σε μέσες τιμές 10ημέρων των ετών που καταγράφονται, στην περίπτωση μας 15 έτη. Οι τιμές δίδονται σε κλίμακα όπου κάθε στήλη της αφορά σ'ένα συγκεκριμένο αριθμό γύρεων. Με αυτόν τον τρόπο ελαχιστοποιούνται οι επιδράσεις άλλων παραγόντων στην παρουσίαση των μεγεθών της συλλογής των γύρεων και μπορεί κανείς να συγκρίνει διάφορες περιοχές μεταξύ τους πολύ εύκολα. Δηλαδή χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές δεκαήμερων της 15ετούς συλλογής γυρεοκόκκων και μάλιστα μόνο για τους μήνες εμφάνισης των γύρεων στην ατμόσφαιρα, δηλαδή από 1η Φεβρουαρίου μέχρι 30 Σεπτεμβρίου.

## Δ. Ανίχνευση ευαισθησίας σε γύρεις με δερματικές δοκιμασίες

Στη μελέτη περιλήφθηκαν ασθενείς με άσθμα ή/και ρινίτιδα που προσερχόταν για εξέταση στο Εξωτερικό Ιατρείο Ασθματος της Πνευμονολογικής κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης στο Γενικό Νοσοκομείο "Γ. Παπανικολάου", κατά το διάστημα από 01/01/1990 μέχρι τέλος του 2001. Σε αυτούς συμπεριλήφθηκαν και ορισμένοι ιδιωτικοί ασθενείς. Απαραίτητο στοιχείο για να συμπεριληφθεί ένας ασθενής στη μελέτη ήταν η ετήσια περιοδικότητα και η εποχιακή κατανομή εμφάνισης ή/και επιδείνωση των συμπτωμάτων αναπνευστικής αλλεργίας.

Στη μελέτη των ασθενών περιλαμβάνονταν:

- α) Συμπλήρωση ειδικού έντυπου ερωτηματολογίου 200 ερωτήσεων. Σκοπός του ερωτηματολογίου ήταν να διερευνηθεί η σχέση της ευαισθησίας (αλλεργίας) που ανιχνεύεται με δερματικές δοκιμασίες (δερματικά τεστ), με το ιστορικό της ημερολογιακής εμφάνισης των κλινικών εκδηλώσεων.
- β) Κλινική εξέταση
- γ) Σπироμέτρηση, κατά περίπτωση εισπνευστική δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη ή ισταμίνη
- δ) Ακτινογραφία θώρακος και

ε) Ανίχνευση ολικής ή/και ειδικών IgE γινόνταν μόνο σε ειδικές περιπτώσεις.

στ) Τα δερματικά τεστ που γινόνταν με τη μέθοδο τροποποιημένου νυγμού (modified skinprick test, SPT) με καταγραφή πομού και ερυθρότητας<sup>6,10,15,16</sup>. Χρησιμοποιήθηκαν 55 ομάδες και μεμονωμένα εμπορικά εκχυλίσματα αλλεργιογόνων από τα πιο συνηθισμένα της εισπνευστικής και τροφικής σειράς στα οποία περιλαμβάνονταν και 12 είδη γύρεων της Εταιρείας Allergopharma (Γερμανίας), των οποίων η επιλογή έγινε με γνώμονα την περιοχική βλάστηση και την αναμενόμενη ευαισθησία σύμφωνα με αναφορές από προηγούμενες μελέτες που έγιναν στη χώρα μας, αλλά και από άλλες περιοχές της Ευρώπης και των ΗΠΑ<sup>10,17-29</sup>. Τα εκχυλίσματα των γύρεων που χρησιμοποιήθηκαν για ανίχνευση αλλεργίας αποτελούνταν από τις παρακάτω γύρεις: Αγρωστωδών φυτών μίγμα Ι και μίγμα ΙΙ (οικ. Poaceae), Ελιάς της ευρωπαϊκής (οικ. Oleaceae), Χηνοπόδιου (κ. Λουβουδιά, οικ. Chenopodiaceae), Κνιδώδη (Ελξίνης φαρμακευτικής, κ. Περδικάκι (Παριετάρια), οικ. Κνιδώδη, Urticaceae), Αρτεμισίας (κ. Αψιθιά, οικ. Σύνθετα), Πεντάνευρου (κ. Αρνόγλωσσο, οικ. Plantago), Κυπαρισσιού (οικ. Κυπαρισσοειδή, Cupressaceae), Λεπτοκαρούς ή Αγριοφουντουκιάς (γένος Corylus), Πεύκου (οικ. Πενκώδη, Pinaceae), Λεύκης (οικ. Salicaceae), Πλατανοειδή (κ. Πλάτανι, Platanus spp), Βαλανιδιάς (κ. Πουρνάρι, είδος Quercus coccifera, γένος Quercaceae, οικ. Fagaceae), Σημύδας (κ. Βετούλι, οικ. Betulaceae). Η θετικότητα των SPT καταγράφονταν 15 λεπτά μετά από νυγμό, τα δε μεγέθη της ερυθρότητας και του πομού αποτιμώνταν σε ειδικό διαφανές tape<sup>16</sup> που μετά τη μέτρηση αποθηκεύονταν για ενδεχόμενη μελλοντική χρήση. Ως θετική δοκιμασία θεωρείται η διάμετρος πομού μεγαλύτερη από 3 mm και ερυθρότητα μεγαλύτερη από 10 mm, πάντοτε σε σύγκριση με θετικό και αρνητικό έλεγχο κατά τα καθιερωμένα<sup>15</sup>.

## Ε. Καταχώρηση, επεξεργασία και στατιστική ανάλυση

Για την επεξεργασία τα στοιχεία των καταγραφών, τόσο των γυρεοκόκκων, όσο και των μετεωρολογικών παραμέτρων καταχωρήθηκαν σε ηλεκτρονικό υπολογιστή και σε ειδικά διαμορφωμένα Worksheets, για επεξεργασία με το πρόγραμμα Lotus 1-2-3 και Excel για Windows. Οι καταχωρήσεις των γύρεων και των διαφόρων μετεωρολογικών παραμέτρων γινόταν σε ημερήσιες τιμές κάθε χρονιάς χωριστά και στη συνέχεια γινόνταν αναγωγή σε μέσους όρους ημερήσιων και δεκαήμερων τιμών για τα 15 χρόνια<sup>11</sup>.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα Statistica και χρήση μονής και πολλαπλής Συσχέτισης/Παλινδρόμησης (Regression Ανάλυση). Συσχέτισθηκε ο μέσος όρος των ημερήσιων τιμών των καταγραφών 15ετίας των επιμέρους 16 ειδών γύρεων, με τους μέσους όρους των ημερήσιων τιμών των 5 μετεωρολογικών παραμέτρων χωριστά για κάθε ένα από τα 15 χρόνια των καταγραφών<sup>9</sup>. Επίσης, συσχέτισθηκαν οι επιμέρους μέσες ετήσιες τιμές 15ετίας των 5 μετεωρολογικών παραμέτρων με τη μέση τιμή της ετήσιας διακύμανσης του συνολικού αριθμού των καταγραφέντων γύρεων.

Εδώ, πρέπει να αναφερθεί ότι η στατιστική ανάλυση και συσχέτιση των παραγόντων που καταγράφηκαν (γύρεις και μετεωρολογικές παράμετροι) αφορούσε τους μήνες εμφάνισης των γύρεων στην ατμόσφαιρα Θεσσαλονίκης (Φεβρουάριο-Σεπτέμβριο).

## Ζ. Παρουσίαση της έναρξης, του τέλους και του μέγιστου ανθοφορίας για κάθε είδος γυρεοκόκκων στην ατμόσφαιρα της Θεσσαλονίκης

Παράλληλα με τα ανωτέρω αναζητήθηκαν, μελετήθηκαν και παρουσιάζονται οι ημερομηνίες της έναρξης, του μέγιστου και τέλους της κυκλοφορίας κάθε είδους γύρεων. Ως έναρξη κυκλοφορίας για ένα είδος λαμβάνεται το 5% της μέσης τιμής των γυρεοκόκκων ή μυκήτων του είδους από τα προηγούμενα χρόνια καταγραφής. Την ημέρα που θα εμφανίζεται αυτό το ποσό αθροιστικά, τότε είναι επίσημα και η έναρξη της περιόδου κυκλοφορίας του συγκεκριμένου αεροαλλεργιογόνου. Αυτό ταυτίζεται συνήθως και με την έναρξη των συμπτωμάτων των ασθενών στις περισσότερες φορές των περιπτώσεων, γι' αυτό το λόγο και χαρακτηρίζεται ως «κλινική έναρξη». Ως τέλος της κυκλοφορίας κάθε είδους αεροαλλεργιογόνου θεωρήθηκε το χρονικό στιγμιότυπο όπου εμφανίστηκε το 95% της μέσης ετήσιας τιμής των προηγούμενων ετήσιων καταγραφών<sup>30,31</sup>. Επίσης, βρέθηκε και παρουσιάζεται το χρονικό στιγμιότυπο όπου εμφανίστηκε το μέγιστο (peak) ποσό κυκλοφορίας αλλεργιογόνων/m<sup>3</sup> κάθε είδους σε μία ημέρα.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Α. Αεροβιολογική καταγραφή των γύρεων

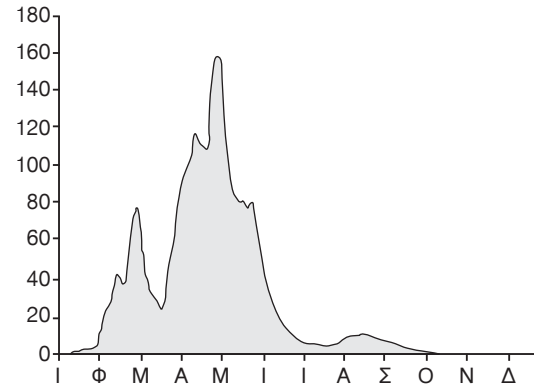
Η καταγραφή των γύρεων και οι σχηματικές παραστάσεις παρουσιάζεται στον πίνακα 1 και στις εικόνες 2-5.

Συνολικά αναγνωρίστηκαν 30 είδη γύρεων, αλλά καταμετρήθηκαν και καταχωρήθηκαν συνεχώς και επί 15 χρόνια μόνο 16 είδη, δηλαδή αυτές που ενοχοποιούνται διεθνώς για αλλεργικές εκδηλώσεις του αναπνευστικού συστήματος. Η καταγραφές των αερομετακινούμενων γύρεων στην ατμόσφαιρα της Θεσσαλονίκης για τα 15 χρόνια παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στην ποσότητα των διαφόρων ειδών μεταξύ τους, κατ'έτος. Στην εικόνα 2, παρουσιάζεται σχηματικά ο συνολικός αριθμός των γυρεοκόκκων σε μέσες τρέχουσες τιμές 10ημέρων για τα 15 χρόνια των καταγραφών. Τα επιμέρους στοιχεία καταγραφών και διακύμανσης των γύρεων σε σχέση με το χρόνο παρουσιάζονται στις ομάδες σχημάτων (Εικ. 3 και 4), σε τρέχουσες τιμές 10ημέρων. Στην εικόνα 4 παρουσιάζεται σχηματικά η κυκλοφορία των γυρεοκόκκων που καταγράφηκαν ως «ημερολόγιο γύρεων» (Pollen Calendar).

### Β. Καταγραφή μετεωρολογικών παραμέτρων

Οι καταγραφές των μετεωρολογικών παραμέτρων παρουσιάζονται στον πίνακα 2 και στην εικόνα 6.

Οι καταγραφές των μετεωρολογικών παραμέτρων παρουσιάζονται σε μέσες τιμές 10 ημέρων για τα 15 χρόνια στον πίνακα 2. Στην εικόνα 6,



Εικ. 2. Παρουσιάζεται η διακύμανση του μέσου όρου των ημερήσιων τιμών (σε τρέχουσες τιμές 10ημέρων) του συνόλου των γυρεοκόκκων για τα 15 χρόνια καταγραφών σε σχέση με το χρόνο.

«ομάδα σχημάτων μετεωρολογικών παραμέτρων», παρουσιάζονται σχηματικά τα στοιχεία των ΜΠ σε σχέση με το χρόνο και τη συνολική διακύμανση του ολικού αριθμού των γύρεων για τα 15 χρόνια.

Το γεωγραφικό στίγμα της Θεσσαλονίκης είναι 40°37'E και 22°57'N. Η μέση ετήσια θερμοκρασία για τα 15 χρόνια καταγραφής κυμάνθηκε περί τους 16,2°C, ενώ η μέση θερινή θερμοκρασία κυμάνθηκε περί τους 23,6°C και η μέση χειμερινή περί τους 8,2°C. Ο περισσότερο θερμός μήνας είναι ο Ιούλιος, με μέση θερμοκρασία στους 27°C, ενώ ο πιο ψυχρός μήνας είναι Ιανουάριος με μέση θερμοκρασία τους 6°C. Η μέση σχετική υγρασία κατά τη διάρκεια της 15ετούς καταγραφής κυμάνθηκε για τους μήνες του χειμώνα μεταξύ 65% και 90%, ενώ για το θέρος μεταξύ 45% και 60%. Οι διακυμάνσεις των επιμέρους μετεωρολογικών παραμέτρων παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Η μέση τιμή του ύψους βροχής κατά τη διάρκεια της 15ετούς καταγραφής ήταν 10 mm. Στην περιοχή της Θεσσαλονίκης επικρατούν ασθενείς μέχρι μέτριοι άνεμοι που σπάνια ξεπερνούν τα 5 km/h. Στους θερινούς συνήθως μήνες εμφανίζεται θαλάσσια αύρα, που ονομάζεται «μπουκαδούρα», σχεδόν σε καθημερινή βάση και αυτή όμως σπάνια ξεπερνά τα 4,3 km/h. Επισημαίνεται επίσης ότι σε 50% των ημερών κατ'έτος υπάρχει πλήρης άπνοια. Η μέση ετήσια ηλιοφάνεια κυμαίνεται περί τις 8 ώρες/ημερησίως.

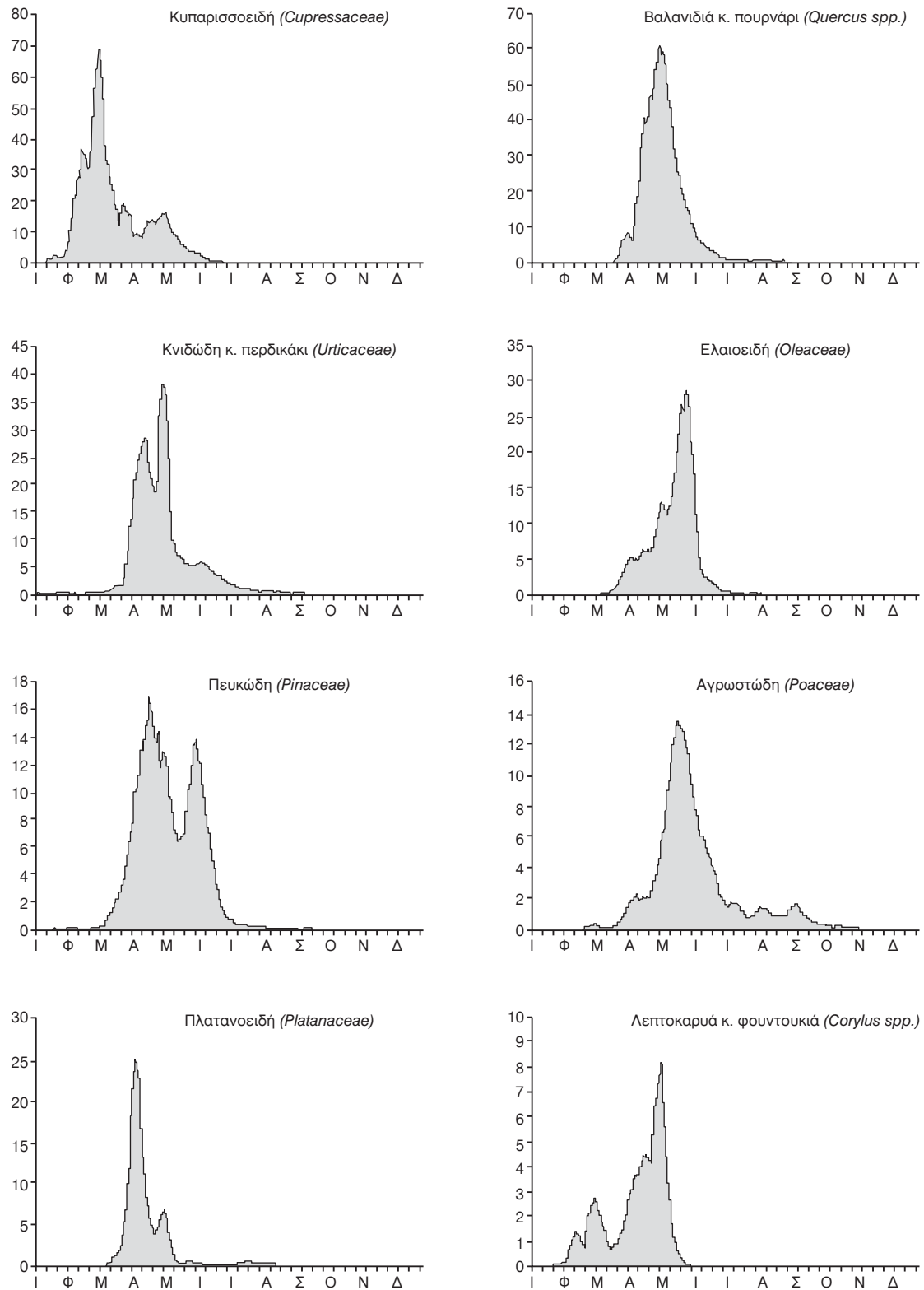
### Γ. Ανίχνευση δερματικής ευαισθησίας σε γύρεις

Η ευαισθησία των ασθενών στις γύρεις παρουσιάζεται στον πίνακα 3.

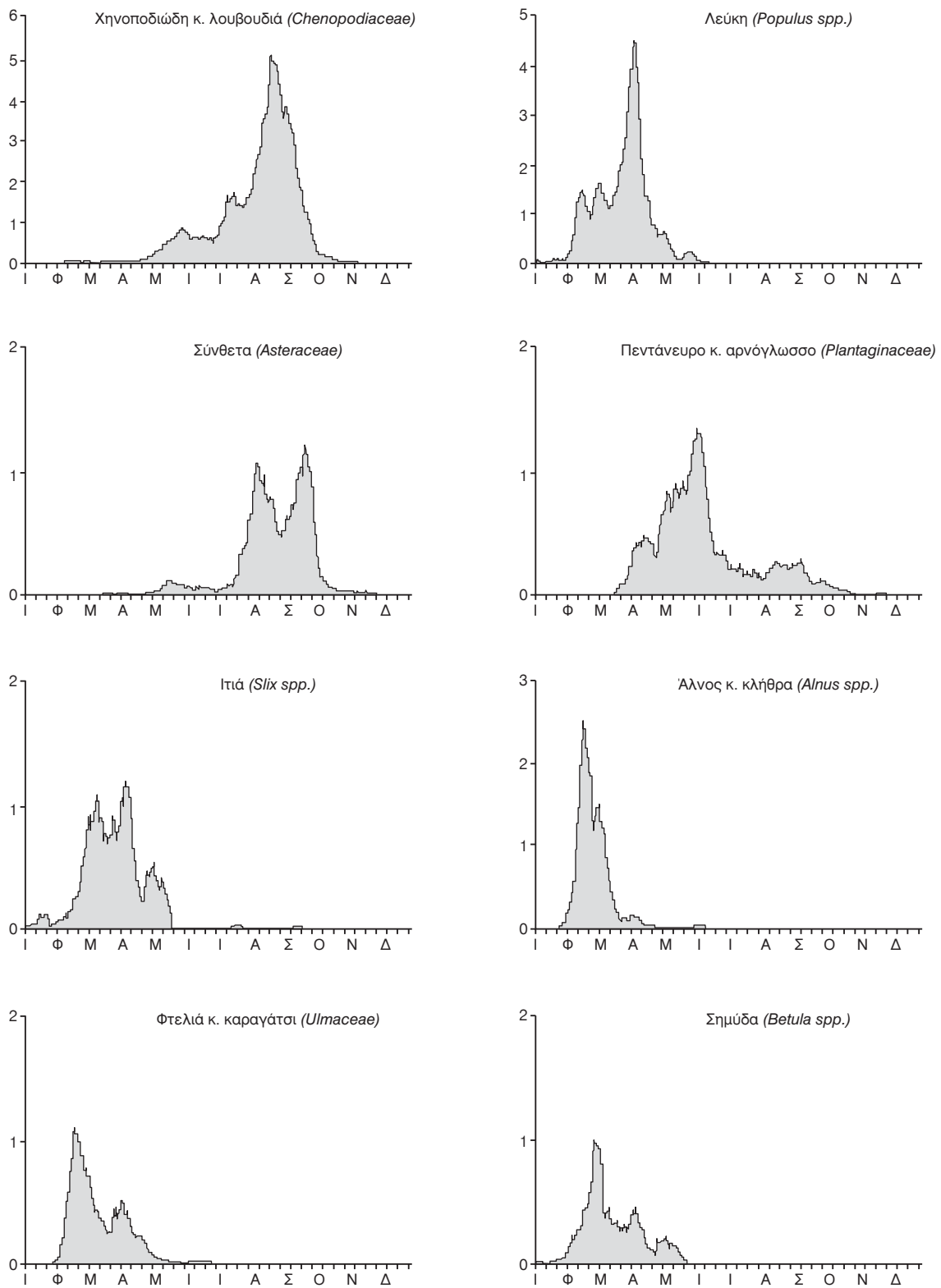
**Πίνακα 1.** Παρουσιάζονται οι ετήσιες απόλυτες τιμές, η συνολική ετήσια τιμή και η ποσοστιαία κατανομή (%) για το καθένα από τα 16 είδη γύρεων που καταγράφηκαν στη 15 ετία 1987-2001.

Γύρεις	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Σύνολο	M.O.	%
Κυπαρισσοειδή (Cupressaceae)	6432	659	901	619	1216	3044	1634	1850	1772	1153	3660	2621	7651	1865	4069	39145	2610	24,9%
Βαλανιδιά (Quercus spp.)	1532	2544	1593	1958	1575	1465	579	1078	1568	1543	3693	1091	3105	7422	1911	32657	2177	20,8%
Κνιδώδη (Urticaceae)	217	270	1714	229	1513	302	1342	614	379	2001	2925	2318	3332	2517	1759	21432	1429	13,6%
Ελαιοειδή (Oleaceae)	155	409	236	407	1201	1398	1226	413	389	1636	1339	659	2399	1490	1022	14379	959	9,1%
Πευκώδη (Pinaceae)	403	604	805	587	659	932	1111	405	661	1105	1145	696	1482	2672	779	14046	936	8,9%
Αγρωστώδη (Poaceae)	365	430	398	439	603	241	346	303	267	877	1267	784	1956	979	674	9929	662	6,3%
Πλατανοειδή (Platanaceae)	44	328	321	287	265	318	286	164	50	1117	341	433	1819	1528	1210	8511	567	5,4%
Λεπτοκαρύα (Corylus spp.)	100	363	301	287	247	136	190	150	80	379	734	350	430	253	656	4656	310	3,0%
Χηνοποδιώδη (Chenopodiaceae)	77	154	150	256	333	156	188	125	134	453	501	386	378	376	281	3948	263	2,5%
Σύνθετα (Compositae)	229	209	178	186	126	84	122	109	107	13	162	93	209	297	138	2242	172	1,4%
Λεύκη (Populus spp.)	16	18	37	10	10	33	56	83	57	52	127	107	296	198	129	1229	82	0,8%
Πεντάνευρο (Plantaginaceae)	19	86	31	21	75	46	66	29	34	137	73	127	73	61	65	943	63	0,6%
Ιτιά (Salix spp.)	53	14	8	10	85	25	58	84	144	0	107	107	67	66	97	895	60	0,6%
Άλνος (Alnus spp.)	25	16	32	10	42	40	37	29	21	0	94	79	86	43	56	610	41	0,4%
Φτελιό (Ulmaceae)	17	7	14	7	31	38	54	24	35	65	87	51	29	34	1	494	33	0,3%
Σημύδα (Betula spp.)																		
Σύνολο	9684	6110	6887	5446	8264	8434	7474	5624	5789	10700	16474	10144	23528	19866	12951	157325	9625	





**Εικ. 3.** Διαγράμματα (ομάδα σχημάτων) της διακύμανσης των μέσων τρεχουσών τιμών 10ημέρων 8 ειδών γύρεων για 15 χρόνια καταγραφής (1987-2001).



**Εικ. 4.** Διαγράμματα (ομάδα σχημάτων) της διακύμανσης των μέσων τρεχουσών τιμών 10ημέρων 8 ειδών γύρεων για 15 έτη καταγραφής (1987-2001).

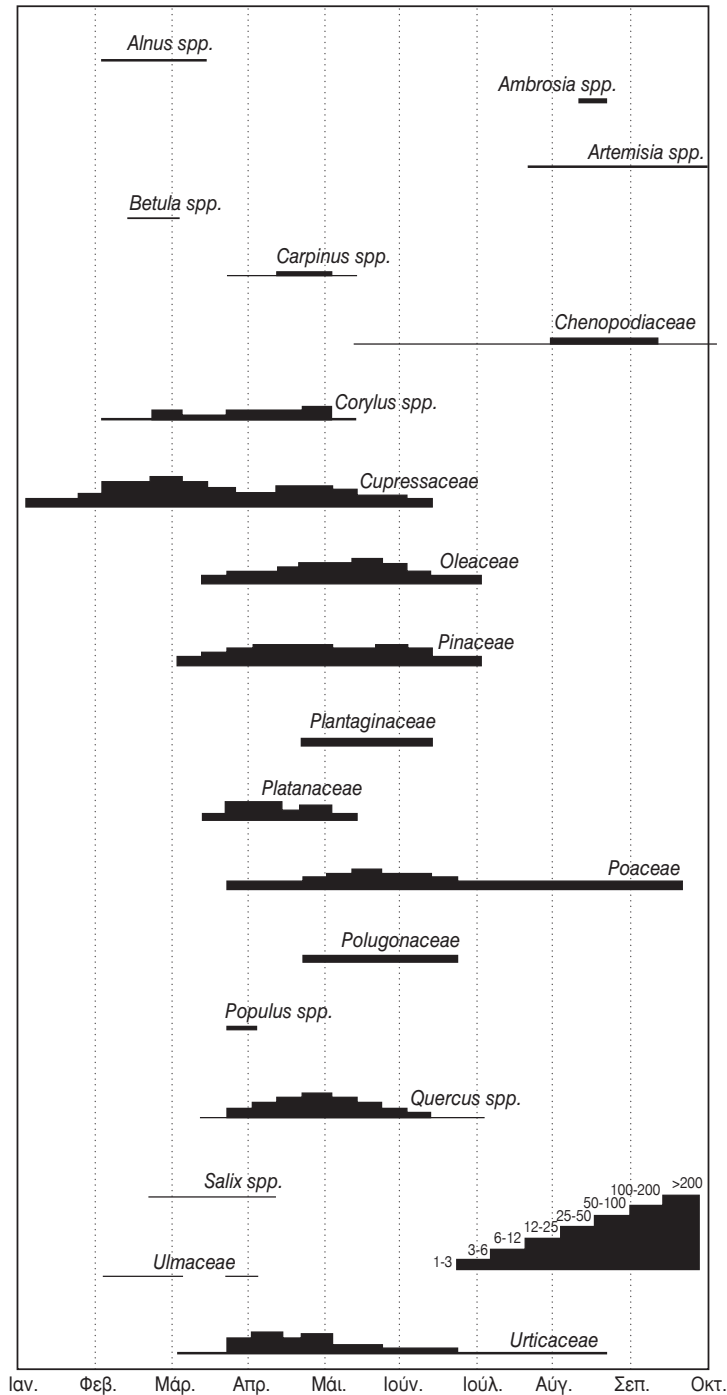
**Πίνακας 2.** Μέσες τιμές 10ημέρων των 5 μετεωρολογικών παραμέτρων για τα 15 χρόνια καταγραφών και μέσες τιμές 10ημέρων για το σύνολο των γυρεοκόκκων που καταγράφηκαν

	Μέση θερμοκρασία (βαθμοί Κελσίου)	Βροχόπτωση (mm)	Σχετική υγρασία	Ηλιοφάνεια (ώρες)	Ταχύτητα ανέμου (km/h)	Σύνολο ΓΚ/Ι
Ιανουάριος	6,3	0,8	74%	4,0	3,8	0
	6,6	0,8	74%	4,4	3,7	1
Φεβρουάριος	5,9	1,2	74%	4,2	3,7	2
	5,8	1,1	69%	4,9	4,5	5
	7,5	0,9	72%	4,7	4,0	33
Μάρτιος	8,7	1,6	69%	5,9	4,2	37
	8,5	1,0	65%	5,7	5,0	79
	9,3	0,9	69%	5,8	4,7	34
Απρίλιος	11,2	1,4	70%	5,8	4,3	32
	13,3	1,0	68%	6,6	3,9	77
	13,5	1,5	66%	6,7	4,2	102
Μάιος	15,3	1,2	69%	7,5	2,9	112
	17,2	1,6	66%	8,0	3,3	159
	19,1	1,4	69%	8,2	3,2	97
Ιούνιος	20,0	1,8	67%	9,2	4,0	81
	22,0	0,9	65%	10,2	3,6	63
	24,2	1,1	60%	10,5	4,2	30
Ιούλιος	25,0	0,6	59%	11,4	4,3	16
	26,0	1,1	61%	10,8	3,7	8
	25,9	0,9	59%	11,0	4,0	6
Αύγουστος	26,7	0,6	59%	11,0	3,3	5
	26,4	0,8	62%	11,0	3,3	6
	26,3	0,8	62%	10,9	3,1	9
Σεπτέμβριος	25,4	0,7	63%	10,5	3,2	11
	23,3	0,7	64%	9,6	3,9	8
	22,2	0,4	65%	9,1	3,5	7
Οκτώβριος	21,1	0,7	68%	7,6	3,0	4
	18,8	1,1	70%	6,6	3,2	2
	17,7	0,8	72%	6,4	3,3	1
Νοέμβριος	15,3	1,7	73%	5,1	3,2	1
	12,9	1,2	75%	5,0	2,6	0
	11,4	1,9	76%	4,0	3,3	0
Δεκέμβριος	10,2	2,6	73%	3,3	4,5	0
	8,6	1,9	75%	4,0	3,5	0
	7,3	1,6	77%	3,4	3,8	0
	6,9	1,5	78%	3,5	3,3	0

Το δείγμα των ασθενών που μελετήθηκε για την ύπαρξη ευαισθησίας σε γύρεις το αποτελούσαν 1744 ασθενείς με αναπνευστική αλλεργία και ιστορικό θετικό για συμπτώματα αυξημένα στις περιόδους Μάρτιο-Μάιο και Ιούλιο-Αύγουστο. Οι ασθενείς προσήλθαν για διερεύνηση του προβλήματός τους και είχαν μέσο όρο διάρκειας άσματος 23 μήνες (από 3 μηνες μέχρι και 10 χρόνια) και μέσο όρο ηλικίας 35 έτη (από 6 μέχρι και 68 έτη). Σε 1311 (75,2%) ασθενείς βρέθηκε θετική δερματική ευαισθησία σε ένα ή περισσότερα από τα 55 δερματικά τεστ που έγιναν, ενώ αρνητική δερματική ευαισθησία βρέθηκε σε 433 (24,8%). Η κατανομή του φύλου στους 1311 ασθενών που είχαν θετικά δερματικά τεστ στις γύρεις ήταν 552 (42,1%) γυναίκες και 759 (57%) άνδρες. Στην ομάδα των

433 ασθενών με αρνητικά δερματικά τεστ, η κατανομή του φύλου ήταν διαφορετική, 173 (40%) ήταν άνδρες και 260 (60%) γυναίκες.

Θετική δερματική αντίδραση σε γύρεις Αγρωστών παρουσίασαν 530 ασθενείς δηλαδή 40,4% του συνόλου των ασθενών, στη γύρη των Ελαιωδών (κ. Ελιά) παρουσιάστηκε ευαισθησία σε 417 ασθενείς, ποσοστό 31,8% των ασθενών. Στη γύρη των Χηνοποδιωδών (κ. Λουβουδιά) παρουσιάστηκε ευαισθησία σε 240 ασθενείς δηλαδή 18,3% του συνόλου των ασθενών. Στη γύρη Κνιδωδών (κ. Παριετάριας ή περδικάκι) παρουσιάστηκε ευαισθησία σε 201 ασθενείς δηλαδή 15,3% του συνόλου των ασθενών. Στη γύρη των Σύνθετων (Αρτεμισία, κ. Αψιθιά) παρουσιάστηκε ευαισθησία σε 198 ασθενείς δηλαδή 15,1% του συνόλου των ασθενών.



**Εικ. 5.** Ημερολόγιο γύρεων (Pollen Calendar) για 19 φυτικά είδη σε μέσες τιμές 10ημέρων για 15 έτη καταγραφής (1987-2001) στην περιοχή Θεσσαλονίκης.

Στη γύρη Πεντάνευρου (κ. Αρνόγλωσσο, οικ. Plantaginaceae) παρουσιάστηκε ευαισθησία σε 194 ασθενείς δηλαδή 14,8% του συνόλου των ασθενών. Στη γύρη Κυπαρισσοειδών (κ. Κυπαρίσι, Cupressaceae), παρουσιάστηκε ευαισθησία σε 166 ασθενείς δηλαδή 12,7% του συνόλου των ασθενών. Στη γύρη Λεπτοκαρυά (κ. Αγριοφουντουκιά, γένος Co-

rylus), παρουσιάστηκε ευαισθησία σε 126 ασθενείς δηλαδή 9,6% του συνόλου των ασθενών. Στη γύρη Πευκωδών (κ. Πεύκο), παρουσιάστηκε ευαισθησία σε 122 ασθενείς δηλαδή 9,3% του συνόλου των ασθενών. Στη γύρη Λεύκης (Populus spp), παρουσιάστηκε ευαισθησία σε 111 ασθενείς δηλαδή 8,4% του συνόλου των ασθενών. Στη γύρη Πλατανοειδών

**Πίνακας 3.** Παρουσιάζεται η ευαισθησία των ασθενών σε 13 είδη γύρεων σε ποσοστά επί του συνόλου 1311 ασθενών με αναπνευστική αλλεργία. Επίσης στον ίδιο πίνακα παρουσιάζεται η ποσοστιαία κατανομή της ευαισθησίας στα δύο φύλα

Είδος γυρεοκόκκων	Αριθμός	%	Άνδρες	%	Γυναίκες	%
Αγρωστώδη (Poaceae)	530	40,4%	282	52,8	245	46,2%
Ελαιοειδή (Oleaceae)	417	31,8%	225	54,0%	192	46,0%
Χηνοποδιώδη (Chenopodiaceae)	240	18,3%	135	56,3%	105	43,7%
Σύνθετα (Compositae)	198	15,1%	112	56,6%	86	43,4%
Κνιδώδη (Urticaceae)	201	15,3%	108	53,7%	93	46,3%
Πεντάνευρο (Plantaginaceae)	194	14,8%	115	59,3%	79	40,7%
Κυπαρισσοειδή (Cupressaceae)	166	12,7%	91	54,8%	75	45,2%
Λεπτοκαρυά (Corylus spp.)	126	9,6%	73	58,0%	53	42,0%
Πευκώδη (Pinaceae)	122	9,3%	84	68,9%	38	31,1%
Λεύκη (Populus spp.)	111	8,4%	63	56,7%	48	43,3%
Πλατανοειδή (Platanus spp.)	107	8,2%	68	63,6%	39	36,4%
Βαλανιδιά (Quercus spp.)	99	7,6%	52	53,0%	47	47,0%
Σημύδα (Betula spp.)	89	6,8%	57	64,0%	32	36,0%

(κ. Πλατάνι) παρουσιάστηκε ευαισθησία σε 107 ασθενείς, δηλαδή 8,2% του συνόλου των ασθενών. Στη γύρη Βαλανιδιάς (κ. πουρνάρι είδος *Quercus coccifera*), παρουσιάστηκε ευαισθησία σε 99 ασθενείς, δηλαδή 7,6% του συνόλου των ασθενών. Τέλος, στη γύρη της Σημύδας (κ. Βετούλι, *Betula* spp) παρουσιάστηκε ευαισθησία σε 89 ασθενείς, δηλαδή 6,8% του συνόλου των ασθενών.

#### Δ. Στατιστική ανάλυση και σχέσεις κυκλοφορίας γύρεων με τις ΜΠ

Στον πίνακα 4 και στην εικόνα 7 «Ομάδα σχημάτων» παρουσιάζονται τα στοιχεία στατιστικής συσχέτισης της κυκλοφορίας γύρεων σε σχέση με τις μετεωρολογικές παραμέτρους.

Στην εικόνα 7 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της στατιστικής συσχέτισης (regression analysis). Όπου συγκρίθηκαν οι επιμέρους μετεωρολογικές παραμέτρους (ανεξάρτητος άξονας X) με τις πυκνότητες του συνολικού αριθμού των γυρεο-κόκκων (εξαρτημένος άξονας Y) για το χρονικό διάστημα που υπήρχαν γύρεις στην ατμόσφαιρα (Φεβρουάριος-Σεπτέμβριος). Η σύγκριση αφορά τις μέσες τιμές διακύμανσης 24ώρου της 15ετίας 1987-2001. Στη διακύμανση του συνολικού αριθμού των γυρεοκόκκων με τις ΜΠ παρατηρείται μια σημαντική θετική συσχέτιση ( $r=0,65991$ ,  $p<0,05$ ) με τη μέση Θερμοκρασία (Α). Επίσης μια σημαντική θετική συσχέτιση ( $r=0,43130$ ,  $p<0,05$ ) παρατηρήθηκε και με την Ηλιοφάνεια (Γ). Αρνητική σημαντική συσχέτιση της κυκλοφορίας των γύρεων παρατηρήθηκε με τη σχετική Υγρασία (Β) ( $r=-0,1339$ ,  $p<0,05$ ) και την ένταση του αέρα (Δ) ( $r=-0,2241$ ,  $p<0,05$ ).

Στις επιμέρους σχέσεις των ΜΠ με την κυκλοφορία των μεμονωμένων ειδών γύρεων παρατηρή-

θηκαν ποικίλα φαινόμενα στατιστικής συσχέτισης και σημαντικότητας και παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 4. Αξίζει να επισημανθεί η στατιστικά σημαντική συσχέτιση της κυκλοφορίας της πλειονότητας των γύρεων με τη μέση θερμοκρασία. Μη σημαντική στατιστικά συσχέτιση της κυκλοφορίας των γύρεων με τη θερμοκρασία παρατηρήθηκε για μόνο 1 είδος, Πλατανοειδή. Με το ύψος βροχής παρατηρήθηκε ασθενής σημαντική συσχέτιση μόνο για 3 είδη γύρεων (Πιά, Άλνος, Φτελιά), ενώ για όλα τα άλλα είδη γύρεων η συσχέτιση της κυκλοφορίας με το ύψος βροχής ήταν στατιστικά μη σημαντική (Πίν. 4). Στη σχέση της κυκλοφορίας των γύρεων με τη σχετική υγρασία παρατηρήθηκε πολύ έντονα σημαντική θετική συσχέτιση για ένα είδος, τα Σύνθετα. Μη σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της σχετικής υγρασίας με τα υπόλοιπα είδη γύρεων (Πίν. 4). Η συσχέτιση της Ηλιοφάνειας με την κυκλοφορία γύρεων ήταν στατιστικά μη σημαντική για 10 είδη γύρεων, ενώ στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε για τα υπόλοιπα 6 είδη (Πίν. 4). Τέλος η συσχέτιση της κυκλοφορίας των γύρεων με την ταχύτητα του ανέμου ήταν στατιστικά μη σημαντική για 8 είδη γύρεων, ενώ στατιστικά σημαντική ήταν για τα υπόλοιπα 7 είδη (Πίν. 4).

#### Ε. Παρουσίαση της έναρξης, του τέλους και μέγιστου ανθοφορίας για κάθε είδος γυρεοκόκκων στην ατμόσφαιρα της Θεσσαλονίκης

Στον πίνακα 6, παρουσιάζονται τα στοιχεία της έναρξης, της μέγιστης και του τέλους της κυκλοφορίας των 16 ειδών γύρεων.

Στον πίνακα 5 φαίνεται ότι 7 είδη γύρεων έ-

**Πίνακας 4.** Συσχέτιση – παλινδρόμηση (Regression Analysis) των 5 μετεωρολογικών παραμέτρων με τα 16 είδη γύρεων, σε μέσες ημερήσιες τιμές 15ετίας, με χρήση του στατιστικού προγράμματος Statistica και με τη μέθοδο Regression Analysis

Παλινδρόμηση	Μέση θερμοκρασία	Ύψος βροχής	Σχετική υγρασία	Ηλιοφάνεια	Ταχύτητα ανέμου
Κυπαρισσοειδή (Cupressaceae)	-0,04 *	-0,02 ns	-0,03 ns	-0,03 ns	0,06 ***
Βαλανιδιά (Quercus spp.)	0,05 **	0,01 ns	0,02 ns	0,07 ***	-0,01 ns
Κνιδώδη (Urticaceae)	0,04 *	0,00 ns	-0,02 ns	0,03 ns	0,01 ns
Ελαιοειδή (Oleaceae)	0,09 ***	0,00 ns	0,03 ns	0,08 ***	0,03 *
Πευκώδη (Pinaceae)	0,07 ***	0,02 ns	0,00 ns	0,07 ***	0,03 ns
Αγρωστώδη (Poaceae)	0,18 ***	0,01 ns	0,02 ns	0,14 ***	0,05 ***
Πλατανοειδή (Platanaceae)	0,00 ns	0,00 ns	0,00 ns	0,00 ns	0,00 ns
Λεπτοκαρυά (Corylus spp.)	-0,05 **	-0,01 ns	-0,03 ns	0,03 ns	0,01 ns
Χηνοποδιώδη (Chenopodiaceae)	0,35 ***	0,00 ns	-0,03 ns	0,02 ns	0,04 **
Λεύκη (Populus Spp.)	-0,11 ***	-0,01 ns	-0,03 ns	0,02 ns	0,00 ns
Σύνθετα (Compositae)	0,29 ***	0,00 ns	-0,04 *	0,01 ns	-0,02 ns
Πεντάνευρο (Plantaginaceae)	0,16 ***	0,00 ns	0,01 ns	0,09 ***	0,09 ***
Ιτιά (Salix spp.)	-0,08 ***	-0,03 *	0,04 ns	0,03 ns	0,05 ***
Άλνος (Alnus spp.)	-0,16 ***	-0,03 *	-0,01 ns	0,03 ns	0,05 **
Φτελιά (Ulmaceae)	-0,13 ***	-0,04 *	0,00 ns	0,03 ns	0,03 ns
Σημύδα (Betula spp.)	-0,13 ***	-0,03 ns	0,02 ns	0,04 *	0,07 ***

\* απλή σημαντικότητα (0,01 < p < 0,05), \*\* έντονη σημαντικότητα (0,001 < p < 0,01), \*\*\* πολύ έντονη σημαντικότητα (p < 0,001)

χουν επίσημη έναρξη κυκλοφορίας με το σύστημα «5%» το Φεβρουάριο, ένα είδος τον Μάρτιο (Άλνος), 6 είδη τον Απρίλιο, ένα είδος το Μάιο (Χηνοπόδιο) και ένα είδος τον Ιούλιο (Σύνθετα). Το τέλος κυκλοφορίας με το σύστημα «95%», της ετήσιας κυκλοφορίας παρατηρήθηκε για ένα είδος το Μάρτιο (Άλνος), ένα είδος τον Απρίλιο (Φτελιά), 6 είδη το Μάιο, 4 είδη τον Ιούνιο και 4 είδη τον Σεπτέμβριο. Οι ημερομηνίες μέγιστης κυκλοφορίας για τα διάφορα είδη γυρεοκόκκων παρατηρήθηκαν για 13 είδη την περίοδο από Φεβρουάριο έως και Μάιο, ενώ για τα υπόλοιπα 3 είδη από τον Ιούνιο μέχρι και τον Αύγουστο. Ο Μάιος είναι ο μήνας με τις περισσότερες ημερομηνίες μέγιστης κυκλοφορίας γύρεων (5 είδη) (Πίν.5).

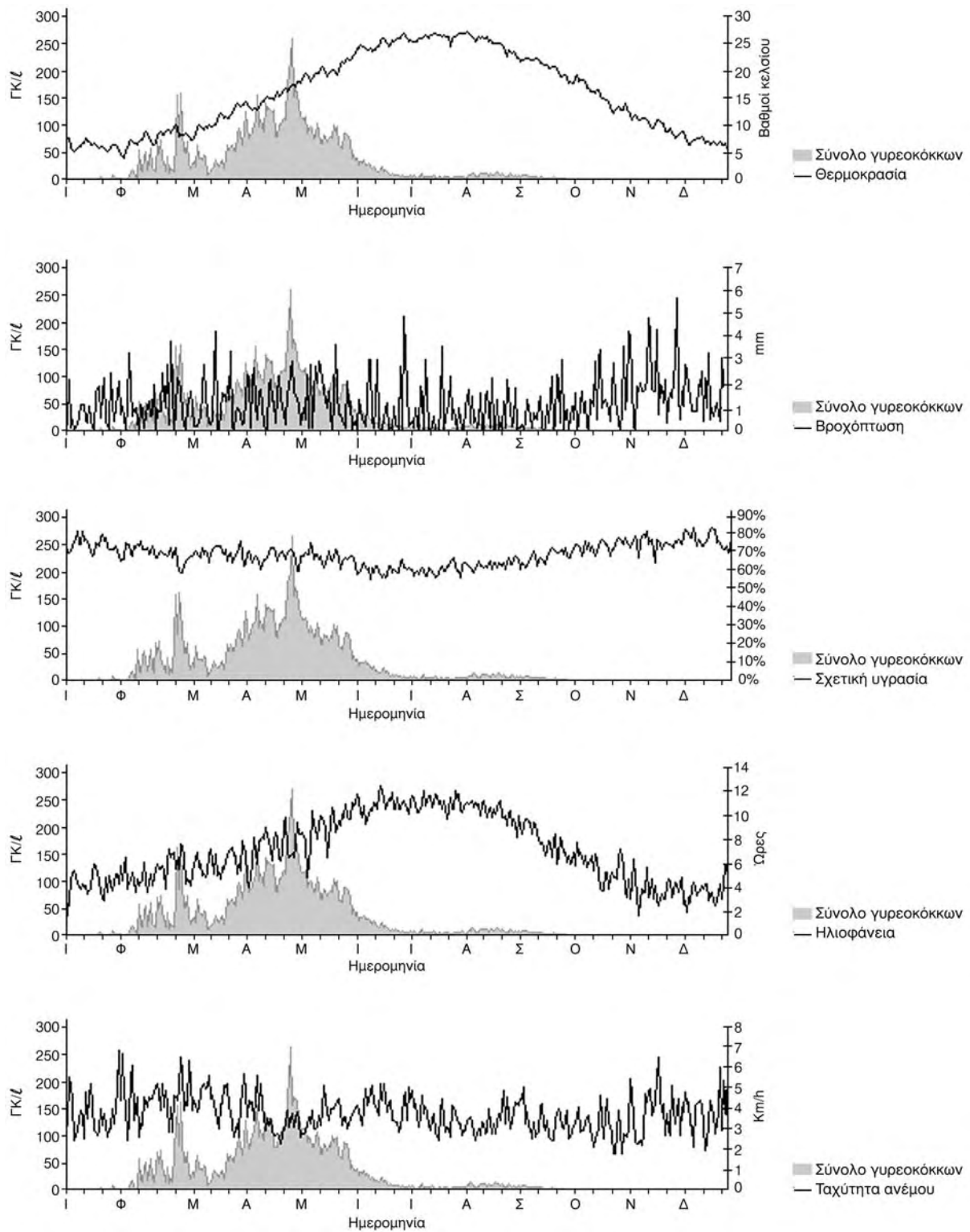
## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα ποικίλα συστατικά του ατμοσφαιρικού αέρα δεν έχουν όλα το ίδιο αλλεργιολογικό ενδιαφέρον για τον άνθρωπο. Οι γυρεοκόκκοι ερευνήθηκαν και ερευνώνται συνεχώς ως αεροαλλεργιογόνα. Η αλλεργία που προκαλείται από τις γύρεις στον άνθρωπο έχει σχέση με την περιοχική βλάστηση, το μέγεθος και τον τρόπο της έκθεσης στα διάφορα είδη των γύρεων, απαραίτητη βέβαια προϋπόθεση θεωρείται η γενετική προδιάθεση για εκδήλωση αλλεργικής νόσου<sup>26,36,40</sup>. Πολλοί συγγραφείς και από πολύ παλιά συσχέτισαν την εμφάνιση συμπτωμάτων του αναπνευστικού συστήματος με την παρουσία γυρεοκόκκων στην ατμόσφαιρα, έχει δε δι-

απιστωθεί ότι η εισπνοή ορισμένων γύρεων προκαλεί συμπτώματα αναπνευστικής αλλεργίας<sup>5,6</sup>.

Η καταγραφή των αερομετακινούμενων γύρεων στην ατμόσφαιρα της Θεσσαλονίκης έχει μεγάλες διακυμάνσεις τόσο στον ετήσιο συνολικό αριθμό των γυρεοκόκκων, όσο και στις ετήσιες καταγραφές των επιμέρους ειδών γύρεων για τα 15 χρόνια που καταγράφηκαν. Αυτό είναι συνηθισμένο φαινόμενο και συμβαίνει για πολλούς λόγους στο Φυτικό βασίλειο από χρόνο σε χρόνο. Γι' αυτό το λόγο κρίνεται απαραίτητη η όσο το δυνατό μεγαλύτερη χρονική καταγραφή ώστε να εκφράζονται σχετικά σταθερές τιμές γυρεοκόκκων στην ατμόσφαιρα<sup>11</sup>. Ο αριθμός των γυρεοκόκκων που καταγράφηκαν και οι διακυμάνσεις στα διάφορα έτη από το 1987 μέχρι και το 2001 φαίνονται στο πίνακα 1. Αλλεργιογόνες γύρεις που ανιχνεύονται στην ατμόσφαιρα της Θεσσαλονίκης εμφανίζονται μόνο κατά το διάστημα από τέλη Ιανουαρίου μέχρι το τέλος Σεπτεμβρίου (Πίν. 2, Εικ. 2). Υψηλότερες πυκνότητες γυρεοκόκκων εμφανίζονται από τις αρχές Μαρτίου μέχρι τις αρχές Ιουνίου (Εικ. 3), το 81% του συνόλου των γυρεοκόκκων που καταγράφηκαν, κυκλοφορεί στην ατμόσφαιρα κατά το διάστημα από 1 Μαρτίου μέχρι 10 Ιουνίου (Πίν. 2).

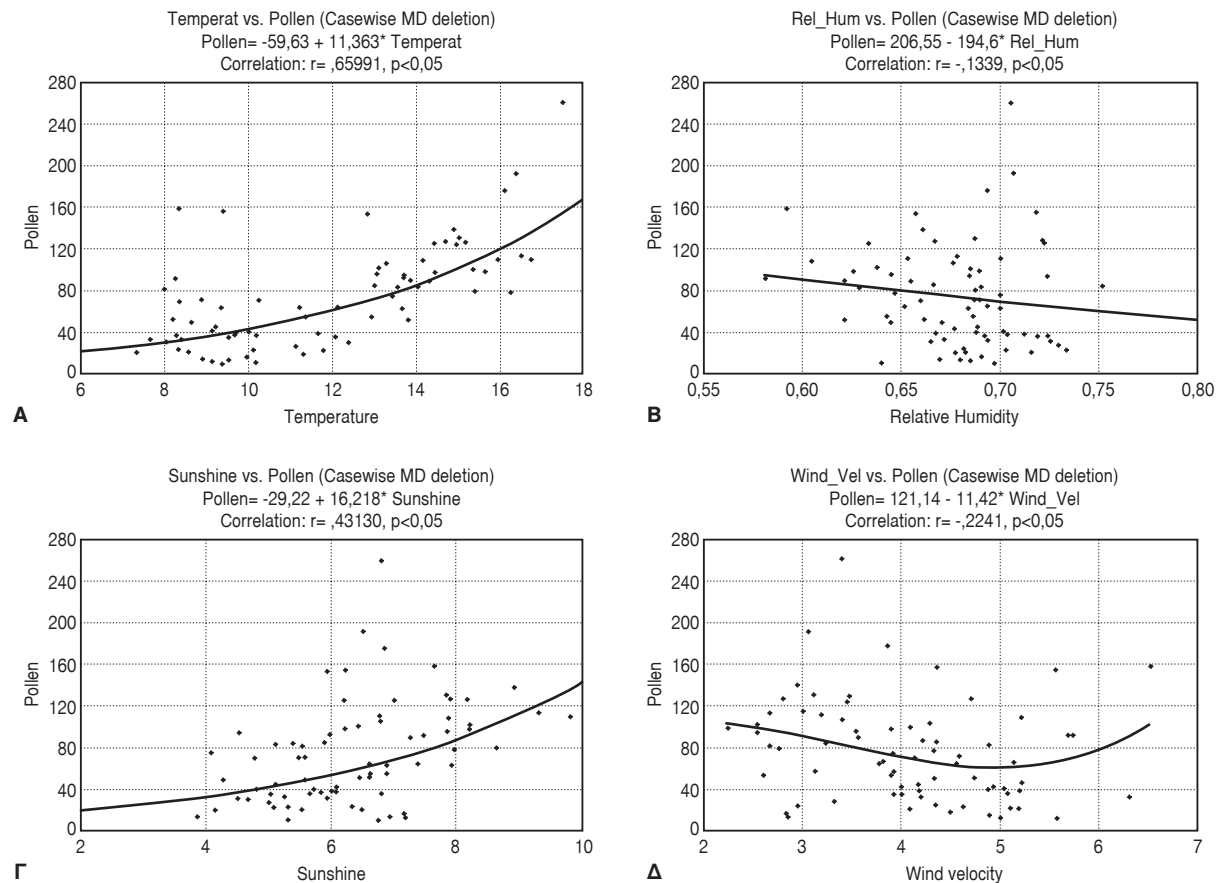
Η διασπορά, η διάθεση και η μεταφορά των ανεμόφιλων γυρεοκόκκων στην ατμόσφαιρα μιας περιοχής εξαρτάται από μεγάλη ποικιλία παραγόντων. Είναι αναμφισβήτητο γεγονός ότι κάθε φυτό



**Εικ. 6.** Παρουσιάζονται σχηματικά οι διακυμάνσεις των τιμών των επιμέρους ΜΠ με την κυκλοφορία του συνόλου των γυρεοκόκκων της 15ετίας.

**Πίνακας 5.** Παρουσιάζονται οι ημερομηνίες έναρξης, μέγιστου και λήξης της κυκλοφορίας κάθε είδους γύρεων χωριστά, με το σύστημα «πρόβλεψης 5%-95%». Στην παρένθεση παρουσιάζονται οι επιμέρους συγκεντρώσεις γυρεοκόκκων για κάθε ημερομηνία.

Είδος γύρης	Έναρξη (5%)		Μέγιστο		Λήξη (95%)	
Κυπαρισσοειδή (Cupressaceae)	11-Φερ	(123)	5-Μαρ.	(151)	17-Μαϊ	(2346)
Βαλανιδιά (Quercus spp.)	14-Απρ	(109)	5-Μαϊ	(78)	10-Ιουν	(2080)
Κνιδιώδη (Urticaceae)	5-Απρ	(70)	5-Μαϊ	(101)	29-Ιουν	(1335)
Ελαιοειδή (Oleaceae)	8-Απρ	(48)	28-Μαϊ	(39)	14-Ιουν	(908)
Πευκώδη (Pinaceae)	31-Μαρ	(47)	25-Απρ	(27)	19-Ιουν	(900)
Αγρωστώδη (Poaceae)	17-Απρ	(33)	26-Μαϊ	(17)	6-Σεπ	(628)
Πλατανοειδή (Platanaceae)	2-Απρ	(26)	10-Απρ	(48)	12-Μαϊ	(495)
Λεπτοκαρυά (Corylus spp.)	20-Φερ	(14)	4-Μαϊ	(14)	15-Μαϊ	(271)
Χηνοποδιώδη (Chenopodiaceae)	27-Μαϊ	(13)	27-Αυγ	(7)	24-Σεπ	(249)
Λεύκη (Populus Spp.)	15-Φεβ	(8)	6-Απρ	(6)	5-Μαϊ	(143)
Σύνθετα (Compositae)	9-Ιουλ	(9)	17-Αυγ	(6)	27-Σεπ	(166)
Πεντάνευρο (Plantaginaceae)	12-Απρ	(4)	4-Ιουν	(2)	11-Σεπ	(75)
Ιτιά (Salix spp.)	21-Φεβ	(3)	15-Μαρ	(2)	12-Μαϊ	(58)
Άλνος (Alnus spp.)	12-Φεβ	(3)	22-Φεβ	(6)	26-Μαρ	(55)
Φτελιά (Ulmaceae)	15-Φεβ	(2)	24-Φεβ	(3)	25-Απρ	(38)
Σημύδα (Betula spp.)	12-Φεβ	(2)	4-Μαρ	(2)	4-Μαϊ	(33)



**Εικ. 7.** Διαγράμματα διακύμανσης-παλινδρόμησης για το σύνολο των γυρεοκόκκων σε μέσες ημερήσιες τιμές για τη 15ετία 1987-2001, με τη μέση θερμοκρασία (Α), με τη σχετική υγρασία (Β), με την ηλιοφάνεια (Γ) και με την ταχύτητα του ανέμου (Δ).



για να κάνει τον ετήσιο κύκλο του, δηλαδή φύλλωμα, ανθοφορία και καρποφορία χρειάζεται απαραίτητα να υπάρχει ένας ευνοϊκός συνδυασμός από συγκεκριμένες ποσότητες θερμοκρασίας, υγρασίας και ηλιοφάνειας, τις λεγόμενες βαθμομέρες (degreedays). Από τη στιγμή που του δοθούν αυτά τα απαραίτητα στοιχεία, τότε το φυτό θα κάνει τον ετήσιο κύκλο του<sup>32</sup>. Το πόσες γύρες θα κυκλοφορήσουν στην ατμόσφαιρα, με ποια πυκνότητα και το πόσο θα διαρκέσει η κυκλοφορία τους θα το καθορίσουν εντελώς άλλοι παράγοντες, όπως είναι η ένταση και διεύθυνση του ανέμου, η ύπαρξη ή όχι βροχοπτώσεων και η υγρασία που επικρατεί στις ημέρες ανθοφορίας στην περιοχή που μας ενδιαφέρει<sup>8</sup>. Ενώ οι συνθήκες ανάπτυξης των διαφόρων φυτών μπορεί να καθοριστούν με σχετική ευκολία και με κάποια ευκολία να αναπαραχθούν σε εργαστήριο, οι συνθήκες κυκλοφορίας των γυρεοκόκκων στην ατμόσφαιρα είναι πολύ δύσκολο να καθοριστούν επακριβώς και ακόμη δυσκολότερο να αναπαραχθούν στο εργαστήριο, φαίνεται δε αυτές να είναι ειδικές για κάθε φυτικό είδος. Η παρουσία των γυρεοκόκκων στην ατμόσφαιρα επηρεάζεται πολύ σημαντικά ακόμη και από μηχανικές αναταραχές των ανθέων. Μελέτες που αναφέρονται σ' αυτές τις διεργασίες πιστοποιούν τη στενή συσχέτιση κυκλοφορίας των γύρων στον αέρα με τις κλιματολογικές συνθήκες και τις επιμέρους μετεωρολογικές παραμέτρους<sup>7</sup>. Από σχετικές μελέτες φαίνεται ότι είναι απαραίτητο και μεγάλης σημασίας να καταγράφονται και να συσχετίζονται οι κυριότερες μετεωρολογικές παράμετροι με την πυκνότητα και τις διακυμάνσεις των γυρεοκόκκων στην ατμόσφαιρα<sup>14</sup>. Το γεγονός της περιορισμένης μελέτης του αντικειμένου στον ελλαδικό χώρο υποδεικνύει την απόλυτη αναγκαιότητα για διερεύνηση του θέματος. Γι' αυτούς τους λόγους αποφασίσαμε την ταυτόχρονη καταγραφή των κυριότερων μετεωρολογικών παραμέτρων στην περίοδο καταγραφής της κυκλοφορίας των γύρων. Οι παράμετροι που καταγράφηκαν είναι: η μέση θερμοκρασία, η σχετική υγρασία, η διάρκεια ηλιοφάνειας, η ταχύτητα του ανέμου και το ύψος βροχής. Οι παράμετροι αυτοί έχουν άμεση σχέση τόσο με την ανάπτυξη των φυτών, όσο και με τη κυκλοφορία και διασπορά των γυρεοκόκκων στην ατμόσφαιρα<sup>14</sup>. Για την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων από τη συλλογή των στοιχείων, τόσο των γυρεοκόκκων όσο και των μετεωρολογικών παραμέτρων, ως ελάχιστο χρονικό διάστημα λαμβάνονται τα τρία χρόνια. Επειδή, οι διακυμάν-

σεις από χρόνο σε χρόνο είναι πολύ μεγάλες, χρησιμοποιούνται απαραίτητα μέσες ημερήσιες τιμές για όσο δυνατό περισσότερα χρόνια<sup>11</sup>. Η χρησιμοποίηση από εμάς μέσων ημερησίων τιμών 15χρονης καταγραφής τόσο για τις γύρες (Πίν. 1, Εικ. 2), όσο και για τις μετεωρολογικές παραμέτρους (Πίν. 2, Εικ. 6) αποτελεί σημαντικό στοιχείο για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Σ' αυτές στις παρουσιάσεις μπορεί κανείς να παρατηρήσει τις τεράστιες διακυμάνσεις του συνολικού αριθμού των γύρων από χρόνο σε χρόνο (Πίν. 1) και μάλιστα στο 1987 είχαν καταγραφεί 9684 γυρεοκόκκοι, ενώ το 1994 καταγράφηκαν 5624 γύρες, σχεδόν υποδιπλάσιος αριθμός γυρεοκόκκων του 1987. Το 1998 θα περίμενε κανείς μια σημαντική ελάττωση της ετήσιας καταγραφής των γυρεοκόκκων, αφού προηγήθηκε μια καταστροφική πυρκαγιά τον Ιούλιο του 1997 που κατέκαψε 16.000 στρέμματα, δηλαδή το 60% του πευκοδάσους του Κέδρινου Λόφου (κοινώς Σείχ-Σου) που περιβάλλει την πόλη της Θεσσαλονίκης. Παρ' όλα αυτά η ετήσια γυρεοσυλλογή το 1998 ήταν από τις μεγαλύτερες της 15ετίας και ανήλθε στις 10.144 γύρες. Τη δε μεθεπόμενη χρονιά από την πυρκαγιά το 1999, καταγράφηκε ως η χρονιά με το μέγιστο ετήσιο ποσό γύρων ολόκληρης της 15ετίας παρά το ότι είχε καταστραφεί ένα μεγάλο μέρος του δάσους που τροφοδοτεί κατά μεγάλο μέρος με γύρη την ατμόσφαιρα της Θεσσαλονίκης. Παρόμοιες αυξομειώσεις από χρόνο σε χρόνο παρατηρούνται συχνά, όπως αναφέρεται και από άλλους ερευνητές<sup>7</sup>. Αυτά σημαίνουν ότι η φύση έχει τους δικούς της κανόνες και είναι πολύ δύσκολο να κατανοηθούν από εμάς. Χρειάζονται δε ιδιαίτερες μελέτες που να αφορούν στην ατμοσφαιρική κυκλοφορία «μέσης κλίμακας» για να βγάλουμε ασφαλή συμπεράσματα.

Σε ότι αφορά τις δερματικές δοκιμασίες (δερματικά τεστ, skin prick test) φαίνεται ότι έχουν πολύ υψηλή διαγνωστική αξία όταν χρησιμοποιούνται σωστά και ιδιαίτερα σε σχέση με το ιατρικό ιστορικό του πάσχοντα. Τα δερματικά τεστ είναι πολύ λιγότερο συχνά θετικά σε πληθυσμιακές ομάδες χωρίς συμπτώματα<sup>31</sup>. Η μέθοδος που χρησιμοποιήσαμε, μέθοδος του τροποποιημένου νυγμού (modified skin prick test, SPT), φαίνεται ότι αποτελεί ένα αξιόπιστο και καλά κατοχυρωμένο τρόπο καταγραφής της τύπου I ευαισθησίας του ανθρώπινου οργανισμού, αναγνωρισμένη διεθνώς (10,16,34). Με την μέθοδο δε της αποτύπωσης σε tape και αποθήκευσης μπορεί κανείς να συγκρίνει επακριβώς το αποτέλεσμα σε οποιοδήποτε στιγμή-

ότυπο και σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα στον ίδιο ασθενή ή και με άλλους ασθενείς, αν χρειαστεί, εντός και εκτός Ελλάδας. Η θετικότητα των δερματικών τεστ συσχετίζεται άριστα με τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα και τα άλλα κλινικά στοιχεία που χαρακτηρίζουν το βρογχικό άσθμα<sup>35</sup>. Επίσης βιβλιογραφικά υποστηρίζεται ότι τα ΔΤ έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία από την αντίχνευση της ολικής IgE και των ειδικών IgE με Phadiatop<sup>34</sup>. Άλλο σημαντικό στοιχείο αποτελεί το γεγονός ότι η υπεροχή των κλινικών εκδηλώσεων από το ανώτερο ή το κατώτερο τμήμα του αναπνευστικού συστήματος συνοδεύεται από διαφορετική ποσοστιαία δερματική θετική αντίδραση στα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα<sup>36</sup>. Στη καθημερινή ιατρική πράξη και στην ενασχόληση μας με τον ασθματικό ασθενή διαπιστώνουμε καθημερινά το σημαντικό πρόβλημα της αναπνευστικής αλλεργίας με συμμετοχή των γύρεων. Τα στοιχεία που υπάρχουν σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη συχνότητα της αλλεργίας και της δερματικής ευαισθησίας σε γύρεις για τους Έλληνες πολίτες είναι ελάχιστα. Αντίθετα στον ελληνικό ιατρικό τύπο στα τελευταία χρόνια υπάρχουν αρκετές μελέτες που αναφέρονται στην κατανομή της ευαισθησίας σε γύρεις στους Έλληνες πολίτες<sup>18,28,29</sup>. Τα στοιχεία της θετικότητας των ΔΤ της δικής μας μελέτης είναι πολύ αξιολογικά, διότι αφορούν σε σημαντικό αριθμό ασθενών με αναπνευστική αλλεργία (1744 άτομα), προέρχονται από ασθενείς της ευρύτερης περιοχής Θεσσαλονίκης, περιοχή που έγινε και καταγραφή των γυρεοκόκκων και αφορά στην ευαισθησία των πλέον αλλεργιογόνων γύρεων της Μεσογείου και της Ευρώπης<sup>7,8,10,12,18, 23,24,25,27</sup>. Η διενέργεια των δερματικών τεστ έγινε στην περίοδο 1990-2001 που συμπίπτει με την περίοδο των καταγραφών των γύρεων στην ατμόσφαιρα της ίδιας περιοχής. Στο δείγμα των 1744 ασθματικών ασθενών που χρησιμοποιήθηκε, η θετικότητα στις γύρεις ανήλθε στο 75,2% (1311 άτομα), ενώ αρνητικά ΔΤ παρουσίασαν μόνο 24,8% (433 άτομα) (Πίν. 3). Παρόμοια ευρήματα αναφέρονται και σε άλλες μελέτες τόσο στην Ελλάδα<sup>29</sup>, όσο και σε άλλες χώρες<sup>23,24</sup>. Από το ιστορικό αποδεικνυόταν ότι όλοι οι ασθενείς είχαν αυξημένα συμπτώματα άσθματος στην περίοδο μέγιστης κυκλοφορίας γύρεων (Μάρτιο-Μάιο). Εδώ θα πρέπει να επισημανθεί επίσης ότι η θετικότητα των ΔΤ ήταν πιο συχνή στους άνδρες ασθενείς, δηλαδή ευαισθησία σε γύρεις παρουσιάστηκε σε 759 (57,9%) άνδρες και

σε 552 (42,1%) γυναίκες. Αυτό έχει επισημανθεί και από άλλους συγγραφείς<sup>18,29</sup> και αποδίδεται κυρίως σε γενετικούς και ορμονικούς παράγοντες, χωρίς να αποκλείονται και εξωγενείς επιδράσεις.

Η πρόβλεψη ή πρόγνωση της κυκλοφορίας των αλλεργιογόνων γύρεων σε μια καθορισμένη περιοχή αποτελεί σήμερα βασική επιδίωξη όλων των ιατρικά προηγμένων χωρών, ώστε με βάση την προφύλαξη των ασθενών να ελαχιστοποιηθούν τα συμπτώματα στη συγκεκριμένη περιοχή. Αυτό επιτυγχάνεται με σχετικές ανακοινώσεις κυκλοφορίας γύρεων στα μέσα μαζικής ενημέρωσης (ραδιόφωνο, τηλεόραση, teletext, τηλέφωνο, Ίντερνετ κ.ά.). Διαμέσου δε αυτών των πληροφοριών επιδιώκεται η μαζική, αλλά και η ατομική προφύλαξη και, μέσα από αυτή τη διαδικασία, μείωση του συνολικού κόστους της αντιμετώπισης αυτών των παθήσεων. Υπολογίζεται δε ότι ο αριθμός και η συχνότητα των ιατρικών επισκέψεων μειώνονται στο 50%, εφόσον λαμβάνονται τέτοιου είδους (μαζικά) προφυλακτικά μέτρα<sup>37,38</sup>. Σ' αυτήν την κατεύθυνση εμείς χρησιμοποιήσαμε τα συστήματα πρόβλεψης 5% και 95% ως έναρξη και τέλος της ανθοφορίας αντίστοιχα για κάθε φυτικό είδος. Με αυτόν τον τρόπο μπορούν οι διάφοροι ερευνητές να καθορίζουν κατά περιοχή την έναρξη και το τέλος της επίσημης «κλινικής» ανθοφορίας κάθε φυτικού είδους. Σημαντικό επίσης στοιχείο αποτελεί, κατά την άποψή μας, και η ανεύρεση της ημέρας του μέγιστου ποσού γύρεων του κάθε φυτικού είδους για τα 15 χρόνια καταγραφών. Αυτά βέβαια τα συστήματα αποτελούν μια βάση για κάθε φυτικό είδος και για κάθε περιοχή χωριστά, βασίζονται όμως υποχρεωτικά σε προηγούμενες καταγραφές<sup>30,31</sup>. Όσο δε πιο πολλά χρόνια καταγραφών γύρεων υπάρχουν, τόσο πιο σίγουρη είναι η περίοδος της έναρξης και του τέλους της «κλινικής» περιόδου ανθοφορίας. Ως κλινική έναρξη και τέλος ανθοφορίας εννοούμε την έναρξη των συμπτωμάτων των ασθενών που έχουν μέτρια ευαισθησία και διαβιούν μέσα στην πόλη. Αυτό το είχαμε καταγράψει σε παλαιότερη κλινική μας μελέτη με ειδικά ερωτηματολόγια σε ασθενείς με ευαισθησία σε γύρεις με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την περιοχή μας (Κυπαρίσσι, Παριετάρια, Ελαιοειδή και Αγρωστώδη) και παράλληλη σύγκριση με τον αριθμό γύρεων στην ατμόσφαιρα<sup>39</sup>. Το γεγονός της γνώσης της έναρξης του μέγιστου και του τέλους της ανθοφορίας για κάθε φυτικό είδος με αλλεργιολογικό ενδιαφέρον αποτελεί πράγμα πολύ σημαντικό τόσο για τους γιατρούς όσο και για

τους πάσχοντες.

**Συμπεράσματα:** Καταγράφηκε επί 15 χρόνια η κυκλοφορία των γυρεοκόκκων 16 φυτικών ειδών με το μεγαλύτερο αλλεργιολογικό ενδιαφέρον στην περιοχή της Θεσσαλονίκης και παρουσιάζονται για πρώτη φορά σε μορφή «Ημερολόγιου γύρεων» (Pollen Calendar), γεγονός πολύ σημαντικό για την περιοχή μας και για τη χώρα μας, καθώς και πολύ χρήσιμο για οποιαδήποτε ιατρική και βιολογική προσέγγιση.

Η κυκλοφορία των γύρεων συσχετίστηκε με τις πλέον σημαντικές μετεωρολογικές παραμέτρους και βγήκαν σημαντικά αποτελέσματα που θα μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν για ιατρικούς και βιολογικούς σκοπούς και ιδιαίτερα για προφύλαξη αυτών που πάσχουν από αναπνευστική αλλεργία.

Ανιχνεύτηκε η ευαισθησία για 13 είδη γύρεων, σε ασθενείς με αναπνευστική αλλεργία της περιοχής της Θεσσαλονίκης. Επιλέχτηκαν τα πλέον συχνά ενοχοποιούμενα διεθνώς φυτικά είδη. Τα αποτελέσματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μεγάλο φάσμα βιοιατρικών μελετών.

Όλα τα παραπάνω στοιχεία δημιουργήθηκαν και παρουσιάζονται για πρώτη φορά στην περιοχή μας και αποτελούν βάση δεδομένων και υποδομή που δεν υπήρχε και θα έχει ευρεία και μεγάλη χρησιμότητα για μελετητές για όλες τις σχετικές βιοιατρικές επιστήμες.

### ABSTRACT

**Gioulekas D, Damialis A, Mpalafoutis C, Papakosta D, Chatzigeorgiou G, Patakas D. Aerobiological records of allergenic pollen in Thessaloniki-Greece during 15 years. Clinical significance and relations with meteorological parameters. *Hell Iatr* 2003, 69: 217-234.**

The aim of the study was 1: to create a pollen (PO) calendar in the area of Thessaloniki, 2. to detect the relation of PO circulation with meteorological parameters (MP) and 3. to detect the skin sensitivity (SS) to PO in allergic asthmatics. Methods: We collected daily pollen samples over a 14ten-year period (1/1/87-31/12/2001) using a Burkard volumatic trap, located in the centre of the city. We then identified 16 PO species of plants with specific clinical interest. At the same time daily recordings of 5 meteorological parameters (MP) (temperature, relative humidity, rainfall, sunshine and wind speed) were performed and then correlated with PO circulation.

1311 allergic asthmatics admitted to the Outpatient Clinic in the years 1990-2001 were examined and SS was tested to the same PO species. 24% of the total pollen count recorded belonged to Cupressaceae, 21% to Quercus, 14% to Urticaceae, 9% to Oleaceae, 9% to Pinaceae, 6.3% to Grammineae, 5% to Platanaceae, 2.7% to Corylus, 2.5% to Chenopodiaceae and 1.4% to Populus. The percentage of Betula, Compositae (Artemisia, Ambrosia), Salix, Ulmaceae and Alnus was <1%. A positive correlation between PO circulation and temperature also between PO and sunshine was observed, whereas an inverse correlation between PO and humidity and PO and rainfall was observed. 530 patients (40.4%) presented a SS to grasses, 417. to Olea (31.8%), 240. to Chenopodium (18.3%), 201. to Parietaria (15.3%), 198. to Artemisia (15.1%), 194. to Plantago (14.6%), 166. to Cypress (12.7%), 126. to Corylus (9.6%), 122. to Pinus (9.3%), 111. to Populus (8.4%), 107. to Platanus (8.2%), 99. to Quercus (7.6%), and 89 patients (6.8%) to Betula. The sensitivity to PO displays a preponderance (57.9%) to males.

### BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir* 1994, 7: 954-60.
2. *The international Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) Steering Committee.* World wide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema (ISAAC). *Lancet* 1998, 351: 1225-32.
3. Sibbald B, Strachen D. Epidemiology of rhinitis. In Busse W, Holgate S, ed. *Asthma and Rhinitis*. Boston: Blackwell Scientific Publication, 1995: 32-34.
4. Simons FR. Allergic rhinobrochitis: The asthma – allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104: 534-40.
5. Blackley Ch. *On Hay Fever*. Experimental researches. Abington: Oxford Historical Books, 1988.
6. Mygind N, Dahl R, Pedersen S, Thestrup- Pedersen K. *Essential allergy*. 2nd Ed. Boston Blackwell scientific publications 1996: 3.
7. Bush R. Aerobiology of pollen and fungal allergens. *J All Clin Immunol* 1989; 64: 1120-4.
8. Solomon W. Aerobiology of pollinosis. *J All Clin Immunol* 1984, 74: 449-61.
9. Madriolli P, Negrini M. Weather and Climate in Europe. In: D'Amato G, Spieksma FT, Bonini S, eds. *Allergenic pollen and pollinosis in Europe*. Boston: Blackwell scientific publications, 1991: 3-17.
10. Galant S, Berger W, Gillman S, et al. Prevalence of sensitization to allergens in California patients with respiratory allergy. Allergy skin test project team. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998, 81(3): 203-10.
11. Spieksma F. Regional European pollen calendars. In:

- D'Amato G, Spieksma FT, Bonini S, eds. Allergenic pollen and pollinosis in Europe. Melburn-Paris-Berlin-Vienna: Blackwell scientific publications, 1991: 49-65.
12. Rantio-Lehtimäki A. Sampling airborne pollen and pollen antigens. In: D'Amato G, Spieksma FT, Bonini S, eds. Allergenic pollen and pollinosis in Europe. Melburn-Paris-Berlin-Vienna: Blackwell Scientific publications, 1991: 18-23.
  13. Kersten W, Puls K. Pollenflug – Vorhersagen. Allergologie 1984; 81-114.
  14. Madrioli P. Aerobiology-pollen sampling, influence of climate, pollen sources and pollen calendar. In: Falagiani P, ed. Pollinosis. CRC Press Inc. USA, 1990: 39-53.
  15. Van Metre T, Adkinson F, Kagey-Sobotka A, Marsh D, Norman P, Rosenberg G. How should we use skin testing to quantify IgE sensitivity? J Allergy Clin Immunol 1990: 583-6.
  16. Niemeijer NR, De Monchy JG. Age-dependency of sensitization to aero-allergens in asthmatics. Allergy 1992, 47: 431-5.
  17. Gioulekas D, Chatzigeorgiou G, Spieksma F. Allergenic pollen and Pollinosis in northern Greece. In: D'Amato G, Spieksma FT, Bonini S, ed. Allergenic pollen and pollinosis in Europe. Melburn-Paris-Berlin-Vienna: Blackwell Scientific publications, 1991: 167-71.
  18. Γρηγορέας Χ, Βούρδας Δ. Συχνότητα της ευαισθητοποίησης (θετικές δερματικές δοκιμασίες) στα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα γύρεων σε ασθενείς με εποχιακή αναπνευστική αλλεργία (ρινοεπιπεφυκίτιδα, άσθμα). Ελλ Αλλεργ & Κλιν Ανοσολογία 1996, 2: 100-8.
  19. Spieksma F, Charpin H, Nolard N, Stix E. City spore concentration in the European Economic Community. Summer weed pollen (Rumex, Plantago, Chenopodiaceae, Artemisia). Clinical Allergy 1980: 319-29.
  20. Spieksma F, Van De Assem A, Collette B. Airborne pollen concentration in Leiden., The Netherlands, 1977-1981. Poaceae (grasses), variations and relation to the Hay fever. Grana 1985, 24: 99-108.
  21. Spieksma F, Frenguelli G, Nikkels A, et al. Comparative study of airborne Pollen concentrations in central Italy and The Netherlands (1982-85). Em-pha-sis pollen Alnus, Poaceae, and Artemisia. Grana 1989, 28: 25-36.
  22. D'Amato G, Mullin J, Nolard N, Spieksma F, Wachter R. City spore concentration in the European Economic Community. Oleaceae(Fraxinus, Ligustra, Olea). Clinical Allergy 1988: 541-7.
  23. D'Amato G, Lobefafalo G. Allergenic pollens in southern Mediteranean area. J All Clin Immunol 1989, 83: 116-22.
  24. D'Amato G, Spieksma FT, Liccardi G, et al. Pollen related allergy in Europe. Allergy 1998, 6: 567-78.
  25. Negrini A. Skin tests. In: Falagiani P, ed. Pollinosis. CRC Press Inc. USA 1990: 140-50.
  26. Horak F, Jaeger S. Grundlagen zur Allergenkarenz bei der Pollinose. Blutezeiten und Pollentypen in Europa. Allergologie 1983: 113-8.
  27. Giner M, Selles. Allergenic pollen in southest Spain. Allergy 2002, 57: 59-60.
  28. Papageorgiou PS. Particularities of pollen allergies in Greece. Pediatr Pulmonol Suppl 1999, 18: 168-71.
  29. Γρηγορέας Χ, Βούρδας Δ. Συχνότητα της ατοπίας σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα., Η επίδραση της ηλικίας. Ελλ Αλλεργ & Κλιν Ανοσολογία 2000, 8: 33-42.
  30. Driessen M, Van Herpen R, Moelands R, Spieksma F. Prediction of the start of the pollen season for the western part of the Netherlands. Grana 1989, 28: 37-44.
  31. Nilsson S, Pierson S. Tree pollen spectra in the Stockholm region (Sweden), 1973-80. Grana 1981, 20: 179-82.
  32. Munn R. Biometeorological methods, degree days. In Environmental Sciences Academic Press. New York and London 1970: 155-63.
  33. Schutz-Kiss D, Popp W, Wagner C, Reiser K, Havelec L, Zwick H. Sensitization to inhaled allergens in Vienna population. Wien Klin Wochenschr 1995, 107(11): 331-5.
  34. Tscopp JM, Sistik D, Schindler C, Lauenberger P, Peruchoud AP, Wuthrich B, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers(IgE, skin prick test, and Phadia-top). Results from 8329 randomised adults from the SAPALDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung disease in Adults. Allergy 1998, 53(6): 608-13.
  35. Borrowes B, Sears M, Flannery E, Herbison P, Holdaway MD. Relations of bronchial responsiveness to allergy skin prick test reactivity, lung function, respiratory symptoms, and diagnoses in 13-year old Zealand children. J Allergy Clin Immunol 1995, 95: 548-56.
  36. Nelson H. The importance of allergens in the development of asthma and the persistence of symptoms. J Allergy Clin Immunol 2000, 105(6pt2): 628-32.
  37. International Rhinitis Management Working Group. International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. Allergy 1994, 49(Sppl 19): 1-34.
  38. Kaliner M, Lemanske R. Rhinitis and Asthma. JAMA 1992, 268(20): 2807-29.
  39. Γκιουλέκας Δ, Χατζηγεωργίου Γ, Λυκογιάννης Σ, Παπακόστα Δ, Μπαλαφούτης Χ, Spieksma F. Κλινική και αεροβιολογική σημασία γύρεων κυπαρισσιού, ελιάς και αγρωστωδών φυτών στη Θεσσαλονίκη. Ιατρική 1992, 62: 375-81.
  40. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. Clin Exp Allergy 1993, 23(11): 883-5.
- Αλληλογραφία:*  
Δ. Γκιουλέκας  
Μητρο. Ιωσήφ, 5  
546 22 Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*  
D. Gioulekas  
5, Mitr. Iosif. Str  
546 22 Thessaloniki,  
Greece

## Ανατομική θέση – κλινική σημασία των λιπωμάτων του βουβωνικού πόρου

Σ. Αποστολίδης<sup>1</sup>, Α. Μιχαλόπουλος<sup>2</sup>, Β. Παπαδόπουλος<sup>2</sup>,  
Δ. Παραμυθιώτης<sup>2</sup>, Ν. Χαρλαύτης<sup>2</sup>, Π. Τσικάρας<sup>1</sup>, Σ. Νέττα<sup>2</sup>, Π. Γιγής<sup>1</sup>

<sup>1</sup>. Εργαστήριο Περιγραφικής Ανατομικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup>. Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ. Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α., Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Κατά τις ανατομικές μελέτες 48 πτωμάτων, 28 ανδρών και 20 γυναικών, έγιναν 96 παρασκευές της βουβωνικής χώρας και καταγράφηκε η παρουσία 12 λιπωμάτων στο βουβωνικό πόρο, εκ των οποίων 2 δε συνυπήρχαν με κήλη και μελετήθηκε η εντόπισή τους. Επιπλέον, μελετήθηκαν αναδρομικά οι φάκελοι 111 ασθενών, 98 ανδρών και 13 γυναικών, που υποβλήθηκαν κατά την περίοδο 1998-2002 σε 124 ανοικτές και 6 λαπαροσκοπικές επεμβάσεις βουβωνοκήλης για να καθοριστεί η συχνότητα, η σημασία και η ανατομική θέση των λιπωμάτων του σπερματικού τόνου και του στρογγύλου συνδέσμου μέσα στο βουβωνικό πόρο. Παρατηρήθηκαν 32 περιπτώσεις (24,6%) λιπωμάτων του σπερματικού τόνου εκ των οποίων 8 (6,1%) δεν συνυπήρχαν με κήλη. Από την κλινική εξέταση όλες οι περιπτώσεις, πλην μιας, διαγνώστηκαν ως βουβωνοκήλες. Δεκατέσσερις περιπτώσεις αφορούσαν σε συνύπαρξη λιπώματος με λοξή κήλη και 10 περιπτώσεις λιπώματος με ευθεία κήλη. Σε μία πε-

ρίπτωση από τις δύο με λιπώματα λαπαροσκοπικής αποκατάστασης δεν έγινε αντιληπτό το λίπωμα. Οι 5 από τους 8 ασθενείς με λιπώματα χωρίς κήλη ανέφεραν ήπιο άλγος στη βουβωνική χώρα ενώ οι υπόλοιποι 3 ήταν ασυμπτωματικοί. Τα λιπώματα του βουβωνικού πόρου είναι προπίπτον προπεριτοναϊκό λίπος δια μέσου του έσω βουβωνικού στομίου. Προέρχονται από το λιπώδη ιστό που βρίσκεται πίσω από την εγκάρσια περιτονία και εντοπίζονται επί τα έξω του σπερματικού τόνου. Συνήθως δεν είναι ορατά κατά τη λαπαροσκοπική διαπεριτοναϊκή αποκατάσταση της κήλης (TAPP). Εμφανίζονται σε ένα υψηλό ποσοστό, παρουσιάζουν κλινική σημειολογία βουβωνοκήλης και σε μερικές περιπτώσεις αποτελούν το μόνο εύρημα κατά τις επεμβάσεις. Η συχνότητά τους και η σημασία τους τίθεται υπό νέα οπτική σε περιπτώσεις λαπαροσκοπικής διακοιλιακής αποκατάστασης. *Ελλην Ιατρ 2003, 69: 235 - 239.*

Η κλινική διάγνωση της βουβωνοκήλης μπορεί να είναι απλή στις περιπτώσεις ασυμμετρίας και ψηλαφητής διόγκωσης στη βουβωνική περιοχή. Στη μεγαλύτερη πλειοψηφία των ανοικτών επεμβάσεων η προεγχειρητική διάγνωση επιβεβαιώνεται διεγχειρητικά με άμεση όραση του προπίπτοντος περιτοναϊκού σάκου διαμέσου του χάσματος στο κοιλιακό τοίχωμα. Παρόμοια, κατά τη διάρκεια λαπαροσκοπικής αποκατάστασης της κήλης, η λοξή ή και η ευθεία κήλη μπορεί να γίνει ορατή μαζί με την περιτοναϊκή πρόπτωση<sup>1</sup>.

Το δίλημμα δημιουργείται, όταν υπάρχει κλινικά η διάγνωση βουβωνοκήλης αλλά δεν ανευρίσκεται διεγχειρητικά κοιλιακό έλλειμμα ή κηλικός σάκος, αλλά διαπιστώνεται η ύπαρξη λιπώδους ιστού στον σπερματικό τόνο, που εξέρχεται από το έσω βουβωνικό στόμιο. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η λαπαροσκόπηση επίσης δε θα αποκαλύψει έλλειμμα στο περιτόναιο και ο χειρουργός θα πρέπει τότε να αποφασίσει είτε να αποκαλύψει τον προπεριτοναϊκό χώρο και να τοποθετήσει το πλέγμα, είτε να διακόψει την επέμβαση.

Τα λιπώματα του σπερματικού τόνου ανευρίσκονται τυχαία, συνήθως συνυπάρχουν με κήλη και εύκολα αντιμετωπίζονται με διαχωρισμό τους από το σπερματικό τόνο. Δεν είναι λίγες όμως οι περιπτώσεις που αποτελούν το μόνο εύρημα, χωρίς κηλικό σάκο. Στην TAPP η αναγνώριση αυτών των λιπωμάτων είναι ακόμα πιο δύσκολη και έτσι η ύπαρξή τους τίθεται υπό νέα οπτική γωνία.

Στη μελέτη αυτή γίνεται μια προσπάθεια να περιγραφεί η ανατομία των λιπωμάτων αυτών, να συσχετιστούν με το είδος της κήλης, να καθοριστεί η συχνότητα και η σημασία τους στους ασθενείς που υποβάλλονται σε πλαστική αποκατάσταση κήλης και ιδιαίτερα σε αυτούς που δεν ανευρίσκεται κηλικός σάκος.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Κατά τις ανατομικές παρασκευές στις ασκήσεις φοιτητών σε 48 πτώματα (28 άνδρες και 20 γυναίκες) που έγιναν στο Εργαστήριο Περιγραφικής Ανατομικής του Α.Π.Θ και στην Ιατρική Σχολή της Κολωνίας στη Γερμανία καταγράφηκε η παρουσία 12 λιπωμάτων εκ των οποίων 2 δεν συνυπήρχαν με κήλη και μελετήθηκε η εντόπισή τους

Επιπλέον, μελετήθηκαν αναδρομικά οι φάκελοι 111 ασθενών, 98 ανδρών και 13 γυναικών, με μέσο όρο ηλικίας τα 57 έτη (διακύμανση 20-79) που υποβλήθηκαν κατά την περίοδο 1998-2002 στην Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική του ΑΠΘ σε 124 ανοικτές και 6 λαπαροσκοπικές επεμβάσεις βουβωνοκήλης (και αυτό γιατί 19 ασθενείς - 17 άνδρες και 2 γυναίκες - είχαν αμφοτερόπλευρη κήλη) για να καθοριστεί η συχνότητα, η σημασία και η ανατομική θέση των λιπωμάτων του σπερματικού τόνου και του στρογγύλου συνδέσμου μέσα στο βουβωνικό πόρο.

Η ανοικτή εγχείρηση συνίστατο σε πλαστική αποκατάσταση της κήλης με τη χρήση πλέγματος κατά Lichtenstein, ενώ κατά τη λαπαροσκοπική μέθοδο γινόταν αρχικά πνευλική λαπαροσκόπηση για ανεύρεση του περιτοναϊκού ελλείμματος και στη συνέχεια ξεσκεπαζόταν τμήμα του περιτοναίου και τοποθετούνταν τεμάχιο πλέγματος, το οποίο καθλωνόταν με clips. Η απόφαση για λαπαροσκοπική αντιμετώπιση λήφθηκε με βάση την επιθυμία του ασθενούς.

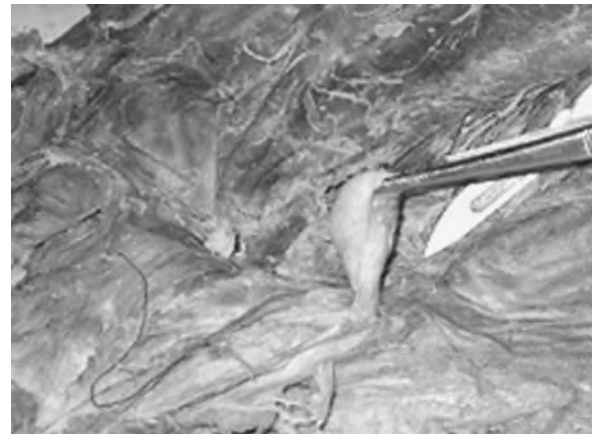
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

**I. Ανατομικές παρασκευές:** Στα 48 πτώματα καταγράφηκε η παρουσία 12 λιπωμάτων (25%), 2 σε γυναίκες (10%) και 10 σε άνδρες (35%) στο βουβωνικό πόρο. Σε δύο περιπτώσεις, μία σε άνδρα και μία σε γυναίκα, δε βρέθηκε κηλικός σάκος. Τα λιπώματα αυτά εξορμόνταν από τον προπεριτοναϊκό χώρο ανάμεσα στην εγκαρσία περιτονία και το περιτόναιο και εξέρχονταν στο βουβωνικό πόρο από το κοιλιακό του στόμιο με εντόπιση προς τα έξω από το σπερματικό πόρο ή το στρογγύλο σύνδεσμο. Το μήκος τους ήταν 3-5 cm και περιβάλ-

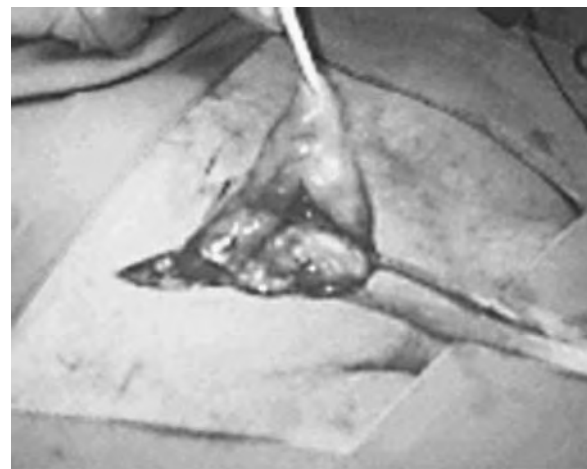
λονταν από τον κοινό ελυτροειδή χιτώνα του τόνου (Εικ. 1). Η ιστολογική εξέταση έδειξε την ύπαρξη ώριμου λιπώδους ιστού, χωρίς κάψα.

**II. Ανοικτές και λαπαροσκοπικές επεμβάσεις βουβωνοκήλης.** Παρατηρήθηκαν 32 περιπτώσεις (24,6%) λιπωμάτων του σπερματικού τόνου. Το λίπωμα του σπερματικού τόνου αναγνωρίστηκε σαν ένα ξεχωριστό τεμάχιο λίπους που αναδύεται από τους προπεριτοναϊκούς ιστούς, προεξείχε διαμέσου του έσω στομίου και μπορούσε εύκολα να διαχωριστεί από τις δομές του σπερματικού τόνου (Εικ. 2).

Οι κήλες χωρίστηκαν σε λοξές, ευθείες, δίκην πανταλονίου (ευθεία και λοξή μαζί) και άνευ ελλείμματος του βουβωνικού τοιχώματος (Πίν. 1). Διαπιστώθηκαν 65 λοξές κήλες από τις οποίες οι 14 συνυπήρχαν με λίπωμα, 44 ευθείες από τις οποίες οι 10 συνυπήρχαν με λίπωμα ενώ στις 13 κήλες δίκην πανταλονίου δεν παρατηρήθηκε λίπωμα. Σε



*Εικ. 1. Ανατομικό παρασκεύασμα λιπώματος του βουβωνικού πόρου σε πτώμα.*



*Εικ. 2. Λίπωμα του σπερματικού τόνου, χωρίς κηλικό σάκο.*

**Πίνακας. 1.** Κατανομή του λιπώματος του βουβωνικού πόρου σε σχέση με το είδος της κήλης

Είδος κήλης	n	%
Ευθείες	34	26,16
Ευθείες και λίπωμα	10	7,69
Λοξές	51	39,23
Λοξές και λίπωμα	14	10,77
Δίκην πανταλονίου	13	10
Λίπωμα χωρίς κηλικό σάκο	8	6,15
Σύνολο	130	100

8 περιπτώσεις με κλινική εικόνα βουβωνοκήλης ανευρέθηκε εγχειρητική τελικά λίπωμα (6,1%) χωρίς βουβωνικό έλλειμμα. Δυο από αυτές τις περιπτώσεις αφορούσαν λιπώματα σε γυναίκες. Έτσι, η συχνότητα του λιπώματος σε συνδυασμό με ευθεία κήλη ήταν 7,69% και με λοξή κήλη 10,77%.

Όλες οι περιπτώσεις προεγχειρητικά διαγνωστήκαν κλινικά ως βουβωνοκήλες. Σε μια ασθενή η προεγχειρητική εκτίμηση της βουβωνικής χώρας με υπερηχογράφημα έδειξε την ύπαρξη λιπώματος στο στρογγύλο σύνδεσμο (Εικ. 3). Στις υπόλοιπες περιπτώσεις η διάγνωση έγινε διεγχειρητικά και αφαιρέθηκε το λίπωμα. Σε έναν ασθενή που υποβλήθηκε σε λαπαροσκοπική διαπεριτοναϊκή αποκατάσταση μικρής λοξής βουβωνοκήλης η διάγνωση της ύπαρξης λιπώματος τέθηκε κατά τη δεύτερη επέμβαση που διενεργήθηκε την επόμενη ημέρα, επειδή παρέμεινε η βουβωνική διόγκωση. Οι 5 από τους 8 ασθενείς με λιπώματα χωρίς κήλη ανέφεραν ήπιο άλγος στη βουβωνική χώρα και οι 3 ήταν ασυμπτωματικοί.



**Εικ. 3.** Προεγχειρητικό υπερηχογράφημα δεξιάς βουβωνικής χώρας. Διακρίνεται το λίπωμα του βουβωνικού πόρου.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα λιπώματα του σπερματικού τόνου έχουν γίνει ευρέως αποδεκτά ως τυχαία ευρήματα κατά τη διάρκεια πλαστικής αποκατάστασης της βουβωνοκήλης. Η σημασία τους έχει καταστεί δευτερεύουσα λόγω της εύκολης και κατά ρουτίνα εκτομής τους, από τις δομές του σπερματικού τόνου, στο χρόνο της αφαίρεσης του κηλικού σάκου. Στις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις η πιθανότητα να παραβλεφθεί το λίπωμα είναι μεγαλύτερη και επανεξετάζεται η σημασία αυτών των λιπωμάτων.

Είναι γεγονός, ότι για αυτή την προπεριτοναϊκή συγκέντρωση λίπους ίσως δεν είναι δόκιμος ο όρος “λίπωμα”, ο οποίος παραπέμπει στο καλοήθες νεόπλασμα. Οι Tobin και οι συν.<sup>2</sup>, ήδη από το 1946 περιέγραψαν τη συγκέντρωση λίπους μεταξύ περιτοναίου και κοιλιακού τοιχώματος σε τρία στρώματα, εκ των οποίων το ενδιάμεσο, που έχει συνάφεια με το οπισθοπεριτόναιο και περικλείει τα νεφρά και τους ουρητήρες, αποτελεί την πηγή προέλευσης του λιπώματος του σπερματικού τόνου.

Οι Nyhus και οι συν.<sup>3</sup> περιέγραψαν τα λιπώματα του σπερματικού τόνου ως περιπεριτοναϊκό λίπος το οποίο προβάλλει δια του έσω βουβωνικού στομίου προς τα πλάγια του σπερματικού τόνου. Με αυτήν την άποψη συμφωνούν και οι Lilly και συν.<sup>1</sup>, όπου θεωρούν επιπλέον ότι τα λιπώματα έχουν σχέση με τους οπισθοπεριτοναϊκούς ιστούς και ότι η αιμάτωσή τους προέρχεται από την έσω σπερματική περιτονία.

Το λίπωμα του σπερματικού τόνου ή του στρογγύλου συνδέσμου αποτελεί μερικές φορές την πηγή χρόνιου βουβωνικού πόνου σε ασθενείς χωρίς κλινικά ευρήματα βουβωνοκήλης. Οι γυναίκες υπερέχουν σε αριθμό στις περιπτώσεις αυτές<sup>1</sup>. Στις δικές μας 8 περιπτώσεις λιπώματος χωρίς κήλη δύο ήταν γυναίκες (15,3%). Οι 5 ασθενείς παραπονιόνταν για χρόνια ήπιο άλγος στη βουβωνική χώρα ενώ τρεις ασθενείς ήταν ασυμπτωματικοί. Στις γυναίκες, το μικρό μέγεθος του έσω στομίου του βουβωνικού πόρου που επιτρέπει μικρότερα λιπώματα να διέλθουν, ίσως είναι η εξήγηση για την υπεροχή των γυναικών έναντι των ανδρών, αν και έχουν περιγραφεί μεγάλα και ασυμπτωματικά λιπώματα σε γυναίκες. Αυτό που είναι όμως βέβαιο, είναι ότι τα λιπώματα του στρογγύλου συνδέσμου είναι δύσκολα να διαγνωστούν, είτε γιατί συχνά τα συμπτώματά τους αποδίδονται σε γυναικολογικές παθήσεις, είτε γιατί πρόκειται για παχύσαρκες γυναίκες που η κλινική εκτίμηση είναι δύσκολη.

Σε μελέτη 1.736 επεμβάσεων βουβωνοκήλης σε ενήλικες καταγράφηκαν στο 22% λιπώματα του

σπερματικού τόνου με μέσο όρο μήκους τα 5,5 εκατοστά<sup>4</sup>. Σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς, η συχνότητα των λιπωμάτων είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με λοξή κήλη σε αντίθεση με αυτούς με ευθεία κήλη<sup>1</sup>. Στις δικές μας περιπτώσεις πράγματι ανευρέθησαν 14 περιπτώσεις λιπωμάτων που συνυπήρχαν με λοξή βουβωνοκήλη και 10 περιπτώσεις με ευθεία. Αν και δεν είναι εύκολο να αποδειχτεί, είναι πιθανό ότι λοβωτό οπισθοπεριτοναϊκό λίπος μπορεί να εισέλθει δια του έσω βουβωνικού στομίου στο βουβωνικό χώρο και να διογκωθεί προδιαθέτοντας σε δημιουργία κήλης<sup>1</sup>. Επίσης, οι Montgomery και συν.<sup>4</sup> αναφέρουν 2 περιπτώσεις καλά διαφοροποιημένου λιποσαρκώματος του σπερματικού τόνου μήκους 10 και 13 cm έκαστο σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας από το μέσο όρο ηλικίας των ασθενών με λίπωμα.

Σε μελέτη 36 πτωμάτων ανδρών μεταξύ 24-92 ετών διαπιστώθηκε ότι τα 27 (75%) παρουσίαζαν ένα ξεχωριστό τμήμα λίπους μέσα στο βουβωνικό πόρο, το οποίο επικοινωνούσε με το περιπεριτοναϊκό λίπος διαμέσου του έσω στομίου του βουβωνικού πόρου<sup>5</sup>. Το 50% των λιπωμάτων αυτών είχαν μήκος πάνω από 4 εκατοστά αλλά δε διαπιστώθηκε συσχέτιση αυτού με την ηλικία ή το δείκτη μάζας σώματος. Στη δική μας μελέτη, σε 48 πτώματα καταγράφηκε η παρουσία 12 (25%) λιπωμάτων στο βουβωνικό πόρο εκ των οποίων τα 2 δε συνυπήρχαν με κήλη. Το ποσοστό τους στους άνδρες ήταν 35%, αισθητά κατώτερο από το ποσοστό των ανωτέρω ερευνητών. Το μήκος τους ανερχόταν σε 4-5 cm.

Έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς διάφορες απεικονιστικές μέθοδοι για την εκτίμηση της βουβωνικής περιοχής με αμφίβολη διάγνωση. Η κηλιογραφία παρότι είναι επεμβατική μέθοδος και με πιθανές επιπλοκές έχει χρησιμοποιηθεί αρκετά, αλλά τα αποτελέσματα της ποικίλουν<sup>6,7</sup>. Όσον αφορά όμως στα λιπώματα του βουβωνικού πόρου δεν παρουσιάζει διαγνωστική αξία αφού είτε υπάρχει είτε όχι κηλικός σάκος, τα λιπώματα εντοπίζονται έξωθεν αυτού. Η αξονική τομογραφία είναι χρήσιμη στις περιπτώσεις της σημαντικής πρόπτωσης ενδοκοιλιακών οργάνων, ενώ η μαγνητική τομογραφία, η οποία δίδει πολλές λεπτομέρειες για τη φύση των ιστών, έχει ευαισθησία 94% στη διάγνωση της κήλης, σε ασθενείς με κλινική εικόνα βουβωνοκήλης<sup>8</sup>. Και οι δυο όμως μέθοδοι είναι πολυέξοδοι για την κατά ρουτίνα χρήση και δεν επαναλαμβάνονται εύκολα.

Η υπερηχοτομογραφική διερεύνηση έχει συγκαρίσιμη με τις ανωτέρω μεθόδους ευαισθησία. Είναι μη επεμβατική μέθοδος, χαμηλού κόστους,

μπορεί να επαναληφτεί εύκολα και σε περιπτώσεις συμπτωματικού επεισοδίου αλλά και σε όρθια θέση του ασθενούς, η οποία διευκολύνει την προεξοχή της κήλης, σε περιπτώσεις δυσκολίας στη διάγνωση<sup>9</sup>. Έτσι, αρκετοί συγγραφείς αναφέρουν επιτυχή αναγνώριση του είδους της κήλης με υπερηχοτομογράφημα βουβωνικής χώρας, με ευαισθησία που ποικίλλει από 85-96% ενώ η παρουσία του λιπώματος συχνά εκλαμβάνεται ως ευθεία κήλη<sup>9-1</sup>. Σε πολλά κέντρα του εξωτερικού η προεγχειρητική εκτίμηση της βουβωνικής περιοχής διενεργείται από τους χειρουργούς<sup>9</sup>. Στο υλικό μας σε μία μόνο από τους ασθενείς διενεργήθηκε προεγχειρητικό υπερηχογράφημα, με το οποίο διαγνώστηκε επιτυχώς η ύπαρξη λιπώματος στο στρογγύλο σύνδεσμο.

Κατά τη διάρκεια λαπαροσκοπησης είναι πολύ δύσκολο να αναγνωριστούν τα λιπώματα του σπερματικού τόνου όπως συνέβη σε μία από τις έξι δικές μας λαπαροσκοπικές επεμβάσεις κατά την οποία παραβλέφθηκε το υπάρχον λίπωμα. Σύμφωνα με τους Lilly και συν.<sup>1</sup> συχνά απαιτείται ήπια έλξη του σπερματικού τόνου ενδοκοιλιακά ή συνδυασμός με εξωτερικό χειρισμό, ώστε να σπρωχτεί το λίπωμα προς τα πίσω διαμέσου του έσω βουβωνικού στομίου και να καταστεί ορατό. Παρ' όλα αυτά το ποσοστό ανεύρεσης του λιπώματος στη λαπαροσκοπική αποκατάσταση της κήλης στη μελέτη των Lilly και συν.<sup>1</sup> ήταν σημαντικά μικρότερο από την ανοικτή αποκατάσταση (19,6% vs 29%).

Τα λιπώματα του σπερματικού τόνου που ανευρίσκονται κατά τη διάρκεια λαπαροσκοπικής αποκατάστασης βουβωνοκήλης, είτε συνδυάζονται με κήλη είτε όχι, θα πρέπει να εκτέμνονται, παρ' όλο που δεν είναι πάντα εύκολο να διέλθουν από θύρα εισόδου 5 mm. Έτσι, συνιστάται είτε να τεμαχίζεται σε μικρότερα κομμάτια και να αφαιρείται, βαρετή εργασία αλλά ίσως και η πιο σωστή, είτε να αφήνεται, αφού εκταμεί, στο χώρο μεταξύ περιτοναίου και πλέγματος, είτε να τεμαχίζεται και να αφήνονται τα τεμάχια στον ίδιο χώρο<sup>1</sup>. Οι Felix και συν.<sup>12</sup> σε μια πολυκεντρική μελέτη 10.000 λαπαροσκοπικών πλαστικών αποκαταστάσεων βουβωνοκήλης περιγράφουν 35 υποτροπές από τις οποίες οι 4 οφείλονταν σε λανθάνον λίπωμα. Ομοίως οι Gersin και συν<sup>13</sup> περιγράφουν 6 περιπτώσεις λιπώματος του σπερματικού τόνου με κλινική εικόνα βουβωνοκήλης χωρίς να βρεθεί έλλειμμα στο βουβωνικό τοίχωμα. Στη δική μας μελέτη, 8 περιπτώσεις είχαν λίπωμα χωρίς κήλη από τις οποίες οι δύο αφορούσαν λιπώματα στρογγύλου συνδέσμου.

Συμπερασματικά, το λίπωμα του σπερματικού τόνου ή του στρογγύλου συνδέσμου πρέπει να τίθε-



ται στη διαφορική διάγνωση των παθήσεων της βουβωνικής χώρας, αφού συχνά αποτελεί την αιτία των συμπτωμάτων βουβωνοκήλης. Όταν ανευρίσκεται κατά τη διάρκεια της επέμβασης, είτε συνυπάρχει με κήλη είτε όχι, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται. Αυτό δε σημαίνει ότι λιπόματα που είναι ασυμπτωματικά και ανακαλύπτονται τυχαία κατά την υπερηχογραφή διερεύνηση της βουβωνικής χώρας, χωρίς να υπάρχει κήλη, θα πρέπει να εκτέμνονται, αλλά θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψιν. Στην περίπτωση των συμπτωματικών ασθενών, χωρίς όμως κήλη, η πιθανότητα η συμπτωματολογία αυτή να οφείλεται σε λίπωμα είναι μεγάλη. Κατά τη λαπαροσκοπική αντιμετώπιση της κήλης είναι εύκολο να παραβλεφτεί η ύπαρξη του λιπώματος αλλά ο χειρουργός θα πρέπει πάντα να ελέγχει για την παρουσία τους σε κάθε περίπτωση, για τον κίνδυνο τα συμπτώματα της κήλης να αποδίδονται στο λίπωμα. Τέλος, σε δύσκολα ανιχνεύσιμες κήλες η διερεύνηση της βουβωνικής χώρας με υπερηχογράφημα ή μαγνητική τομογραφία, από ιατρούς που έχουν εμπειρία σε αυτήν την περιοχή, μπορεί να αποκαλύψει προεγχειρητικά την ύπαρξη των λιπωμάτων.

#### ABSTRACT

**Apostolidis S, Michalopoulos A, Papadopoulou V, Paramythiotis D, Harlaftis N, Tsikaras P, Netta S, Gigis P. Anatomy and clinical significance of lipomas of the cord and round ligament. *Hell Iatr* 2003, 69: 235 - 239.**

96 dissections were carried out on 48 cadavers, 28 males and 20 females during the students' courses in the Department of Anatomy, University of Thessaloniki and University of Cologne. 12 lipomas of the cord and round ligament were found, 2 of them without an associated peritoneal defect. The anatomy of these entities was studied. Besides that, there was a retrospective review of 130 inguinal hernia repairs (124 open and 6 laparoscopic) on 98 male and 13 female patients performed from 1998-2002. The incidence and cord lipoma and the relationship to inguinal hernia were evaluated. Thirty-two lipomas of the cord were identified for an incidence of 24.6%. Overall, 8 cord lipomas (6.1%) were found in groins without hernias. All of them were misdiagnosed as a hernia before surgery, as they presented with mild groin pain, except one that was asymptomatic. There were 14 cord lipomas associated with indirect hernias, 10 with direct hernias. We conclude that lipomas of the cord and round ligament occur with a significant incidence. They

can cause hernia-type symptoms in the absence of a true hernia, and should be considered in the patient with groin pain and normal examination results. Besides they can be easily overlooked at the time of laparoscopic hernia repair.

#### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lilly MC, Arregui ME. Lipomas of the cord and round ligament. *Annals of Surgery* 2002, 235: 586-90.
2. Tobin CE, Benjamin JA, Wells JC. Continuity of the fascia lining the abdomen, pelvis and spermatic cord. *Surg Gynecol Obst* 1946, 83: 575-95.
3. Nyhus LM, Bombeck CT, Klein MS. Hernias. In: Sabiston DC, ed. *Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*, 14th ed. Philadelphia: WB Saunders 1991: 1134-48.
4. Montgomery E, Buras R. Incidental liposarcomas identified during hernia repair operations. *J Surg Oncol* 1999, 71: 50-3.
5. Heller CA, Marucci DD, Dunn T, et al. Inguinal canal "lipoma". *Clin Anat* 2002, 15: 280-5.
6. Eames NW, Deans GT, Lawson JT, Invin ST. Herniography for occult hernia and groin pain. *Br J Surg* 1994, 81: 1529-30.
7. Loftus IM, Ubhi SS, Rodgers PM, Watkin DF. A negative herniogram does not exclude the presence of a hernia. *Ann R Coll Surg Engl* 1997, 79: 472-5.
8. van de Berg JC, de Valois JC, Go PM, Rosenbusch G. Detection of groin hernia with physical examination, ultrasound, and MRI compared with laparoscopic findings. *Invest Radiol* 1999, 34: 739-43.
9. Lilly MC, Arregui ME. Ultrasound of the inguinal floor for evaluation of hernias. *Surg Endosc* 2002, 16: 659-62.
10. Babkova IV, Bozhko VV. Ultrasound assessment in diagnosis of uncomplicated inguinal hernia. *Khirurgiia* 1999, 2: 46-50.
11. Troung S, Pfingsten FP, Dreuw B, Schumpelick V. Value of sonography in diagnosis of uncertain lesions of the abdominal wall and inguinal region. *Chirurg* 1993, 64: 468-75.
12. Felix E, Scott S, Crafton B, et al. Causes of recurrence after laparoscopic hernioplasty. *Surg Endosc* 1998, 12: 226-31.
13. Gersin KS, Heniford BT, Garia-Ruiz A, Ponsky JL. Missed lipoma of the spermatic cord: A pitfall of transabdominal preperitoneal laparoscopic hernia repair. *Surg Endosc* 1999, 13: 585-7.

*Αλληλογραφία:*

Σ. Αποστολίδης  
Πουλχερίας 7  
543 51, Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

S. Apostolides  
7, Poulherias Str.  
543 51, Thessaloniki  
Greece

## Φυματιώδης τραχηλική λεμφαδενίτιδα σε ηλικιωμένη ασθενή

Ε. Χολόγκιτας, Α. Μαυρογιαννάκη, Ε. Δήμου, Γ. Παπαθεοδωρίδης

Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Αθήνα

**Περίληψη.** Η λοίμωξη από μυκοβακτηρίδια αποτελεί σπάνιο αίτιο τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας (χοιράδωσης) στην Ελλάδα. Περιγράφεται γυναίκα ηλικίας 89 ετών, η οποία νοσηλεύτηκε στην Κλινική μας λόγω διογκωμένων τραχηλικών λεμφαδένων. Η αξονική τομογραφία της τραχηλικής χώρας επιβεβαίωσε την παρουσία ευμεγέθων λεμφαδενικών μαζών. Έγινε λήψη υλικού δια λεπτής βελόνης και χειρουργικής εξαίρεσης ενός τραχηλικού λεμφαδένα. Η χρώση Ziehl-Neelsen ήταν θετική, όπως και η PCR

για μυκοβακτηρίδια. Η ιστολογική εξέταση του λεμφαδένα ανέδειξε βλάβες συμβατές με λοίμωξη από μυκοβακτηρίδια, ενώ στην καλλιέργεια απομονώθηκε *M. tuberculosis* που ήταν ευαίσθητο σε όλα τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα. Συνεπώς, η χοιράδωση αν και σπάνια, ειδικά σε μεγάλες ηλικίες, θα πρέπει ακόμη να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση των αιτιών τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας.

*Ελλην Ιατρ 2003, 69: 240 - 244.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η τραχηλική λεμφαδενίτιδα αποτελεί μια από τις πιο συχνές εξωπνευμονικές εκδηλώσεις της φυματίωσης<sup>1</sup>. Η συχνότητα της φυματίωσης τα τελευταία χρόνια σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες παρουσιάζει σημαντική αύξηση, εξαιτίας ποικίλων παραγόντων, όπως η εμφάνιση του συνδρόμου επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS) και η παρουσία μεταναστών από χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης<sup>2</sup>. Η αύξηση της συχνότητας της φυματίωσης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της επίπτωσης της κλινικής νόσου, ακόμα και σε άτομα που δεν ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου.

Περιγράφεται περίπτωση γυναίκας 89 ετών, που προσήλθε με διογκωση τραχηλικών λεμφαδένων οφειλόμενη σε λεμφαδενίτιδα από μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ασθενής, ηλικίας 89 ετών, συνταξιούχος αγρότισσα, κάτοικος Εύβοιας, νοσηλεύτηκε στην Κλινική μας εξαιτίας αδυ-

ναμίας, ανορεξίας, καθώς και νυκτερινής εφίδρωσης, από μηνός. Από 20ημέρου η ασθενής ανέφερε προοδευτική διόγκωση μάζας στη δεξιά υπερκλειδία χώρα, αργότερα και στην αριστερή, χωρίς πόνο ή πυρετική κίνηση. Η ασθενής νοσηλεύτηκε αρχικά σε επαρχιακό νοσοκομείο, όπου και έλαβε αγωγή με κλινταμυκίνη ενδοφλεβίως χωρίς ουσιαστική βελτίωση. Ατομικό αναμνηστικό ελεύθερο. Η ασθενής δεν ανέφερε επαφή με άτομα πάσχοντα από φυματίωση, ούτε με κατοικίδια ζώα. Δεν έκανε χρήση αιθυλικής αλκοόλης και καπνού.

Η αντικειμενική εξέταση έδειξε γυναίκα σε καλή γενική κατάσταση με Α.Π. 160/80 mmHg, σφύξεις: 70/min, θ: 36,5°C, διογκωση τραχηλικών και υπερκλειδίων λεμφαδένων άμφω, σκληρής σύστασης, ανώδυνων, μεγέθους μέχρι 4 εκατοστών. Το υπερκείμενο δέρμα ήταν ερυθρό, χωρίς αύξηση θερμοκρασίας (Εικ. 1Α και 1Β). Η ακρόαση των πνευμόνων ανέδειξε φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν Ht: 32%, Hb: 9,9 g/dl, ΔΕΚ: 2,7%, WBC: 6900/mm<sup>3</sup> (Π: 70%, Λ: 22%, Μ: 6%), PLT: 352.000/mm<sup>3</sup>, TKE: 116 mm/1h ώρα, Σάκχαρο: 93 mg/dl, Ουρία: 42 mg/dl, Κρεατινίνη: 1,2 mg/dl, Χοληστερίνη: 168 mg/dl, ολική χολερυθρίνη: 0,6 mg/dl, άμεση: 0,2 mg/dl, λευκώματα: 7,2 g/dl, λευκωματίνη: 3,9 g/dl, Na: 138 mEq/L, K: 4,2 mEq/L, Ca: 8,9 mg/dl, P: 2,8 mg/dl, Cl: 110 mEq/L, AST: 16 U/L, ALT: 10 U/L, γGt: 11 U/L, ALP: 65



**Εικ. 1.** Διόγκωση τραχηλικών και υπερκλειδίων λεμφαδένων.

U/L, LDH: 200 U/L, CPK: 42 U/L, αμυλάση: 37mg/dl, ουρικό: 7,6 mg/dl, PT: 11,9 sec (INR 0,99), APTT: 27,2 sec, ινωδογόνο: 720 mg/dl, CEA: 5,1 ng/ml, AFP: 1,5 ng/ml, Ca-19-9: 8 U/ml, Ca-125: 15 U/ml, Ca-15-3: 21 U/ml, Fe: 30 μg/dl, φεροντίνη 174,7 ng/ml, σιδηροφυλλίνη 240 mg/dl, φυλλικό οξύ: 10,5 ng/ml, βιταμίνη B12: 260 pg/ml, CRP:7,2 mg/ml, Ra test: αρνητικό, Monotest: αρνητικό, Widal-Wright: αρνητικά, anti-HIV<sub>1,2</sub>: αρνητικό, Μετατρεπτικό Ένζυμο Αγγειοτενσίνης Ορού (SACE): 20 U/L (φυσιολογικές τιμές ενηλίκων: 8-52 U/L). Η ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων έδειξε μικρή αύξηση της α2 σφαιρίνης, ενώ ο ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών: IgG: 1190 mg/dl, IgA: 510 mg/dl, IgM: 96,5 mg/dl, κ: 1430 mg/dl, λ: 556 mg/dl. Αντισώματα για τους ιούς CMV, EBV: αρνητικά. Τα αντισώματα έναντι *Toxoplasma gondii*, *Borelia burgdoferi* και *Bartonella henselae* ήταν αρνητικά. Mantoux: 20 mm.

Η γενική ούρων ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα και η καλλιέργεια ούρων στείρα. Η ακτινογραφία θώρακος ανέδειξε διεύρυνση μεσοθωρακίου χωρίς αλλοιώσεις από το πνευμονικό παρέγχυμα. Το υπερηχογράφημα τραχήλου έδειξε διόγκωση λεμφαδένων άμφω, ιδίως στην δεξιά υπερκλειδίο χώρα, ενώ ο θυροειδής αδένας ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Το ιστορικό, η κλινική εικόνα της ασθενούς, μαζί με τη θετική Mantoux (20 mm) έθεσαν την υποψία χοιράδωσης (τραχηλικής λεμφαδενίτιδας από μυκοβακτηρίδια), για την επιβεβαίωση της οποίας, καθώς και τον αποκλεισμό τυχόν άλλου υποκείμενου νοσήματος, υποβλήθηκε σε περαιτέρω εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο. Η αξονική τομογραφία τραχήλου ανέδειξε ευμεγέθεις λεμφαδενικές διογκώσεις στην περιοχή της αριστερής και δεξιάς κάτω τραχηλικής χώρας, καθώς και στην περιοχή του αριστερού και κυρίως του δεξιού υποκλειδίου και υπερκλειδίου χώρου (Εικ. 2). Η αξονική τομογραφία θώρακος αποκάλυψε λεμφαδενικές διογκώσεις στην περιοχή του άνω μεσοθωρακίου αριστερά και δεξιά στην περιοχή πλησίον του αορτικού τόξου, καθώς και στην περιοχή του δεξιού παρατραχειακού χώρου παρά και υπό την τρόπιδα, χωρίς εικόνα πνευμονικής πύκνωσης, παθολογικών οξωδών σκιάσεων, υπεζωκοτικής ή περικαρδιακής συλλογής. Η αξονική τομογραφία κοιλιάς δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα, ενώ στο σπινθηρογράφημα οστών δεν παρατηρήθηκαν εστίες εκλεκτικής συγκέντρωσης



**Εικ. 2.** Αξονική τομογραφία τραχήλου με μεγάλες λεμφαδενικές μάζες (βέλη).

του ραδιοφαρμάκου.

Έγινε αρχικά παρακέντηση δια λεπτής βελόνας. Η χρώση Ziehl Neelsen ήταν θετική. Στην κυτταρολογική του υλικού που λήφθηκε με λεπτή βελόνη βρέθηκαν αρκετά λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρνα καθώς και άφθονο νεκρωτικό υλικό. Έγινε χειρουργική εξαίρεση τραχηλικού λεμφαδένα. Η εξέταση με PCR ήταν θετική για μυκοβακτηρίδια, η ιστολογική εξέταση του τραχηλικού λεμφαδένα αποκάλυψε ηωσινόφιλο νεκρωτικό υλικό με ανισομεγέθη επιθηλιοειδή κοκκιώματα, με κεντρική τυροειδόμορφη νέκρωση και αρκετά γιγαντοκύτταρα τύπου Langhans, ευρήματα συμβατά με φυματίωση. Στην καλλιέργεια σε BACTEC και Lowenstein-Jensen αναπτύχθηκε *Mycobacterium tuberculosis* που ήταν εναιώθητο σε όλα τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα.

Η ασθενής ξεκίνησε τριπλή αντιφυματική αγωγή με ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη και εθαμβουτόλη για 2 μήνες, με σκοπό να συνεχίσει με ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη για ακόμα 7 μήνες. Η ασθενής σήμερα βρίσκεται στον τρίτο μήνα θεραπείας με σημαντική κλινική και εργαστηριακή ανταπόκριση και υποχώρηση των λεμφαδένων.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια (φυματίωσης και άτυπα) παρουσιάζουν σημαντική αύξηση τα τελευταία χρόνια σε όλες τις αναπτυσσόμενες χώρες. Ενδεικτικά στις ΗΠΑ μεταξύ 1985 και 1992, διαπιστώθηκε αύξηση των κρουσμάτων κατά 20%, εναντιθέσει με τη μείωση κατά 5,8% που είχε παρατηρηθεί το χρονικό διάστημα 1953–1985<sup>2</sup>. Η μεγαλύτερη αύξηση παρατηρείται κυρίως σε άτομα ηλικίας 25 ως 44 ετών. Στην ίδια ηλικιακή ομάδα παρατηρούνται και τα περισσότερα περιστατικά εξωπνευμονικών εκδηλώσεων λοίμωξης από μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης<sup>2</sup>. Παλαιότερα το μυκοβακτηρίδιο *bovis* θεωρούνταν το συχνότερο αίτιο τραχηλικής λεμφαδενίτιδας, για να αντικατασταθεί σε συχνότητα, αρχικά από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης (*M. tuberculosis*) και τις τελευταίες δεκαετίες από άτυπα μυκοβακτηρίδια όπως τα *anivum*, *scrofulaceum* και *malmoense*, ενώ δε λείπουν από τη βιβλιογραφία αναφορές και για σπάνια είδη όπως το *celatum*<sup>3,4</sup>. Οι λόγοι της σημαντικής αύξησης των λοιμώξεων από μυκοβακτηρίδια τα τελευταία χρόνια είναι πολλοί και περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων τη μετανάστευση ατόμων από χώρες, όπου η φυματίωση είναι συχνή και την αύξηση των ατόμων που βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή (HIV λοίμωξη, κορτιζονοθεραπεία, καρκινοπαθείς)<sup>5</sup>.

Η μυκοβακτηριδιακή τραχηλική λεμφαδενίτιδα (χοιράδωση) αποτελεί ίσως την πιο συχνή εξωπνευμονική εντόπιση της φυματίωσης<sup>1</sup>. Είναι γνωστή από τα αρχαία χρόνια, καθώς αναφέρεται από τον Ιπποκράτη και τον Ηρόδοτο, ενώ ακόμα και σήμερα, παρά τις τεράστιες προόδους της ιατρικής, θα πρέπει να μπαίνει στη διαφορική διάγνωση τραχηλικών μαζών τόσο σε παιδιά, όσο και σε ενήλικες<sup>6</sup>. Στην ασθενή μας, η χοιράδωση είχε τεθεί από την αρχή στη διαφορική διάγνωση, αν και η εντυπωσιακή διόγκωση των τραχηλικών λεμφαδένων σε μια μη-ανοσοκατασταλαμένη ασθενή ηλικίας άνω των 80 ετών αποτελούσαν σημαντικές ι-διαιτερότητες που δεν συνηγορούσαν έντονα υπέρ αυτής της διάγνωσης.

Μυκοβακτηριδιακή τραχηλική λεμφαδενίτιδα φαίνεται πως αναπτύσσεται με δύο τρόπους. Ο ένας είναι μέσω πνευμονικής λοίμωξης και στη συνέχεια αιματογενούς ή λεμφογενούς διασποράς στους τραχηλικούς λεμφαδένες<sup>6</sup> και ο δεύτερος μέσω επιφανειακών λύσεων του στοματικού βλενογόνου και εισόδου των μυκοβακτηριδίων στους τραχηλικούς λεμφαδένες<sup>3,7</sup>. Τα άτυπα μυκοβακτη-

ρίδια φαίνεται ότι μεταδίδονται αποκλειστικά με το δεύτερο τρόπο, καθώς βρίσκονται συνήθως στο νερό και το γάλα<sup>8</sup>. Όσον αφορά στην παρούσα περίπτωση φαίνεται πως η μετάδοση έγινε μέσω παλαιότερης πνευμονικής λοίμωξης. Υπέρ αυτού συνηγορούν τόσο η ηλικία της ασθενούς όσο και οι διογκωμένοι λεμφαδένες του μεσοθωρακίου.

Η τραχηλική λεμφαδενίτιδα από μυκοβακτηρίδια αφορά συνήθως ασθενείς νεαρής ηλικίας και μάλιστα γυναίκες<sup>7</sup>. Πιο συγκεκριμένα, στην ηλικιακή ομάδα 25-44 ετών παρατηρούνται τα 2/3 των περιπτώσεων εξωπνευμονικής φυματίωσης από *M. tuberculosis*<sup>2</sup>. Τα άτυπα μυκοβακτηρίδια είναι υπεύθυνα κυρίως στα παιδιά ηλικίας 1-5 ετών, (αν και στις μεγάλες πόλεις υπολογίζεται ότι 37% των περιστατικών τραχηλικής λεμφαδενίτιδας στα παιδιά οφείλεται στο *M. tuberculosis*)<sup>5</sup>, που παρουσιάζουν μια χρόνια τραχηλική μάζα που δεν υποχωρεί παρά την αγωγή με κοινά αντιβιοτικά και δεν συνοδεύεται από άλλη συμπτωματολογία<sup>8</sup>. Πρόκειται συχνά για ανοσοκατασταλαμένα άτομα<sup>9</sup> και μετανάστες ή παιδιά μεταναστών από χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης<sup>10</sup>, χωρίς να λείπουν περιστατικά ασθενών που δεν ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου<sup>11</sup>. Σε μια σειρά 192 ασθενών από την Ινδία με περιφερική λεμφαδενοπάθεια, 80 ασθενείς (43%) έπασχαν από μυκοβακτηριδιακή λοίμωξη<sup>7</sup>. Αντιθέτως, σε 1100 ασθενείς με τραχηλική λεμφαδενοπάθεια από τις ΗΠΑ, μόλις στους 214 (19%) απομονώθηκαν μυκοβακτηρίδια<sup>3</sup>. Οι ασθενείς άνω των 80 ετών αποτελούσαν το 1,5% των ενηλίκων με τραχηλική λεμφαδενοπάθεια και το 6% των ασθενών με χοιράδωση, ενώ η μυκοβακτηριδιακή λεμφαδενίτιδα σε αυτές τις ηλικίες φαίνεται ότι οφείλεται αποκλειστικά στο *M. tuberculosis*. Κατά συνέπεια, μετά τη διάγνωση της φυματιώδους λεμφαδενίτιδας, η απομόνωση *M. tuberculosis* ήταν αναμενόμενη στην 89 ετών ασθενή μας<sup>3</sup>.

Η κλινική εικόνα της χοιράδωσης χαρακτηρίζεται από ανώδυνη διόγκωση των τραχηλικών λεμφαδένων που δίνουν την εικόνα σχηματισμού block. Με το πέρασμα του χρόνου το δέρμα μπορεί να γίνει ερυθρό και να δημιουργηθεί συρίγγιο που παροχετεύει το νεκρωμένο υλικό από τους λεμφαδένες<sup>8</sup>. Δεν υπάρχουν απόλυτα κλινικά κριτήρια διαφορικής διάγνωσης μεταξύ *M. tuberculosis* και άτυπων, αλλά η μικρή ηλικία του ασθενούς, η απουσία συστηματικών συμπτωμάτων, η διόγκωση των λεμφαδένων από τη μια πλευρά, η απουσία διόγκωσης των υπερχλιδίων λεμφαδένων και η μικρότερη από 15 mm Mantoux αποτελούν στοιχεία

που συνηγορούν υπέρ λοιμώξεως από άτυπα Μυκοβακτηρίδια<sup>5</sup>.

Η διάγνωση της μυκοβακτηριδιακής λεμφαδενοπάθειας επιβεβαιώνεται με την θετική καλλιέργεια<sup>7</sup>. Δυστυχώς, συχνά η φυματίωση δε συμπεριλαμβάνεται στην αρχική διαφορική διάγνωση της τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας, ειδικά όταν πρόκειται για λευκούς ασθενείς που δεν ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου (π.χ. στο 55% των λευκών ασθενών με χοιράδωση από τη Βρετανία δεν είχε σταλεί καλλιέργεια για μυκοβακτηρίδια). Επιπρόσθετα, η καλλιέργεια έχει χαμηλή ευαισθησία (μέχρι 65%)<sup>7</sup>, ενώ καθυστερεί πολύ η ανάπτυξη των μυκοβακτηριδίων στα καλλιεργητικά υλικά.

Η κυτταρολογική εξέταση μετά από παρακέντηση με λεπτή βελόνη (FNA), συνήθως αναδεικνύει τη χαρακτηριστική κοκκιοματώδη φλεγμονή με τυροειδοειδή νέκρωση και αποτελεί μια καλή πρώτη προσέγγιση σε χώρες όπου η μυκοβακτηριδιακή λοίμωξη είναι συχνή (ενδεικτικά αναφέρεται ότι σε μια μελέτη από τη Βρετανία καμιά διάγνωση δεν τέθηκε με κυτταρολογική εξέταση<sup>10</sup>, σε αντίθεση με μια μελέτη από την Ινδία όπου η κυτταρολογική ήταν θετική στο 83%<sup>7</sup>). Με FNA μπορεί ακόμη να ληφθεί υλικό για χρώση Ziehl-Neelsen και καλλιέργεια. Σε χώρες, όπως οι ΗΠΑ, η χρώση Ziehl-Neelsen, η καλλιέργεια και η κυτταρολογική έχουν ευαισθησία 53%<sup>12</sup>, με υψηλό όμως ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, λόγω κοκκιοματώδους φλεγμονής από άλλα αίτια (νόσο εξ ονύχων γαλής, σαρκοείδωση, μυκητίαση, ξένο σώμα)<sup>12</sup>.

Βιοψία μετά από χειρουργική εξαίρεση απαιτείται όταν η διάγνωση δεν μπορεί να τεθεί από την FNA<sup>13</sup>. Στα πλεονεκτήματα της βιοψίας συμπεριλαμβάνεται η υψηλή ευαισθησία (88-100%)<sup>7, 10</sup>, η ταχεία λήψη (σε αντίθεση με τις καλλιέργειες) αποτελεσμάτων, ενώ στα μειονεκτήματα της η πιθανότητα δημιουργίας συριγγίου και ουλής, καθώς και βλαβών του προσωπικού νεύρου<sup>8,14</sup>.

Η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια για γρήγορη διάγνωση, μείωση της ανάγκης εκτέλεσης βιοψίας, ταυτοποίηση στελέχους και έλεγχο ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα<sup>14</sup>. Η ευαισθησία της κυμαίνεται από 75 ως 95%<sup>14,15</sup>, αλλά λόγω υψηλού κόστους η χρησιμοποίησή της τουλάχιστον στις αναπτυσσόμενες χώρες, προτείνεται μόνο σε περιστατικά όπου οι προηγούμενες μέθοδοι αποτυγχάνουν παρά την υψηλή κλινική υποψία<sup>25</sup>.

Η θεραπεία της χοιράδωσης περιλαμβάνει την

φαρμακευτική αγωγή με αντιφυματικά φάρμακα για έξι έως δώδεκα μήνες, καθώς και τη χειρουργική εξαίρεση των προσβληθέντων λεμφαδένων. Η τελευταία, ίσως είναι και η μοναδική θεραπεία στη χοιράδωση από άτυπα μυκοβακτηρίδια<sup>8,11</sup>.

Συμπερασματικά, η χοιράδωση, που αποτελεί σπάνιο αίτιο τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας στο γενικό πληθυσμό και ειδικά σε υπερήλικες ασθενείς στις χώρες του δυτικού κόσμου, θα πρέπει να τίθεται άμεσα στη διαφορική διάγνωση κάθε περίπτωσης με διόγκωση τραχηλικών λεμφαδένων ανεξάρτητα από την ηλικία του ασθενούς και την παρουσία ή μη ανοσοκαταστολής. Γενικότερα, η αύξηση της επίπτωσης της φυματίωσης, που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια στις ανεπτυγμένες χώρες, λόγω πολλών παραγόντων συμπεριλαμβανομένης της μετακίνησης-μετανάστευσης πληθυσμιακών ομάδων από χώρες υψηλής επίπτωσης της λοίμωξης, επιβάλλει την αυξημένη επαγρύπνηση για τη λοίμωξη αυτή σε κάθε περιστατικό με συμβατή κλινική εικόνα ανεξάρτητα από τα μέχρι σήμερα συνήθη κλινικά χαρακτηριστικά του.

## ABSTRACT

**Cholongitas E, Mavrogiannaki A, Dimou E, Papatheodoridis G. Tuberculous cervical lymphadenitis in an old patient. Hell Iatr 2003, 69: 240 - 244.**

Mycobacterial infection is a rare cause of cervical lymphadenopathy (scrofula) in Greece. We describe a case of a 89 year old woman with enlarged cervical lymph nodes. Computed tomography of the neck confirmed the presence of enlarged lymph nodes. Acid-fast bacilli was detected and PCR was positive for mycobacterial in tissue obtained by fine needle aspiration and surgical excision of a lymph node. Histopathologic examination of the lymph node showed lesions from mycobacterial and culture was positive for *M. tuberculosis*, which was sensitive to all primary anti-tuberculosis drugs. In conclusion, scrofula, although rare, particularly in old ages, should be still considered in the differential diagnosis of cervical lymphadenopathy.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Iseman M. Tuberculosis. In: Goldman L, Bennett J et al., eds. Cecil Textbook of Medicine. 21th ed. Philadelphia: W.B Saunders Co, 2000: 1723-31.
2. Cantwell MF, Snider DE, Cauther GM, Oronato IM. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. JAMA 1994, 272: 535-9.

3. *Lai K, Stottmeier K, Sherman I, McCabe W.* Mycobacterial cervical lymphadenopathy. Relation of etiologic agents to age. *JAMA* 1984, 251: 1286-8.
4. *Haase G, Skopnik H, Batge S, Bottger E.* Cervical lymphadenitis caused by *Mycobacterium celatum*. *The Lancet* 1994, 344: 1020-1.
5. *Cleary KR, Batsakis JG.* Mycobacterial disease of the head and neck: current perspective. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995, 104: 830-3.
6. *Kraus M, Fliss DM, Leiberman A, Barki Y, Hertzanu Y.* Mycobacterial cervical adenitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995, 104: 409-12.
7. *Dandapat MC, Mishra BM, Dash SP, Kar P.* Peripheral lymph node tuberculosis: a review of 80 cases. *Br J Surg* 1990, 911-2.
8. *Suskind D, Handler S, Tom L, Postic W, Wetmore R.* Non-tuberculosis Mycobacterial Cervical Adenitis. *Clin Pediatr* 1997, 36: 403-9.
9. *Al-Attia HM, Shanaa ZA, Knox-Macaulay HM.* Localized tuberculous lymphadenopathy associated with the myelodysplastic syndrome. *South Med J* 1996, 89: 319-20.
10. *Thompson MM, Underwood MJ, Sayers RD, Dookeran K, Bell P.* Peripheral tuberculous lymphadenopathy: a review of 67 cases. *Br J Surg* 1992, 79: 763-4.
11. *Dabrowski MT, Keith AO.* Three cases of mycobacterial cervical lymphadenitis. *J Laryngol Otol* 1994, 108: 514-5.
12. *Ellison E, Lapueta P, Martin SE.* Fine needle aspiration diagnosis of mycobacterial lymphadenitis. *Acta Cytol* 1999, 43: 153-7.
13. *Svebis M, Cserni C.* Tuberculoid granulomas and cervical granulomatous lymphadenitis. *Histopathology* 2000, 37: 478-9.
14. *Baek C, Kim S, Ko Y, Chu K.* Polymerase chain reaction detection of *Mycobacterium tuberculosis* from fine-needle aspirate for the diagnosis of cervical tuberculosis lymphadenitis. *Laryngoscope* 2000, 110: 30-4.
15. *Goel M, Ranjan V, Dhole T, et al.* Polymerase chain reaction vs. conventional diagnosis in fine needle aspirates of tuberculous lymph nodes. *Acta Cytol* 2001, 45: 333-40.

*Αλληλογραφία:*

Γ. Παπαθεοδωρίδης  
Αθανασίου Διάκου 1  
152 35 Βριλήσσια

*Corresponding author:*

G. Papatheodoridis  
1, Athanaisou Diakou str  
152 35 Vrilissia - Athens  
Greece

## Διάτρηση του οισοφάγου από ενσφήνωση ξένου σώματος κατά την κατάποση

Χ. Σκουλάκης<sup>1</sup>, Γ. Παρούτογλου<sup>2</sup>, Γ. Καλαφάτη<sup>3</sup>, Κ. Πόπωτας<sup>2</sup>,  
Λ. Χατζηνικολάου<sup>3</sup>, Α. Καπετανάκης<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ΩΡΛ Κλινική, <sup>2</sup> Γαστρεντερολογική Κλινική,

<sup>3</sup> Θωρακοχειρουργική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Λάρισα

**Περίληψη.** Οι διατρήσεις του οισοφάγου μετά από ενσφήνωση ξένου σώματος είναι μια σοβαρή και επικίνδυνη επιπλοκή με μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα. Η θεραπεία των ασθενών με τέτοιο πρόβλημα, καθώς και η επιλογή συντηρητικής ή χειρουργικής μεθόδου παρουσιάζονται στην εργασία αυτή. Περιγράφεται η εμπειρία από την αντιμετώπιση δύο ασθενών με διάτρηση οισοφάγου, μετά από κατάποση ξένου σώματος. Και οι δύο ασθενείς παρουσίασαν διάτρηση οισοφάγου ως επιπλοκή της ενσφήνωσης καταποθέντος ξένου σώματος. Στον πρώτο ασθενή, που έγινε έγκαιρη διάγνωση της διά-

τρησης, ο ασθενής θεραπεύτηκε σχετικά εύκολα, με συντηρητική μόνον αγωγή. Ενώ, στον δεύτερο ασθενή, που άργησε σημαντικά να τεθεί η ορθή διάγνωση, χρειάστηκε μεγάλη χειρουργική επέμβαση, και δύσκολη μετεγχειρητική πορεία. Για να ελαχιστοποιηθούν τα προβλήματα από τέτοιου είδους συμβλήματα θα πρέπει ο γιατρός να υποψιαστεί το πρόβλημα, να επιβεβαιώσει γρήγορα τη διάγνωση και να εφαρμόσει, άμεσα, θεραπευτική αγωγή. Η συντηρητική και η χειρουργική θεραπεία μπορούν να εφαρμοστούν, επιτυχώς, ανάλογα με το περιστατικό. *Ελλην Ιατρ 2003, 69: 245 - 250.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά τη διάρκεια της κατάποσης, ο βλεννογόνος του φάρυγγα και του οισοφάγου υφίσταται, συχνά, μικροτραυματισμούς. Κατά κανόνα οι μικροτραυματισμοί αυτοί επούλωνονται αυτόματα, χωρίς κάποια ιδιαίτερη αγωγή. Σπάνια, αιχμηρό τμήμα του βλωμού (συνήθως τμήμα οστού ή άλλο ξένο σώμα), μπορεί να ενσφηνωθεί στον οισοφάγο και να προκαλέσει μεγαλύτερο τραυματισμό ή και διάτρηση του τοιχώματος του<sup>1,2</sup>.

Η σοβαρότητα του προβλήματος του ασθενούς, που προκύπτει μετά τη διάτρηση του τοιχώματος του οισοφάγου από το ξένο σώμα, ποικίλει ανάλογα με το μέγεθος της διάτρησης, το σημείο που έγινε, το είδος του εσφηνωθέντος αντικειμένου, το χρόνο παραμονής του, τους χειρισμούς που έγιναν κατά την προσπάθεια αφαίρεσής του, κα-

θώς και από άλλα παθολογικά προβλήματα που πιθανόν είχε ο ασθενής<sup>3,4</sup>.

Η έξοδος αέρα, σιέλου ή και του ίδιου του ξένου σώματος από τον αυλό του οισοφάγου στους γύρω ιστούς προκαλεί αλλοιώσεις, μόλυνση και κατά συνέπεια ανάπτυξη φλεγμονής και συνήθως, δημιουργία αποστήματος. Ανάλογα με το σημείο της διάτρησης μπορεί να δημιουργηθεί απόστημα των εν τω βάθει διαστημάτων του τραχήλου, μεσοθωρακίτιδα, απόστημα μεσοθωρακίου, πνευμοθώρακας, αιμορραγία από διάβρωση κάποιου παρακείμενου αγγείου, κ.λ.π.<sup>2,5</sup>.

Η αντιμετώπιση τέτοιων επιπλοκών είναι κατά κανόνα δύσκολη, με μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα. Πολύ συχνά τίθεται το θέμα της επιλογής συντηρητικής ή χειρουργικής αντιμετώπισης του ασθενούς. Μικρές διατρήσεις που διαγιγνώ-

σκονται νωρίς μπορεί να αντιμετωπιστούν συντηρητικά ενώ μεγαλύτερες, ή παραμελημένες διατηρήσεις, που έχουν ήδη δημιουργήσει αποστήματα, κατά κανόνα χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης.

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται η εμπειρία μας από δύο περιστατικά με διάτρηση οισοφάγου από ξένο σώμα, που το ένα χρειάστηκε χειρουργική αντιμετώπιση, ενώ το άλλο αντιμετωπίστηκε συντηρητικά.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

### Πρώτη περίπτωση

Γυναίκα, 40 ετών, προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών λόγω δυσκαταποσίας, οδυνοκαταποσίας και πόνου στον αυχένα. Όπως ανέφερε η ίδια, η συμπτωματολογία της άρχισε μετά την κατάποση βλωμού από κοτόπουλο, 6 ώρες πριν την προσέλευση της στο νοσοκομείο. Από την επισκόπηση της κεφαλής και του τραχήλου βρέθηκε μόνον ήπιο οίδημα στους αρυταινοειδείς. Κατά την ψηλάφηση του τραχήλου δεν υπήρχε κριγμός, ενώ υπήρχε διάχυτη ευαισθησία κατά την ψηλάφηση των εν τω βάθει ιστών της περιοχής. Από την εξέταση των υπολοίπων συστημάτων δε βρέθηκε κάποιο παθολογικό πρόβλημα.

Από το ατομικό αναμνηστικό, η ασθενής έπασχε από σακχαρώδη διαβήτη. Δεν αναφέρθηκε άλλο συστηματικό νόσημα, ούτε κάποιο πρόβλημα από την περιοχή του φάρυγγα – οισοφάγου κατά το παρελθόν.

Από τον απλό ακτινολογικό έλεγχο του θώρακα δεν υπήρχαν παθολογικά ευρήματα. Στην απλή πλάγια ακτινογραφία μαλακών μοριών τραχήλου δεν απεικονίζονταν ξένο ακτινοσκιερό σώμα στον οισοφάγο, ωστόσο υπήρχε μια ασάφεια στην περιοχή του κρικοφαρυγγικού στενώματος του οισοφάγου και συλλογή μικρής ποσότητας αέρα στο οπισθοφαρυγγικό διάστημα, ενδεικτικό διάτρησης του αυλού του οισοφάγου (Εικ. 1). Στον αιματολογικό εργαστηριακό

έλεγχο η ασθενής είχε ήπια λευκοκυττάρωση, χωρίς αύξηση της ΤΚΕ, ενώ η θερμοκρασία σώματος ήταν 36,7° C.

Η ασθενής, με την υποψία ύπαρξης ενσφηνωμένου ξένου σώματος στον οισοφάγο, το οποίο είχε προκαλέσει διάτρηση του τοιχώματος του, υποβλήθηκε αμέσως σε οισοφαγοσκόπηση με εύκαμπτο οισοφαγοσκόπιο. Κατά την οισοφαγοσκόπηση βρέθηκε, ευμεγέθης βλωμός στο κρικοφαρυγγικό στένωμα, από κοτόπουλο με μικρό τεμάχιο οστού. Με ήπιους χειρισμούς αφαιρέθηκε ο βλωμός και διαπιστώθηκε ότι υπήρχε μικρός τραυματισμός στο οπίσθιο τοίχωμα του οισοφάγου. Τοποθετήθηκε ρινογαστρικός σωλήνας, διακόπηκε η σίτιση από το στόμα και τέθηκε σε ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή με κεφορανίδη, μετρονιδαζόλη και νετιλιμικίνη.

Μετά την αφαίρεση του ξένου σώματος η ασθενής ήταν κλινικά βελτιωμένη, παρέμενε όμως ο πόνος στον αυχένα και η ευαισθησία στην ψηλάφηση του τραχήλου. Στην ακτινογραφία του τραχήλου, που έγινε αμέσως μετά, δε φάνηκε να αυξήθηκε η ποσότητα του αέρα οπισθοφαρυγγικά. Η ασθενής παρέμεινε με το ρινογαστρικό σωλήνα, υπό στενή παρακολούθηση, για έξι μέρες, οπότε στον ακτινολογικό έλεγχο φάνηκε σημαντική μείωση της ποσότητας του αέρα οπισθοφαρυγγικά (Εικ. 1Α). Στη συνέχεια έγινε ακτινολογικός έλεγχος με κατάποση γαστρογραφίνης και επιβεβαιώθηκε η επούλωση της διάτρησης, αφαιρέθηκε ο ρινογαστρικός σωλήνας και η ασθενής εξήλθε από το νοσοκομείο. Στην επανεξέταση μετά από 15 μέρες ήταν χωρίς κλινικά συμπτώματα και η ακτινογραφία του τραχήλου ήταν φυσιολογική (Εικ. 1Β).

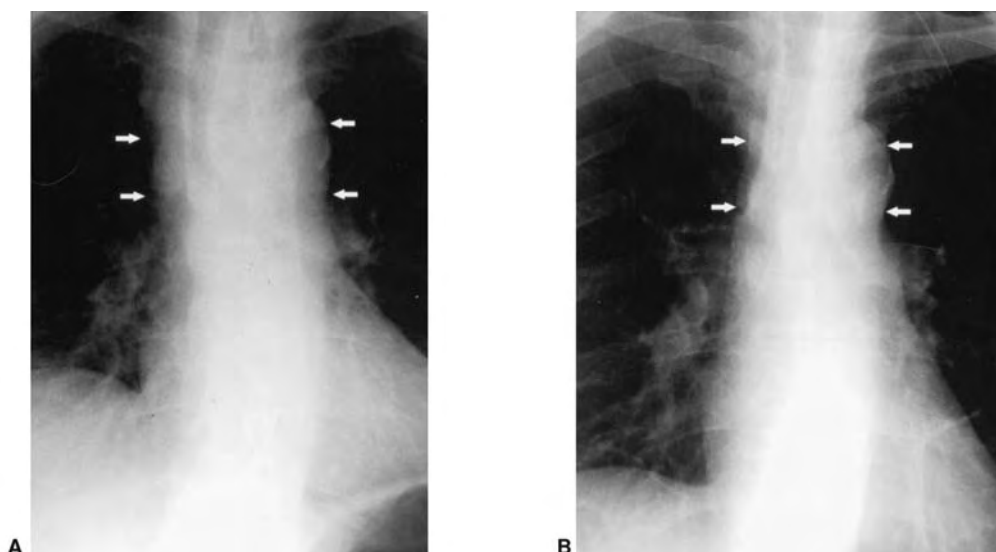
### Δεύτερη περίπτωση

Ανδρας, 52 ετών, προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία λόγω δυσκαταποσίας, οδυνοφαγίας, πόνου στην περιοχή του αυχένα και του θώρακα και πυρετού, μέχρι 38,5°C. Η συμπτωματολογία είχε αρχίσει προ πέντε ημερών, οπότε, όπως ανέφερε ο ίδιος, πιθανόν να είχε σφηνωθεί τμήμα οστού στον “λαιμό του” κατά τη διάρκεια γεύματος. Ο ασθενής μία μέρα μετά το επεισόδιο αυτό επισκέφτηκε γιατρό, που διέγνω-



**Εικ. 1.** Πλάγια ακτινογραφία μαλακών μοριών τραχήλου, πριν (Α) και μετά (Β) τη θεραπεία. Διακρίνεται η παρουσία αέρα οπισθοφαρυγγικά (βέλη) στην αρχική ακτινογραφία (Α).





**Εικ. 2.** Ακτινογραφία θώρακος, πριν (A) και μετά (B) τη θεραπεία. Διακρίνεται διεύρυνση του μεσοθωρακίου (βέλη) και ήπια παρεκτόπιση της τραχείας (A), λόγω της διάτρησης του οισοφάγου και της εξόδου αέρα στο μεσοθωράκιο.

σε φαρυγγίτιδα και του χορήγησε αντιβιοτική αγωγή από το στόμα. Επειδή η συμπτωματολογία του ασθενούς επιδεινούταν με την πάροδο των ημερών προσήλθε στο νοσοκομείο μας για εκτίμηση. Κατά την εξέταση στα εξωτερικά ιατρεία ο ασθενής παρουσίαζε όψη πάσχοντος, με ήπια ευαισθησία στην ψηλάφηση του τραχήλου. Κατά την έμμεση λαρυγγοσκόπηση παρουσίαζε ήπιο οίδημα στους αρτανοειδείς και σιελόσταση στα γλωσσοεπιγλωττιδικά βοθρία. Ο ασθενής είχε ακόμα αυξημένη θερμοκρασία σώματος (38,6° C), λευκοκυττάρωση (16.500/μl) και αυξημένη ΤΚΕ (32 mm).

Με την υποψία ξένου σώματος στον οισοφάγο, ο ασθενής υποβλήθηκε σε ενδοσκοπικό έλεγχο, κατά τον οποίο βρέθηκε ενσφηνωμένο οστό (μήκους 1,5 cm) στο ύψος του αορτικού στενώματος του οισοφάγου. Το οστό αφαιρέθηκε με ήπιους χειρισμούς, διαπιστώθηκε όμως ότι είχε προκαλέσει διάτρηση του οισοφαγικού τοιχώματος σε δύο σημεία. Κατά τον ακτινολογικό έλεγχο με απλή ακτινογραφία θώρακος (F+P) βρέθηκε έντονη διαπλάτνση του μεσοθωρακίου (Εικ. 2Α), παρουσία αέρα στο άνω μεσοθωράκιο, μετατόπιση της τραχείας προς τα δεξιά και συλλογή μικρής ποσότητας υγρού στο αριστερό ημιθωράκιο. Ακολούθως, έγινε έλεγχος με CT θώρακα, όπου φάνηκε η διάτρηση του οισοφάγου και προσδιορίστηκε η θέση της και η έκταση της συλλογής του μεσοθωρακίου (Εικ. 3).

Κατόπιν τούτου, ελήφθη η απόφαση για άμεση χειρουργική αντιμετώπιση του ασθενούς. Μέσω επιμήκους τομής τύπου J στην αριστερή τραχηλική χώρα προσπελάστηκε η περιοχή της διάτρησης του οισοφάγου. Η περιοχή της διάτρησης αλλά και η περιοχή του μεσοθωρακίου ήταν κατειλημμένη από οροπυώδες υγρό. Ελήφθη καλλιέργεια και έγιναν πλύσεις με φυσιολογικό ορό. Τοποθετήθηκε παραοχετευτικός σωλήνας αρνητικής πίεσης (Redivac) στο οπίσθιο μεσοθωράκιο με στόμιο εξόδου στην αριστερή τραχηλική χώρα. Παράλληλα τοποθετήθηκε σωλήνας θωρακοστομίας στο αριστερό ημιθωράκιο. Ακόμα, τοποθετήθηκε ρινογαστρικός σωλήνας σίτισης στον ασθενή και του χορηγήθηκε τριπλή αντιβίωση (αμοξυκιλίνη + κλαβουλανικό οξύ, μετρονιδαζόλη, νετιμικίνη) καθώς και ολική παρεντερική διατροφή.

Ο ασθενής μετεγχειρητικά παρουσίασε σταδιακή βελτίωση τόσο της κλινικής εικόνας όσο και των εργαστηριακών εξετάσεων. Την 7<sup>η</sup> μετεγχειρητική μέρα αφαιρέθηκε η παροχέτευση της θωρακοστομίας, αφού είχε υποχωρήσει η συλλογή στον απλό ακτινολογικό έλεγχο. Μετά από 10 ημέρες, έγινε δοκιμασία κατάποσης γαστρογραφίνης υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο, χωρίς να αφαιρεθεί ο ρινογαστρικός καθετήρας, οπότε διεπιστώθηκε ικανοποιητική συνέχεια του οισοφάγου, χωρίς διαφυγή. Ο ασθενής άρχισε να σιτίζεται από τον ρινογαστρικό σωλήνα. Κατά την 20<sup>η</sup> μέρα έγινε έλεγχος με CT οπότε φάνηκε ότι είχε υποχωρήσει και η συλλογή στο μεσοθωράκιο. Έτσι, αφαιρέθηκε η παροχέτευση του μεσοθωρακίου και ο ρινογαστρικός σωλήνας σίτισης και άρχισε να σιτίζεται από το στόμα. Ο ασθενής επανεκδοσκοπήθηκε 30 μέρες μετά την επέμβαση, οπότε παρατηρήθηκε πλήρης επούλωση των προαναφερθέντων βλαβών και ο ασθενής εξήλθε από το νοσοκομείο.

Κατά την επανεξέτασή του ο ασθενής ένα μήνα μετά την έξοδο του, ήταν εντελώς καλά.



**Εικ. 3.** Αξονική Τομογραφία θώρακος όπου φαίνεται η διάτρηση του οισοφάγου και η διαφυγή αέρα στο μεσοθωράκιο (βέλος). Παραπλευρώς είναι η τραχεία (T)

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ενσφήνωση ξένου σώματος στον φάρυγγα ή τον οισοφάγο είναι αρκετά συχνό σύμβαμα. Τα τέσσερα στενώματα (κρικοφαρυγγικό, τραχειακό, αορτικό, καρδιακό) που παρουσιάζει φυσιολογικά ο οισοφάγος αλλά και ορισμένες παθολογικές καταστάσεις, όπως ουλώδεις στενώσεις, όγκοι, νευρομυϊκές ανωμαλίες, κ.λπ., βοηθούν για τέτοιου είδους συμβάματα<sup>5-8</sup>.

Ήπιος τραυματισμός του βλεννογόνου του οισοφάγου είναι σύνηθες φαινόμενο και μπορεί να συμβεί, τόσο κατά την ενσφήνωση, όσο και κατά την αφαίρεση του ξένου σώματος. Σοβαρότερος τραυματισμός ικανός να προκαλέσει διάτρηση του τοιχώματος του οισοφάγου συμβαίνει σε λιγότερο από 1% των περιστατικών με ξένο σώμα οισοφάγου<sup>9</sup>. Παράγοντες που αυξάνουν τις πιθανότητες διάτρησης είναι: α) αν το αντικείμενο που ενσφηνώθηκε είναι αιχμηρό (οστά, βελόνες, παραμάνες, αιχμηρά παιχνίδια κ.λπ.) β) η πολύωρη παραμονή του ξένου σώματος στον οισοφάγο, οπότε δημιουργείται φλεγμονώδης αντίδραση και ευκολότερη διάβρωση του τοιχώματος γ) οι απότομοι χειρισμοί κατά την αφαίρεση (απότομο τράβηγμα του ξένου σώματος, βίαιες κινήσεις του οισοφαγοσκοπίου) δ) η ύπαρξη παθολογικών προβλημάτων του αρρώστου, ιδιαίτερα δε παθήσεις του οισοφάγου<sup>10-12</sup>.

Η διάγνωση της διάτρησης και η διαφορική διάγνωση των επιπλοκών της, σχετίζεται με τα κλινικά ευρήματα, την κλινική πορεία του αρρώστου και τα εργαστηριακά ευρήματα. Κλινικά σημεία, όπως πόνος στον τράχηλο, διάχυτο θωρακικό άλγος, φαινόμενα δύσπνοιας που συνεχίζονται και μετά την απομάκρυνση του ενσφηνωθέντος ξένου σώματος, θα πρέπει να αξιολογηθούν και να διερευνηθούν ως ύποπτα διάτρησης. Ιδιαίτερα πρέπει να αξιολογηθούν, αν υπάρχουν, στοιχεία φλεγμονής στον άρρωστο, όπως πυρετός, αύξηση του αριθμού των λευκών, αύξηση της ΤΚΕ και της CRP. Η ανίχνευση αέρα στους γύρω από τον οισοφάγο ιστούς, σε ασθενείς με ξένο σώμα στον οισοφάγο αποτελεί απόδειξη διάτρησης του οισοφάγου. Η τεκμηρίωση της διαφυγής αέρα μπορεί να γίνει, κλινικά, με την ανίχνευση κριγμού κατά την ψηλάφηση ή μετά από απλό ακτινολογικό έλεγχο του τράχηλου και του θώρακα<sup>13</sup>.

Οι απεικονιστικές μέθοδοι σε τέτοια περιστατικά βοηθούν, σε μεγάλο βαθμό, στην εκτίμηση του προβλήματος του ασθενούς. Η χρησιμότητα και η σπουδαιότητα του έγκαιρου ακτινολογικού ελέγχου φαίνεται ιδιαίτερα στο πρώτο περιστατικό της

μελέτης μας, το οποίο, λόγω της γρήγορης διάγνωσης και διερεύνησης της διάτρησης, αντιμετώπιστηκε χωρίς κάποια μεγαλύτερη επιπλοκή. Οι ακτινογραφίες που πρέπει να γίνονται άμεσα είναι: α) πλάγια μαλακών μορίων τράχηλου β) θώρακος (F+P)<sup>6,14</sup>. Θα πρέπει να τονισθεί ιδιαίτερα η σημασία και η αναγκαιότητα αυτού του αρχικού ακτινολογικού ελέγχου διότι: α) αν το ξένο σώμα είναι ακτινοσκοπικό προσδιορίζεται με ακρίβεια το είδος και η θέση του β) αν υπάρχει αέρας στους γύρω ιστούς, αποδεικνύεται η ύπαρξη διάτρησης γ) αν υπάρχει ήδη διάτρηση θα πρέπει να επιλεγεί η καταλληλότερη μέθοδος, που θα χρησιμοποιηθεί για την αφαίρεση του, χωρίς να επεκταθεί η διάτρηση δ) θα ληφθούν άμεσα μέτρα για την αποφυγή άλλων επιπλοκών ε) θα υπάρχει ένα σημείο αναφοράς για την παρακολούθηση του ασθενούς, προσδιορίζοντας αν η διάτρηση συνέβη πριν την διαδικασία αφαίρεσης του ξένου σώματος ή δημιουργήθηκε με τους χειρισμούς.

Επί υποψίας δημιουργίας αποστήματος μετά από διάτρηση, η εξέταση εκλογής για τον προσδιορισμό της ακριβούς θέσης αλλά και της έκτασης του αποστήματος είναι η αξονική τομογραφία με την οποία θα πρέπει να ελέγχεται, τόσο η περιοχή που γειτνιάζει άμεσα με τη διάτρηση, αλλά και οι περιοχές που πιθανόν να έχει επεκταθεί το απόστημα<sup>15</sup>.

Σχετικά με τα περιστατικά της μελέτης μας πρέπει να σημειωθεί ότι στο μεν πρώτο, που έγινε έγκαιρα η διάγνωση της διάτρησης, παρότι υπήρχε παθολογικό υπόστρωμα (η ασθενής έπασχε από σακχαρώδη διαβήτη), θεραπεύτηκε σύντομα, με συντηρητικά μέσα μόνο. Η εξέταση που βοήθησε καθοριστικά για την διάγνωση ήταν η απλή πλάγια ακτινογραφία μαλακών μορίων τράχηλου. Το δεύτερο περιστατικό, λόγω κακής εκτίμησης και καθυστερημένης διάγνωσης της διάτρησης ανάπτυξε απόστημα και μεσοθωρακίτιδα, με αποτέλεσμα να χρειαστεί δύσκολη επέμβαση και μακρόχρονη νοσηλεία για να θεραπευτεί. Ο έλεγχος με CT βοήθησε σημαντικά, διότι έδειξε την έκταση του προβλήματος, εντοπίστηκε η διάτρηση και προσδιορίστηκε η επέκταση της συλλογής στο μεσοθωράκιο. Έτσι αντιμετώπιστηκε σωστά και ο ασθενής ξεπέρασε ένα πρόβλημα που, κατά κανόνα έχει μεγάλη θνητότητα.

Όπως φαίνεται από τη βιβλιογραφία, αλλά και από την εμπειρία από τα δικά μας περιστατικά, η διάτρηση του οισοφάγου μπορεί να αντιμετωπιστεί συντηρητικά ή χειρουργικά. Παράγοντες που

θα αξιολογηθούν για την επιλογή του τρόπου αντιμετώπισης, είναι το μέγεθος και η θέση της διάτρησης, ο χρόνος που μεσολάβησε μέχρι να προσέλθει ο ασθενής στο γιατρό, καθώς και η γενικότερη κατάσταση του αρρώστου<sup>3</sup>.

Η πρόωμη διάγνωση μικρών διατρήσεων και η άμεση εφαρμογή συντηρητικής αγωγής μπορεί να προλάβει τη δημιουργία σοβαρών επιπλοκών και η πορεία του ασθενούς να έχει καλή έκβαση. Αντίθετα, περιστατικά που έχουν μείνει αδιάγνωστα ή είναι παραμελημένα, κατά κανόνα είναι δύσκολα στην αντιμετώπιση τους, συνήθως χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης και έχουν μεγάλη θνητότητα<sup>13,16</sup>.

Στους ασθενείς με υποψία ενσφηνωμένου σώματος στον οισοφάγο θα πρέπει να γίνεται καλή προεγχειρητική εκτίμηση, αφαίρεση του ξένου σώματος, παραμονή χωρίς τροφή για 24 τουλάχιστον ώρες και επανέλεγχος για πιθανή διάτρηση, πριν από την ελεύθερη σίτιση. Εάν ο ασθενής παρουσιάζει σημεία διάτρησης θα πρέπει να διακόπτεται η σίτιση από το στόμα, να τίθεται ρινογαστρικός σωλήνας, να παίρνει αντιβιοτική αγωγή και να διερευνάται πλήρως.

Οι ασθενείς που προσέρχονται ήδη με απόστημα, στους γύρω από τον οισοφάγο ιστούς, μετά από διάτρηση ή παρουσίασαν απόστημα παρά τη συντηρητική αγωγή που έλαβαν, συνήθως αντιμετωπίζονται χειρουργικά με παροχέτευση του αποστήματος, διακοπή της διατροφής από το στόμα και αντιβιοτική κάλυψη. Ανάλογα με την περιοχή του αποστήματος γίνεται και αντίστοιχη προσπέλαση. Μεγάλες διατρήσεις του οισοφάγου μπορεί να χρειαστούν συρραφή.

Ανάλογα με το σημείο που προκαλείται η διάτρηση δημιουργείται και η επιπλοκή. Αν η διάτρηση εντοπίζεται στην τραχηλική μοίρα του οισοφάγου, έχουμε συνήθως δημιουργία αποστήματος στα εν τω βάθει διαστήματα του τραχήλου. Το απόστημα των εν τω βάθει διαστημάτων του τραχήλου είναι αρκετά σοβαρή επιπλοκή και χρήζει άμεσης χειρουργικής αντιμετώπισης. Η παροχέτευση τέτοιων αποστημάτων συνήθως γίνεται με εξωτερική προσπέλαση (τραχηλική) ή με διάνοιξη εσωτερικά (διαστοματικά). Αν το απόστημα δεν παροχετευτεί άμεσα μπορεί να επεκταθεί, μέσω του επικίνδυνου διαστήματος, στο μεσοθωράκιο (όπως έγινε στο δεύτερο περιστατικό της μελέτης), ή μέσω του προσπονδυλικού διαστήματος, σε όλο το μήκος της σπονδυλικής στήλης, μέχρι τον κόκκυγα. Ακόμα, μπορεί να επεκταθεί στο καρωτιδικό διά-

στημα και να διαβρώσει τα μεγάλα αγγεία.

Για την αντιμετώπιση της μεσοθωρακίτιδας και των άλλων επιπλοκών του θώρακα συνήθως απαιτείται χειρουργική αντιμετώπιση, που μπορεί να περιλαμβάνει τοποθέτηση παροχέτευσης, θωρακοτομή, κ.λπ. Ο Cameron προτείνει ότι μπορεί να αντιμετωπιστεί συντηρητικά, ακόμα και η μεσοθωρακίτιδα εφόσον: α) είναι καλά περιγεγραμμένη στο μεσοθωράκιο η φλεγμονή β) βρίσκεται με ταξύ μεσοθωρακίου και υπεζωκότος γ) παροχετεύεται από το σημείο της διάτρησης του οισοφάγου, και δ) τα συμπτώματα και σημεία της φλεγμονής είναι ελάχιστα<sup>1,17</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η διάτρηση του οισοφάγου, μετά από ενσφήνωση ξένου σώματος είναι μια σοβαρή και επικίνδυνη επιπλοκή. Η πρόωμη διάγνωση έχει μεγάλη σημασία για την τελική έκβαση του προβλήματος του ασθενούς. Η καλή κλινική εκτίμηση και ο απλός ακτινολογικός έλεγχος συνήθως βοηθά σημαντικά στην πρόωμη αναγνώριση των διατρήσεων. Έτσι, πρέπει να θεωρείται επιβεβλημένος ο έλεγχος με ακτινογραφία θώρακος και ακτινογραφία πλάγια μαλακών μορίων τραχήλου, σε όλα τα περιστατικά με υποψία ύπαρξης ενσφηνωμένου ξένου σώματος στον οισοφάγο. Η επιλογή συντηρητικής ή χειρουργικής αντιμετώπισης σχετίζεται με το μέγεθος της διάτρησης, τη θέση της, καθώς και από τα άλλα προβλήματα που έχουν δημιουργηθεί στον άρρωστο (απόστημα, μεσοθωρακίτιδα κ.λπ.).

## ABSTRACT

*Skoulakis Ch, Paroutoglou G, Kalafati G, Popotas K, Hatzinikolaou L, Kapetanakis A. Esophageal perforation after an impacted foreign body during swallowing. Hell Iatr 2003, 69: 245 - 250.*

Esophageal perforations after an impacted foreign body is a very serious and dangerous complication, with high and morbidity mortality. The treatment of patients with esophageal perforations, as well as the choice of conservative or surgical method is presented in this paper. We present our experience in the management of two patients with esophageal perforations after an impacted foreign body. Esophageal perforations appeared in both patients as a complication after an impacted foreign body. The early diagnosis in the first patient led to his cure only by conservative treatment. However, the second patient, with delayed diagnosis needed serious opera-

tion and difficult postoperative care. The keys to minimizing the problems of esophageal perforations after the impaction foreign body includes a high index of suspicion, expeditious confirmation of diagnosis, and early therapeutic intervention. Conservative or surgical treatment could be successful methods.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Nozoe T, Kitamura M, Adachi Y, et al.* Successful conservative treatment for esophageal perforation by a fish bone associated with mediastinitis. *Hepatogastroenterology* 1998, 45(24): 2190-2.
2. *Simic MA, Budakov BM.* Fatal upper esophageal hemorrhage caused by a previously ingested chicken bone: case report. *Am J Forensic Med Pathol* 1998, 19(2): 166-8.
3. *Shockley WW, Tate JL, Stucker FJ.* Management of perforations of the hypopharynx and cervical esophagus. *Laryngoscope* 1985, 95(8): 939-41.
4. *Altorjay A, Kiss J, Voros A, Bohak A.* Nonoperative management of esophageal perforations. Is it justified? *Ann Surg* 1997, 225(4): 415-21.
5. *Kamath MP, Shanmugam, Shetty AB, Prasad KC.* A rare complication of an impacted foreign body in the cricopharynx. *Am J Otolaryngol* 1998, 19(1): 61-5.
6. *Barber GB, Peppercorn MA, Ehrlich C, Thurer R.* Esophageal foreign body perforation: report of an unusual case and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1984, 79(7): 509-601.
7. *Baraka A, Bikhazi G.* Oesophageal foreign bodies. *Br Med J* 1975, 8; 1(5957): 561-3.
8. *Dahiya M, Denton JS.* Esophagoaortic perforation by foreign body (coin) causing sudden death in a 3-year-old child. *Am J Forensic Med Pathol* 1999, 20(2): 184-8.
9. *Bizakis JG, Segas J, Skoulakis H, et al.* Retropharyngo-esophageal abscess associated with a swallowed bone. *Am J Otolaryngol* 1993, 14(5): 354-7.
10. *Vizcarrondo FJ, Brady PG, Nord HJ.* Foreign bodies of the upper gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc.* 1983, 29(3): 208-10.
11. *Webb WA.* Management of foreign bodies of the upper gastrointestinal tract: update. *Gastrointest Endosc.* 1995, 41(1): 39-51.
12. *Bizakis JG, Prokopakis EP, Papadakis CE, Skoulakis CE, Velegarakis GA, Helidonis ES.* The challenge of esophagoscopy in infants with open safety pin in the esophagus: report of two cases. *Am J Otolaryngol* 2000, 21(4): 255-8.
13. *Morzaria S, Walton JM, MacMillan A.* Inflicted esophageal perforation. *J Pediatr Surg* 1998, 33(6): 871-3.
14. *Vernon SE, Carmichael GP Jr.* Unsuspected esophageal perforation. *JAMA* 1978, 240(23): 2568-9.
15. *Faling LJ, Pugatch RD, Robbins AH.* The diagnosis of unsuspected esophageal perforation by computed tomography. *Am J Med Sci* 1981, 281(1): 31-4.
16. *Engum SA, Grosfeld JL, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, Vaughan WG.* Improved survival in children with esophageal perforation. *Arch Surg* 1996 131(6): 604-10.
17. *Cameron JL, Kieffer RF, Hendrix TR, Mehigan DG, Baker RR.* Selective nonoperative management of contained intrathoracic esophageal disruptions. *Ann Thorac Surg* 1979, 27(5): 404-8.

*Αλληλογραφία:*

Χ. Σκουλάκης

Δημητριάδος 287

382 22 Βόλος

*Corresponding author:*

Ch. Skriados 287

382 22 Volos

Greece