

# Ελληνική Ιατρική

Τόμος 73 • Τεύχος 2  
Απρίλιος – Ιούνιος 2007

## Περιεχόμενα

<i>Ενημερωτικά άρθρα</i>	87	<b>Η γρίπη των πτηνών στην πορεία της προς τον άνθρωπο</b> <i>A.B. Μελίδου, B.G. Κυριαζοπούλου-Δαλαΐνα</i>
	96	<b>Τροφική δηλητηρίαση από κατανάλωση τοξικών οστρακοειδών:</b> ‘Ένα αναδυόμενο τροφιμογενές νόσημα
		<i>E.K. Οικονόμου, X.B. Παπαδοπούλου</i>
	108	<b>Ο ρόλος του TNF-α στη σπειραματονεφρίτιδα</b> <i>B. Ράϊκου, A. Muneum, C. Pusey</i>
	113	<b>Χρόνια μυελογενής λευχαιμία: από το εργαστήριο στην κλινική πράξη</b> <i>M. Παπαϊωάννου</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	120	<b>Επί ενδείξεων βασιζόμενη ιατρική και προεγχειρητική ακτινογραφία θώρακα φυτίνας</b> <i>G. Ναλμπαντίδης, Π. Ηλιάδου, I. Μούστου, A. Μπένος</i>
	129	<b>Διερεύνηση της εισοδηματικής κατάστασης και της κάλυψης των αναγκών διαβίωσης δείγματος υπερηλίκων</b> <i>Θ. Δαρδαβέσης, Γ. Σπαθαράκης, A.M. Χάιδιτς, B. Καραθανάσης, A. Κατσανάκη</i>
<i>Βραχεία σειρά</i>	136	<b>Παρουσίαση πέντε νευρολογικών περιπτώσεων με αίτιο λοιμογόνο παράγοντα</b> <i>M. Παπέ, K. Μανδραβέλη, Δ. Παπαδοπούλου, M. Πασχαλίδου, N. Τάσκος, Σ. Αλεξίου-Δανιήλ</i>
<i>Ενδιαφέρονσες περιπτώσεις</i>	142	<b>Παραθυροειδική κρίση ως πρώτη εκδήλωση πρωτοπαθούς υπερπαραθυροειδισμού</b> <i>Γ. Ντάιος, X. Σαββόπουλος, A. Χατζητόλιος, A. Χατζηνικολάου, K. Καϊάφα, I. Οικονόμου, I. Σουλτάτη, Δ. Καραμήτσος</i>
	146	<b>Διερεύνηση περίπτωσης οπτικής νευρίτιδας από <i>Coxiella burnetii</i></b> <i>M. Παπέ, K. Μανδραβέλη, M. Πασχαλίδου, O. Καντά, Σ. Αλεξίου-Δανιήλ</i>
<i>Πρόσοδοι στην Ιατρική</i>	150	<b>Η επίδραση της μετάγγισης αίματος και των φίλτρων λευκαφαίρεσης στη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση</b> <i>Θ. Γεωργιάδου, K. Φιλιππόπουλος, Π. Τσιαούσης, Δ. Παπαδημητρίου</i>
<i>Ειδικό άρθρο</i>	157	<b>Επιθύμιο σταδιοδρομίας</b> <i>K.L. Παπαδόπουλος</i>
<i>Αλληλογραφία</i>	160	

# Helleniki Iatriki

Volume 73 • No 2  
April – June 2007

---

## Contents

<i>Brief reviews</i>	87	<b>Avian influenza A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) towards humans</b> <i>Melidou A, Kyriazopoulou-Dalaina V.</i>
	96	<b>Diarrhetic Shellfish poisoning</b> <i>Ekonomou VK, Papadopoulou CV.</i>
	108	<b>Role of TNF-<math>\alpha</math> (tumor necrosis factor-<math>\alpha</math>) in glomerulonephritis</b> <i>Raikou V, Muneum A, Pusey C.</i>
	113	<b>Chronic myeloid leukemia: the lab story in parallel with the clinical story</b> <i>Papaioannou M.</i>
<i>Investigative papers</i>	120	<b>Evidence-based medicine and preoperative routine chest x-ray</b> <i>Nalmpantidis G, Iliadou PK, Moustou I, Benos A.</i>
	129	<b>The investigation of the income and the survival needs coverage in a sample of over-aged people</b> <i>Dardavessis Th, Spatharakis G, Haidits MB, Karathanassis V, Katsanaki C.</i>
<i>Case series</i>	136	<b>Neurological complications due to rare infectious agents</b> <i>Pape M, Mandraveli K, Papadopoulou D, Paschalidou M, Taskos N, Alexiou-Daniil S.</i>
<i>Case reports</i>	142	<b>Hyperparathyroid crisis as first manifestation of primary hyperparathyroidism</b> <i>Daios G, Savopoulos Ch, Xatzitolios A, Xatzinikolaou A, Kaifa G, Ikonomou J, Soultati J, Karamitsos D.</i>
	146	<b>Q fever infection associated with bilateral optic neuritis</b> <i>Pape M, Mandraveli K, Paschalidou M, Kanta O, Alexiou-Daniil S.</i>
<i>Progress in Medicine</i>	150	<b>The impact of blood transfusion and of leukocyte depletion filters on the systemic inflammatory response</b> <i>Georgiadou Th, Filipopoulos K, Tsiaousis P, Papadimitriou D.</i>
<i>Special article</i>	157	<b>Philosophical thoughts as a moral at the denouement of an academic medical career</b> <i>Papadopoulos KL.</i>
<i>Correspondance</i>	160	

# Η γρίπη των πτηνών στην πορεία της προς τον άνθρωπο

Αγγελική Β. Μελίδου<sup>1</sup>, Βασιλική Γ. Κυριαζοπούλου-Δαλαΐνα

Εθνικό Κέντρο Γρίπης Βορείου Ελλάδος

<sup>1</sup>Β' Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Στην πάροδο του χρόνου έχει καταγραφεί ένας μεγάλος αριθμός επιδημιών και πανδημιών που οφείλονται σε νεοεμφανιζόμενους αντιγονικούς υποτύπους των ιών γρίπης A. Με τα σημερινά δεδομένα υπάρχει πλέον η δυνατότητα εκτενούς μελέτης του γονιδιώματος αυτών των ιών έτσι ώστε να εντοπιστούν οι σημαντικότερες μεταβολές που προκαλούν παράκαμψη του φραγμού των ειδών και επιφέρουν αυξημένη παθογονικότητα, αλλά και ανθεκτικότητα στα αντιπυκά φάρμακα στα νέα στελέχη ιών γρίπης. Η παρούσα ανασκόπηση

έχει επικεντρωθεί στην παρουσίαση των σημερινών δεδομένων σχετικά με το A(H5N1) στέλεχος που απασχολεί περισσότερο την επιστημονική κοινότητα λόγω της προοπτικής του να γίνει πανδημικό. Ο ίδιος αυτός των πτηνών έχει ήδη μολύνει 256 ανθρώπους, έχει υψηλή θνησιμότητα και εμφανίζει μεταβολές στο γονιδιώματος του, που εντείνουν τις ανησυχίες ως προς την εξέλιξή του και την πορεία του προς τον άνθρωπο.

Ελλην Iatp 2007, 73: 87 - 95.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην πορεία του χρόνου νεοεμφανιζόμενοι αντιγονικοί υπότυποι των ιών της γρίπης, ιδιαίτερα του τύπου A, μολύνουν τον άνθρωπο προκαλώντας επήσιες εξάρσεις, επιδημίες και πανδημίες με αποτέλεσμα υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Από τις 31 πανδημίες γρίπης που έχουν καταγραφεί, η πιο καταστροφική στην ιστορία ήταν η «Ισπανική Γρίπη» που εμφανίστηκε τον 20<sup>ο</sup> αιώνα (1918) και κατά την οποία το στέλεχος του ιού A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) προκάλεσε τον θάνατο 40-50 εκατομμυρίων ανθρώπων σε όλο τον κόσμο. Κατά τη διάρκεια του ίδιου αιώνα (1957 και 1968) εμφανίστηκαν άλλες δύο λιγότερο καταστροφικές πανδημίες, από τα στελέχη A(H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) και A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) αντίστοιχα. Τα στελέχη που προκάλεσαν τις πανδημίες του 20<sup>ου</sup> αιώνα δύλα προερχούνταν από ιούς

δημικά στελέχη, είτε με βαθμαία προσαρμογή του ιού των πτηνών στον άνθρωπο (1918) μετά από επανευλημμένες μεταλλάξεις κατέληξαν στο ίδιο αποτέλεσμα. Ιστορικά στοιχεία δείχνουν ότι τέτοιες πανδημίες εμφανίζονται τρεις με τέσσερις φορές στη διάρκεια ενός αιώνα.

Ακόμη έχει παρατηρηθεί το φαινόμενο της επανεμφάνισης υπότυπου που είχε εξαφανιστεί, όπως ο A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), που αντικαταστάθηκε το 1957 από τον A(H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) και επανεμφανίστηκε το 1977 προκαλώντας σοβαρή νόσηση σε νεαρής ηλικίας ομάδες πληθυσμού που δεν είχαν ανοσία. Από τότε μέχρι σήμερα δύο υπότυποι ιών γρίπης A, οι A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) και A(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), κυριαρχούν στους ανθρώπους. Το 1997 ιοί γρίπης πτηνών κυριαρχούσαν σποραδικά σε ανθρώπους, όπως οι A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>), A(H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>), A(H<sub>7</sub>N<sub>7</sub>). Το 1998 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) εξέδωσε πανεπίσημα προ-

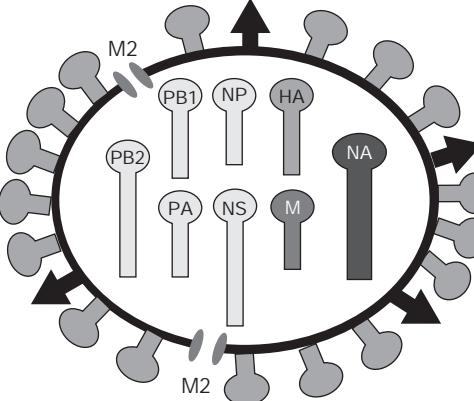
σει στη παγκόσμια κοινότητα η ταχύτατη διάδοση του στελέχους αυτού σε πολλές περιοχές της γης που συνοδεύεται με υψηλή θνητιμότητα στα πτηνά, αλλά και στους ανθρώπους. Η ανασκόπηση αυτή αποσκοπεί στην συγκέντρωση και παρουσίαση των τελευταίων βιβλιογραφικών δεδομένων με στόχο την παρακολούθηση της πορείας του ιού αυτού από τα πτηνά στον άνθρωπο.

## Ο ΙΟΣ

Ο ιός της γρίπης A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) ανήκει στην οικογένεια των Ορθοβλεννοϊδών. Έχει ως πυρηνικό οξύ, μονόκλων RNA αρνητικής πόλωσης, κατατυμένο σε οκτώ μόρια. Το καθένα από αυτά τα τμήματα RNA (γονίδια) είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση συγκεκριμένων πρωτεΐνων, αναγκαίων για την επιβίωση και αναπαραγωγή του ιού. Τα πρώτα τρία τμήματα RNA εκφράζονται ως το σύμπλεγμα των πολυμερασών του ιού (PB<sub>1</sub>, PB<sub>2</sub> και PA). Το τέταρτο τμήμα εκφράζεται ως η αιμοσυγκολλητή (HA) του ιού. Το πέμπτο τμήμα κωδικοποιεί την νουκλεοπρωτεΐνη (NP) και το έκτο την νευραμινιδάση (NA). Το έβδομο τμήμα κωδικοποιεί τις δύο μητρικές πρωτεΐνες (M<sub>1</sub> και M<sub>2</sub>) και το όγδοο τμήμα τις δύο μη δομικές πρωτεΐνες (NS<sub>1</sub> και NS<sub>2</sub>) (Εικ. 1).

Το γενετικό υλικό του ιού περιβάλλεται από στιβάδα της πρωτεΐνης M η οποία χρησιμεύει ως θεμελιώδης μάξα και συνδέεται με πρωτεΐνες του νουκλεοκαψιδίου σχηματίζοντας την φιβονουκλεοπρωτεΐνη (RNP) του ιού. Με την RNP του ιού συνδέεται το σύμπλεγμα των πολυμερασών (PB<sub>1</sub>, PB<sub>2</sub>, PA). Μια στιβάδα λιπιδίων που προέρχεται από το κύτταρο ξενιστή περιβάλλει το σωματίδιο του ιού. Περιφερικά της στιβάδας αυτής υπάρχουν προσεκτικές από γλυκοπρωτεΐνες (HA και NA) και η μία από τις μητρικές πρωτεΐνες (M<sub>2</sub>)<sup>1-3</sup>.

Είναι γνωστό ότι οι ιοί γρίπης A χωρίζονται σε υποτύπους, ανάλογα με τον τύπο της HA και της NA που περιέχουν. Μέχρι σήμερα έχουν βρεθεί 16 τύποι HA (H<sub>1-16</sub>) και 9 τύποι NA (N<sub>1-9</sub>)<sup>4</sup>. Όλοι οι υπότυποι κυκλοφορούν στα άγρια υδρόβια πτηνά, στα οποία ο ιός έχει καταφέρει να προσαρμοστεί πολύ καλά και αποτελούν τον φυσικό του ξενιστή<sup>5</sup>. Από τους υπότυπους μεταξύ μόνο οι H<sub>1</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>9</sub> και



Εικ. 1. Σχηματική παράσταση ιού γρίπης A(H5N1).

τους υποτύπους H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>9</sub> και N<sub>7</sub> χωρίς ούμως να επιβεβαιωθεί ευχέρεια μετάδοσης του ιού από άνθρωπο σε άνθρωπο.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο ιός A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) κυκλοφορεί στα πτηνά περισσότερο από μια δεκαετία. Η μετάδοση του σ' αυτά γίνεται μέσω της κοπρανοστοματικής οδού και η μόλυνση μπορεί να καταλήξει σε ασυμπτωματική λοίμωξη, ελαφριά αναπνευστική λοίμωξη, ή σπανιώτερα σε εκτεταμένη θανατηφόρο λοίμωξη. Υψηλά παθογόνα στελέχη έχουν απομονωθεί και ανήκουν στους υποτύπους H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub> και N<sub>7</sub>. Η λοίμωξη των πτηνών από τα στελέχη αυτά παρουσιάζεται με αναπνευστικά συμπτώματα, χαμηλή ικανότητα αναπαραγωγής, δακρύδρομια, οίδημα της κεφαλής, διάρροια, νευρολογικά συμπτώματα και θάνατο. Οι επιπτώσεις της λοίμωξης διαφέρουν ανάλογα με τον είδος του πτηνού που μολύνθηκε. Βασικό μέσο στη διασπορά του ιού αποτελούν οι οικόσιτες πάπιες, καθώς πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι μπορούν να μολύνονται χωρίς να νοσούν, συνεπώς και να μεταδίδουν σιωπηλά τον ιό σε άλλα είδη πτηνών, πιθανώς και σε ανθρώπους<sup>6</sup>.

Από τον αρχικό τους ξενιστή οι ιοί αυτοί μεταδίδονται περιστασιακά σε οικόσιτα πτηνά, στον άνθρωπο και σε άλλα ούμως είδη όπως αιλουροειδή. Με τα σημερινά δεδομένα, ο ιός A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) των πτηνών δεν έχει μετατραπεί σε ανθρώπειο ιό με ανασυνδυασμό του γενετικού του υλικού στο σώμα κάποιου ενδιάμεσου ξενιστή, όπως συνέβη με τους

Έχει επίσης παρατηρηθεί δυνατότητα οριζόντιας μετάδοσης του ιού μεταξύ των νέων ξενιστών, πχ. μεταξύ ανθρώπων, χοίρων, γάτας, τίγρεων κ.λ.π. σε μικρή ομώνυμη εκταση και όχι πάντα αποδεδειγμένη.

Μεγάλο κίνδυνο ελλοχεύει το γεγονός ότι ο ιός φαίνεται να έχει ξεπεράσει τον φραγμό των ειδών (species barrier). Αυτό μεγαλώνει την πιθανότητα πανδημίας καθώς, εφόσον συνεχίζουν να νοσούν άνθρωποι αυξάνεται ο κίνδυνος δημιουργίας νέου ανθρώπειου στελέχους με ανασυνδυασμό γενετικού υλικού του ιού των πτηνών με ιούς ανθρώπων. Το νέο στέλεχος θα έχει χαρακτηριστικά και των δύο προγόνων του και θα μπορεί πλέον να μεταδίδεται με ευχέρεια από άνθρωπο σε άνθρωπο.<sup>8</sup>

Φαίνεται ότι μετά την πρώτη εμφάνιση του ιού A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) σε ανθρώπους το 1997 μέχρι το 2003 δεν υπάρχουν δεδομένα που να δείχνουν μετάδοση του ιού μεταξύ ανθρώπων. Από το 2003 μέχρι σήμερα άμως υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα από την περιοχή της Ασίας κυρίως, τα οποία δείχνουν ότι εμφανίστηκαν κρούσματα όχι μόνο σε άτομα που είχαν άμεση επαφή με ασθενή πτηνά αλλά και σε ανθρώπους οι οποίοι δεν είχαν άμεση επαφή με πουλερικά. Τούτο σημαίνει ότι ο ιός πράγματι έχει διαπεράσει το φραγμό των ειδών.

Ανησυχητικό είναι το ότι το συγκεκριμένο στέλεχος προκαλεί βαριά κλινική εικόνα στους ανθρώπους, που εμφανίζεται μετά από επώαση 2-17 ημερών, με υψηλό πυρετό >38°C, εμέτους, αιμορραγικές διάρροιες, κοιλιακά και θωρακικά άλγη, αιμορραγίες από τα ούλα, αιμοπτύσεις, αναπνευστική δυσχέρεια, πνευμονία, καρδιακή-νεφρική ανεπάρκεια και ενδοαγγειακή πήξη. Τα συμπτώματα συνοδεύονται από λευκοπενία, λεμφοπενία, θρομβοκυτταροπενία και αύξηση των τρανσαμινα-

ματική ανεπάρκεια με αποτέλεσμα την υψηλή θνησιμότητα<sup>9,10</sup>.

Υπάρχουν επίσης κρούσματα σε άγρια πτηνά τα οποία όμως δε νοσούν και έτσι αποτελούν σιωπηλούς φορείς μετάδοσης του ιού. Αξιοσημείωτα είναι τα αποτελέσματα οροεπιδημιολογικών μελετών στην περιοχή της Ασίας, τα οποία έδειξαν ότι εκατομμύρια άνθρωποι έχουν μολυνθεί από ιούς γρίπης πτηνών A(H<sub>4-15</sub>) τις τελευταίες δεκαετίες. Συγκεκριμένα για τον ιό A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) έχουν ανακοινωθεί αποτελέσματα οροεπιδημιολογικών ερευνών με επίπεδα αντισωμάτων στο γενικό πληθυσμό της τάξεως του 2-7%.<sup>11</sup> Από το 2003 μέχρι και το 2006 ο ιός A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) εμφανίζεται συχνότερα σε ανθρώπους και επεκτείνεται σε περισσότερες χώρες. Στον πίνακα 1 φαίνονται τα επιβεβαιωμένα εργαστηριακά κρούσματα γρίπης A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) στους ανθρώπους χρονολογικά και κατά περιοχή, όπως τα καταγράφει ο Π.Ο.Υ.

## ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΙΩΝ A(H5N1) ΑΠΟ ΤΟ 1997-2006

Η μοριακή δομή των ιών της γρίπης Α έχει μελετηθεί εκτενώς και τα αποτελέσματα αυτών των μελετών έχουν βοηθήσει στην αντιμετώπιση της νόσου με την δημιουργία εμβολίων και αντι-ϊγκών φαρμάκων. Παρ' όλα αυτά οι μελέτες συνεχίζονται καθώς νέα στελέχη ιών προκύπτουν συνεχώς και πολλές διαδικασίες που συμβάλλουν στην λοιμογόνο δύναμή τους μένουν ακόμα ανεξιχνίαστες. Εκτεταμένες έρευνες έχουν επικεντρωθεί τα τελευταία χρόνια στην μοριακή ανάλυση των υψηλά παθογόνων στελεχών ιών γρίπης A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) που απομονώνονται σποραδικά σε διάφορες περιοχές

**Πίνακας 1.** Επιβεβαιωμένα κρούσματα γρίπης πτηνών A(H5N1) σε ανθρώπους κατά περιοχή από το 2003 εώς και το 2006.

Χώρα	2003		2004		2005		2006		Σύνολο	
	περιστατικά	Θάνατοι								
Αζερμπαϊτζάν	0	0	0	0	0	0	8	5	8	5
Καμπότζη	0	0	0	0	0	4	2	2	6	6
Κίνα	1	1	0	0	0	5	12	8	21	14
Τζιμπούτι	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Αίγυπτος	0	0	0	0	0	0	15	7	15	7
Ινδονησία	0	0	0	0	0	12	53	43	72	55
Ιοάκ	0	0	0	0	0	0	3	2	3	2

στέλλονται στα τέσσερα διεθνή εργαστήρια αναφοράς του Π.Ο.Υ. (Αμερική, Αγγλία, Αυστραλία και Ιαπωνία).<sup>12</sup>

Από τις έρευνες αυτές έχουν αποκαλυφθεί αλλαγές στο γονιδίωμα του ιού, που υπό ορισμένες συνθήκες αυξάνουν τις πιθανότητες μετατροπής του σε πανδημικό στέλεχος.<sup>13</sup> Οι αλλαγές που εντοπίσθηκαν είναι οι εξής:

## 1. Στο γονίδιο της HA πρωτεΐνης

Η συχνότερη αλλαγή που απαντάται σε υψηλά παθογόνα στελέχη A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) απομονωμένα από πτηνά και από ανθρώπους είναι στο σημείο διάσπασης (cleavage site) της HA. Στο σημείο αυτό της διάσπασης της αρχικής HA<sub>0</sub> σε HA<sub>1</sub> και HA<sub>2</sub> υπάρχουν πολλαπλά βασικά αμινοξέα που διασπώνται από διάφορες πρωτεάσες που υπάρχουν σε όλα τα όργανα του ξενιστή. Επομένως, ο ίδιος αυτός μπορεί να αναπαραχθεί σε διάφορα όργανα του ξενιστή και να προκαλέσει βαριά γενικευμένη λοίμωξη. Συνήθως οι ιοί γρίπης, στο σημείο διάσπασης της αρχικής τους αιμοσυγγολητίνης (HA<sub>0</sub>) έχουν ένα μόνο αμινοξύ (αργινίνη) το οποίο και διασπάται από ειδικά ένζυμα που απαντώνται μόνο στο αναπνευστικό ή/και το γαστρεντερικό σύστημα, οπότε και η λοίμωξη είναι εντοπισμένη στα συστήματα αυτά.<sup>6</sup>

Τον Ιανουάριο του 2006, ανακοινώθηκε ότι στα 2 στελέχη του A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) που απομονώθηκαν από δύο εφήβους στην Τουρκία ανιχνεύτηκαν μεταλλάξεις στην HA του ιού που τον φέρουν ένα βήμα πιο κοντά στον άνθρωπο. Η πρώτη αφορά σε μια αντικατάσταση στη θέση 223 της σερινής σε ασπαραγίνη. Η συγκεκριμένη μεταλλάξη είχε παρατηρηθεί και σε μια οικογένεια στο Χονγκ Κονγκ το 2003, όπως επίσης και σε μια θανατηφόρο περιπτωση στο Βιετνάμ το 2005. Αυξάνει την ικανότητα του ιού να επικολλάται στα ανθρώπεια κύτταρα και μειώνει την ευαισθησία του για κύτταρα πτηνών. Τούτο γιατί οι υποδοχείς στα κύτταρα του εντέρου των πτηνών έχουν α2-3 σιαλικό οξύ, και η σερινή διευκόλυνε τη σύνδεση του ιού με αυτούς, ενώ τα κύτταρα του αναπνευστικού και γαστρεντερικού συστήματος των ανθρώπων έχουν α2-6 σιαλικό οξύ και η ασπαραγίνη διευκολύνει την σύνδε-

ση στη θέση 227 της HA του ιού. Η αλλαγή ήταν συνυφασμένη με την προτίμηση των στελεχών αυτών για ανθρώπεια κύτταρα.<sup>7</sup> Τα αμινοξέα στις θέσεις 226-228 της HA θεωρούνται υπεύθυνα για την επιλογή του ξενιστή.<sup>16</sup> Παρόλα αυτά πρόσφατα αποδείχτηκε ότι τα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος του ανθρώπου περιέχουν και ολίγους υποδοχείς τύπου α2-3 σιαλικού οξέος, όπου μπορούν στελέχη ιών πτηνών να επικολλώνται και να αναπτύσσονται.<sup>17</sup> Το δεύτερο στέλεχος του ιού από την Τουρκία περιείχε επίσης και μια μετάλλαξη στη θέση 153 της HA, δεν έχει όμως διευκρινιστεί ακόμα η σημασία της.

Μελέτες της τοισδιάστατης δομής της HA ενός υψηλά παθογόνου στελέχους A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) το οποίο απομονώθηκε στο Βιετνάμ το 2004 έδειξε ότι συγγενεύει περισσότερο με την HA του ιού A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) του 1918 παρά με την HA του ιού A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) που απομονώθηκε από πάπιες το 1997. Έχει αποκαλυφθεί ότι το στέλεχος του Βιετνάμ έχει προτίμηση στους υποδοχείς α2-3 σιαλικού οξέος των κυττάρων των πτηνών, παρά το ότι οι μεταλλάξεις του προσομοιάζουν με εκείνες του 1918. Αντίθετα υποστηρίζεται ότι σε πειραματικά μοντέλα όταν προκλήθηκαν σε στέλεχος A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) όμοιες μεταλλάξεις με εκείνες των H<sub>2</sub> και H<sub>3</sub> ιών που είχαν προκαλέσει πανδημίες στο παρελθόν, τότε το νέο στέλεχος απέκτησε πλέον προτίμηση στους υποδοχείς α2-6 σιαλικού οξέος των ανθρώπων κυττάρων. Αυτές οι έρευνες δίνουν μια πιθανή εξήγηση για το γεγονός ότι παρά την μακρόχρονη παραμονή του ιού A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) στα πτηνά και την σποραδική μετάδοσή του σε ανθρώπους από το 1997 μέχρι σήμερα δεν έχει ακόμη καταφέρει ο ίδιος αυτός να προκαλέσει πανδημία.<sup>18</sup>

## 2. Στα γονίδια των πολυμερασών PB1, PB2 και της M πρωτεΐνης

Πρόσφατες έρευνες έχουν αποκαλύψει στοιχεία αναταξινόμησης και ανασυνδυασμού στη μοριακή δομή του ιού από το 1970 και έπειτα, με αποτέλεσμα οι πρωτεΐνες PB<sub>2</sub> και M να εμφανίσουν αλλαγές οφειλόμενες σε εκτενέστατο ανασυνδυασμό με άλλα παλαιότερα στελέχη ιών γρίπης των πτηνών. Εμφανίστηκαν επίσης πολυωοσμοί του

G645A, G670A). Όλα αυτά αποτελούν κλασικά συμβάντα ανασυνδυασμού μεταξύ των ιών γρίπης και προσπάθειάς τους να διευδύνουν το φάσμα των ξενιστών τους<sup>19</sup>.

Στο γονίδιο της PB<sub>2</sub> έχει επίσης βρεθεί αντικατάσταση του γλουταμικού οξέος με λυσίνη στη θέση 627 με τη βοήθεια της οποίας ο ιός πολλαπλασιάζει το γενετικό του υλικό. Η ίδια μετάλλαξη έχει ανιχνευθεί σε πολλά δείγματα στελεχών απομονωμένων από πτηνά στην Ευρώπη και την Ασία και σε μερικά στελέχη απομονωμένα από ανθρώπους στην Ταϊλάνδη και το Βιετνάμ. Αξιοσημείωτο είναι ότι η ίδια μετάλλαξη είχε βρεθεί και στο στέλεχος A(H<sub>7</sub>N<sub>7</sub>) της Ολλανδίας το 2003, που προκάλεσε το θάνατο ενός κτηνιάτρου.<sup>18</sup> Το γλουταμινινό οξύ σε αυτή τη θέση φαίνεται να εμποδίζει την αναπαραγωγή του ιού σε ανθρώπους και πιθήκους, ενώ η αντικατάστασή του με λυσίνη ευνοεί τον πολλαπλασιασμό του ιού σε κύπταρα θηλαστικών.<sup>19</sup> Νεότερες έρευνες αναφέρουν και την παρουσία στους ιούς γρίπης μιας νέας πρωτεΐνης της PB<sub>1</sub>-F<sub>2</sub> η οποία εκφράζεται εναλλακτικά από το γονίδιο PB<sub>1</sub>. Από μελέτες σε ιούς γρίπης A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) φαίνεται ότι στόχος αυτής της πρωτεΐνης είναι τα μιτοχόνδρια και όρος της είναι να προκαλεί απόπτωση των κυττάρων του ξενιστή οργανισμού. Ο όρος αυτής της πρωτεΐνης στην επίπτωση των ιών γρίπης σε διάφορους ξενιστές οργανισμούς δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί<sup>20</sup>.

Τα δύο στελέχη A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) που απομονώθηκαν από ανθρώπους στην Τουρκία είναι τα πρώτα στα οποία βρέθηκαν συγχρόνως μεταλλάξεις και στην PB<sub>2</sub> και στην HA. Οι προαναφερόμενες μεταλλάξεις αποτελούν τις τρεις από τις συνολικά δέκα μεταλλάξεις που είχαν επισυμβεί στον ιό A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) του 1918 και τον μετέτρεψαν σε πανδημικό στέλεχος. Φαίνεται ότι και ο ιός A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) ακολουθεί τον ίδιο δρόμο με τον A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) στην πορεία του προς τον άνθρωπο.

### 3. Στο γονίδιο της NS1 πρωτεΐνης

Έχει βρεθεί αντικατάσταση στη θέση 92 της ασπαρτάμης με γλουταμίνη και τούτο δίνει στον ιό το πλεονέκτημα της αυξημένης αντοχής στη δράση της ιντερφερόντς-γ και του TNE-α σε πειραματικά

θιγονικότητά του<sup>21</sup>.

### 4. Στο γονίδιο της NP πρωτεΐνης

Πρόσφατες έρευνες αποκάλυψαν και τη σημαντικότητα της NP πρωτεΐνης του ιού στην επιλογή του ξενιστή, καθώς από συγκρίσεις στα αμινοξέα των ιών γρίπης διαφόρων ειδών φάνηκε ότι η NP αποτελεί μοριακό στόχο για τη διαφοροποίηση μεταξύ των ιών γρίπης ανθρώπων και πτηνών. Η μεθιονίνη στη θέση 136 υποδηλώνει προτίμηση του ιού για ανθρώπεια κύπταρα, μια μετάλλαξη που έχει πλέον παρατηρηθεί και σε ιούς πτηνών. Περαιτέρω έρευνες είναι απαραίτητες για την διερεύνηση του ρόλου της NP στην παθογένεια των ιών γρίπης<sup>22</sup>.

Οι αλλαγές αυτές σε μοριακό επίπεδο εκφράζονται και σε επίπεδο αντιγονικότητας. Έτσι ο ιός επεκτείνει το εύρος των ξενιστών του και έχει καταφέρει να μεταδίδεται ακόμα και σε αιλουροειδή. Επίσης, έρευνες έχουν δείξει αυξανόμενη παθογένεια σε διάφορα πειραματικά μοντέλα ζώων. Η πρόσφατη ανίχνευση στελέχους A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) «ψηλής παθογένειας» σε νευρά αποδημητικά πουλιά, που ως σήμερα θεωρούνταν ασυμπτωματικοί φορείς των ιών γρίπης αποτελεί ακόμη μια νέα εξέλιξη. Φαίνεται επίσης ότι ο ιός έχει προσαρμοστεί στο περιβάλλον, όπου μπορεί να επιβιώνει για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα και σε αντίξοες για ιούς συνθήκες. Συγκεκριμένα έχει βρεθεί ότι ο ιός επιβιώνει στους 37°C για 6 μέρες.

Από τις μοριακές αναλύσεις του γονιδιώματος των ιών που απομονώθηκαν στην Ασία την περίοδο 2004-2005 έχει προσδιοριστεί ότι τα στελέχη A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) χωρίζονται σε 2 κλάδους, τους κλάδους I και II, που έχουν διαφορετική γεωγραφική κατανομή. Τα παλαιότερα στελέχη, απομονωμένα από ανθρώπους και πτηνά από το 1997 μέχρι το 2003 άνηκαν σε ένα τρίτο κλάδο III. Τα πρόσφατα στελέχη που απομονώθηκαν από ανθρώπους όλα ανήκουν σε έναν κλάδο, τον κλάδο I. Από τα φυλογενετικά δέντρα και των 8 γονιδίων των στελεχών αυτών, καθώς και των συγγενικών τους στελεχών από πτηνά, προκύπτει ότι όλα ανήκουν στον γονότυπο Z<sup>23</sup>. Αξιοσημείωτο επίσης είναι ότι τα ανθρώπεια στελέχη βρέθηκαν να έχουν μεταλλάξεις στην M πρωτεΐνη τους και μάτια αγθεκτικά στην

στο φυλογενετικό δέντρο του ιού που συγγενεύουν με το στέλεχος της λίμνης Κινγκάλ. Τούτο σημαίνει ότι η εξάπλωση των ιών γρίπης πτηνών σε χώρες πέραν της Νοτιοανατολικής Ασίας ξεκίνησε από τα πτηνά της λίμνης Κινγκάλ<sup>25</sup>.

## ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

### Εμβολιασμός

Η παραγωγή ενός νέου εμβολίου για την αντιμετώπιση της γρίπης για τον ιό A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) μπορεί να αρχίσει από τη στιγμή που θα εμφανισθεί και θα απομονωθεί το πανδημικό στέλεχος, καθώς είναι αδύνατη η πρόβλεψη για τον ιό που θα προκαλέσει πανδημία. Λαμβάνοντας υπόψη τη διαδικασία παραγωγής του εμβολίου, το χρονικό περιθώριο μέχρι να γίνει διαθέσιμο, είναι περίπου 6 μήνες. Με βάση τα ανωτέρω, στα πρώτα στάδια της πανδημίας (1<sup>o</sup> εξάμηνο) είναι απίθανο να υπάρξει ειδικό εμβόλιο.

Παρόλα αυτά, ήδη από το 1997 γίνονται προσπάθειες παραγωγής εμβολίων με ανασυνδυασμένους ιούς. Επειδή η ΗΑ του ιού είναι ο πιο σημαντικός στόχος των εξουδετερωτικών αντισωμάτων, γι' αυτό και αποτελεί βασικό συστατικό των σημερινών εμβολίων. Οι προσπάθειες επικεντρώνονται στην παραγωγή εμβολίων είτε με αδρανοποιημένους ιούς, ή με υπομονάδες του ιού εκφρασμένες σε μικροοργανισμούς-οχήματα (vector expressed subunit vaccines) ή με γενετικό υλικό, των οποίων όμως η χρησιμότητα είναι αμφίβολη δεδομένης της αντιγονικής διαφοροποίησης του ιού από το 1997 μέχρι σήμερα.<sup>26</sup> Πιο πρόσφατα έχουν δημιουργηθεί ανασυνδυασμένα πρότυπα στελέχη A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>), τα οποία αντιπροσωπεύουν διάφορες γενετικές υπομονάδες του ιού και συμπεριλαμβάνουν ΗΑ πρόσφατων ιών στους οποίους έχουν παρατηρηθεί φαινόμενα αντιγονικής εκτροπής από το 2004. Ένα από αυτά είναι ήδη έτοιμο για χρήση και πρόκειται για το εμβόλιο από το στέλεχος A/Indonesia/5/2005 (H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) που παρήχθη στην Ατλάντα.<sup>27</sup> Με την τεχνική της ανάστροφης γενετικής (reverse genetics), παράγονται ανασυνδυασμένα μη παθογόνα πρότυπα στελέχη του ιού με ομόλογη ΗΑ (H<sub>5</sub>) που όμως έχει χάσει τα πολυβασικά αμινοξέα στο σημείο διάσπασης της (polybasic cleavage site) και επομένως

κές και αντιγονικές αλλαγές του ιού θα ήταν το πλέον χρήσιμο, κάτι που έχει αποδειχτεί σε ερευνητικά μοντέλα ζώων. Η πιο ελπιδοφόρα προσέγγιση βασίζεται σε εμβόλια που θα επάγουν την παραγωγή αντισωμάτων έναντι πρωτεΐνων που κωδικοποιούνται από περιοχές του γονιδιώματος του ιού που θεωρούνται γενετικά σταθερές. Οι τελευταίες έρευνες προς αυτή την κατεύθυνση στρέφονται στη δημιουργία εμβολίων που θα περιέχουν την εξωτερική περιοχή της πρωτεΐνης M<sub>2</sub> και την εσωτερική υπομονάδα της ΗΑ ως ανοσογόνα.<sup>24</sup> Είναι βέβαια πιθανό να υπάρχουν και άλλες γενετικά σταθερές περιοχές που να επάγουν την παραγωγή προστατευτικών αντισωμάτων και ήδη ερευνητικά αναζητούνται, ενώ παράλληλα υπάρχουν ενδείξεις ότι εμβόλια που περιέχουν τμήματα μόνο ενός ιού μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικά από αυτά που περιέχουν ολόκληρο το σωματίδιο του ιού.<sup>6</sup>

Επομένως, με τα αντιφατικά δεδομένα των ερευνών όλα τα ενδεχόμενα είναι ανοιχτά μέχρις ότου βρεθεί εμβόλιο αποτελεσματικό και ασφαλές για την προστασία του ανθρώπου από τη γρίπη των πτηνών. Η μέχρι σήμερα ακλινική εμπειρία έχει δείξει ότι μια δόση εμβολίου δεν θα είναι αρκετή για τη δημιουργία ικανοποιητικής ανοσίας έναντι ενός νέου πανδημικού στελέχους, και ότι θα χρειαστούν δύο δόσεις για να επιτευχθεί και να διατηρηθεί η ανοσία σε όλη τη διάρκεια της πανδημίας. Ο εμβολιασμός αναμένεται να μειώσει την επίπτωση μιας πανδημίας στον πληθυσμό, ιδιαίτερα στις ομάδες υψηλού κινδύνου. Πρέπει ακόμη να σημειωθεί και η σημαντικότητα του ταυτόχρονου εμβολιασμού και κατά του πνευμονιοκόκου στον ευπαθή πληθυσμό προληπτικά σε περίοδο πανδημίας, καθώς το μικρόβιο αυτό αποτελεί την κύρια αιτία μεταγριπτικής πνευμονίας.

### Αντιική Θεραπεία

Λόγω του χρονοβόρου της παρασκευής πανδημικού εμβολίου, ο Π.Ο.Υ. έχει δώσει εξίσου μεγάλη βαρύτητα στα αντικά φάρμακα στα οποία είναι ευαίσθητος ο ιός A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>).

Είναι γνωστό ότι υπάρχουν δύο κατηγορίες φαρμάκων. Η πορώτη περιλαμβάνει τις κυριλλές

ρύθμιση του pH, κάτι ιδιαίτερα σημαντικό στα αρχικά στάδια της αναπαραγωγής του ιού. Τα δύο αυτά φάρμακα θεωρούνται αποτελεσματικά όταν χορηγηθούν κατά την ένοχη των κλινικών συμπτωμάτων και έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τη διάρκεια του πυρετού και των κλινικών εκδηλώσεων της λοιμωξης. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι μειώνουν τη θνητότητα ή προλαμβάνουν τις επιπλοκές. Μειονεκτήματα των αναστολέων της M<sub>2</sub> πρωτεΐνης είναι ότι εμφανίζουν σημαντικές ανεπιθύμητες παρενέργειες και ότι γρήγορα οι ιοί γρίπης A αποκτούν αντοχή κατά τη διάρκεια της χρήσης τους. Εξάλλου, η ομανταδίνη δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα. Έρευνες έχουν δείξει ότι τα περισσότερα στελέχη A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) που έχουν απομονωθεί από το 1997 και μετά είναι ανθεκτικά στους αναστολείς της M<sub>2</sub> πρωτεΐνης, όμως αξιοσημείωτο είναι, ότι τα στελέχη που απομονώθηκαν από τα πρόσφατα κρούσματα γρίπης πτηνών σε ανθρώπους στην Τουρκία ήταν ευαίσθητα στην αμανταδίνη<sup>29</sup>.

Όπως είχε ανακοινώσει ο Π.Ο.Υ. (CDC/WHO Avian Influenza Response Team, 2004) υπάρχουν συνολικά 4 κρίσιμες μεταλλάξεις που έχουν εμφανισθεί σε στελέχη ιών A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) και έχουν σχέση με την αντοχή τους στα αντικα φάρμακα. Συγκεκριμένα στα ανθεκτικά στελέχη της επιδημίας της Ταϊλάνδης το 2005 βρέθηκαν και οι τέσσερις κρίσιμες μεταλλάξεις στο γονίδιο της M<sub>2</sub> πρωτεΐνης που συνδέονται με την ανθεκτικότητα στην αμανταδίνη.<sup>30</sup> Αυτές ήταν : α) Αντικατάσταση της λευκίνης σε φαινυλαλανίνη στη θέση 26, β) της βαλίνης σε αλανίνη ή θρεονίνη στη θέση 27, γ) της αλανίνης σε θρεονίνη ή βαλίνη στη θέση 30 και δ) της σερίνης σε ασπαραγίνη ή αργινίνη στη θέση 31 στο διαμεμβρανικό τμήμα της M<sub>2</sub> πρωτεΐνης (transmembrane domain). Οι μεταλλάξεις αυτές μπορεί να προκαλούν αντίσταση στα συγκεκριμένα αντικα.<sup>31</sup> Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, η ονάλυση της M<sub>2</sub> πρωτεΐνης των στελεχών της Ταϊλάνδης έδειξε ότι περιείχαν ασπαραγίνη αντί σερίνης στη θέση 31, υποδηλώνοντας επίσης αντίσταση στη ομανταδίνη και την αμανταδίνη. Τα ίδια στελέχη είχαν επίσης αντικατάσταση της ισολευκίνης με λευκίνη στη θέση 26 της M<sub>2</sub> πρωτεΐνης, αλλά η τελευταία αυτή μεταλλάξη ήσας δεν επηρέασε την ανθεκτικότητα του ιού.

στόχο των αντισωμάτων. Καταλύει την διάσπαση των γλυκοζιδικών δεσμών μεταξύ κυττάρου-ξενιστή και ιού έτσι ώστε να επιτευχθεί η απελευθέρωση των νεοσχηματισμένων ιών από το κύτταρο-ξενιστή. Η αναστολή της λειτουργίας της NA αποτελεί το στόχο του πιο διαδεδομένου μέχρι στιγμής αντιγραπτικού φαρμάκου, του Tamiflu. Με τη χρήση των αναστολέων της NA ελαττώνεται η διάρκεια της ανεπίπλεκτης γρίπης εάν χορηγηθούν εγκαίρως, η αποτελεσματικότητά τους όμως όσον αφορά στην ελάττωση των επιπλοκών δεν έχει τεκμηριωθεί. Πλεονέκτημα αποτελεί η αποδεδειγμένη βιοχύγρονη ωφέλεια από τη χρήση τους, η αποτελεσματικότητά τους που ξεπερνά το 80% και το γεγονός ότι η δραστικότητά τους περιλαμβάνει όλα τα στελέχη του ιού της γρίπης, συμπεριλαμβανομένου και του A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>). Οι παρενέργειες σε σχέση με τους αναστολείς της M<sub>2</sub> είναι μικρότερες και ο κίνδυνος εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών είναι μειωμένος.<sup>32</sup> Έρευνες έχουν δείξει ότι η νευραμινιδάση των στελεχών A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) της Ασίας είναι ευαίσθητη στα φάρμακα αυτά.<sup>25</sup>

Ο Π.Ο.Υ. με έγγραφο του στις 17 Μαρτίου 2006 προτείνει τη χρήση της οσελταμιβίρης για προφύλαξη και θεραπεία. Σε αυτό το έγγραφο συγκεντρώνει όλα τα μέχρι τώρα στοιχεία για την δραστικότητα του φαρμάκου έναντι του A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>). Λόγω έλλειψης κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους που νόσησαν από A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) οι δόσεις που προτείνονται είναι οι ίδιες με της κοινής γρίπης και η δραστικότητα του φαρμάκου υπολογίζεται από την αντίστοιχη σε πειραματικά μοντέλα ζώων<sup>33</sup>.

Επειδή τα αντικα φάρμακα δεν παρέχουν ανοσία έναντι της γρίπης και το άτομο είναι πλήρως ευπαθές με τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου, ιδανικά θα πρέπει να αναπτυχθεί μια συνδυασμένη στρατηγική χορήγησης αντικαφαρμάκων και εμβολιασμού στην περίπτωση εμφάνισης πανδημικού στελέχους A(H<sub>5</sub>N<sub>1</sub>).

## Μέτρα επαγρύπνησης και αντιμετώπισης

Το γεγονός ότι μια πανδημία διακρίνεται σε φάσεις δίνει τη δυνατότητα κλιμακούμενου σχεδιασμού και αντίστοιχης απόκρισης στα διάφορα στάδια εξέλιξής της. Βασικά είναι τέσσερις οι περίο-

ρίζει την παρούσα φάση ως φάση 3 της 2<sup>ης</sup> περιόδου, δηλαδή ανθρώπινα κρούσματα με νέο υπότυπο ιού έχουν εμφανιστεί, αλλά στην πλειονότητά τους μεταδίδονται στους ανθρώπους απευθείας από πτηνά.<sup>29</sup>

Από το 1948 ο Π.Ο.Υ. δημιουργήσε ένα διεθνές σύστημα επιτήρησης και συναγερμού για την γρίπη. Σήμερα διαθέτει 112 Εθνικά Κέντρα γρίπης σε 83 χώρες τα οποία συνολικά απομονώνουν και ταυτοποιούν περισσότερους από 160.000 ιούς γρίπης ζώων και ανθρώπων το χρόνο, ούτως ώστε να ανιχνεύονται εγκαίρως τα όποια νέα στελέχη του ιού<sup>34</sup>.

Με βάση τα δεδομένα από τις τελευταίες πανδημίες, έχει υπολογιστεί ότι ένα νέο πανδημικό στέλεχος ιού χρειάζεται δύο με τρεις μήνες για να μεταφερθεί από τη χώρα που θα πρωτοεμφανιστεί σε κάποια άλλη χώρα και εξί μήνες για να εξαπλωθεί σε παγκόσμιο επίπεδο. Με τα σημερινά όμως δεδομένα της παγκοσμιοπόνησης ο χρόνος αυτός μπορεί να μειωθεί ακόμα περισσότερο. Ανάλογα επίσης και με την περίοδο της εμφάνισης του νέου στελέχους θα αλλάξει και η ταχύτητα μετάδοσής του. Αν δηλαδή συμπέσει με την περίοδο της εποχιακής επιδημίας γρίπης σε μια περιοχή θα μεταδοθεί ακόμα πιο γρήγορα. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι οι πανδημίες γρίπης παρουσιάζονται σε κύματα, που μπορεί να είναι δύο ή και περισσότερα και τα οποία έχουν διάρκεια από εξι εώς οκτώ εβδομάδες το καθένα. Όταν η νοσηρότητα από τη γρίπη επιστρέψει στα φυσιολογικά επίπεδα και ο γενικός πληθυσμός έχει αποκτήσει ανοσία στο πανδημικό στέλεχος, τότε μπορεί πλέον να ανακοινωθεί από τον Π.Ο.Υ. το τέλος της πανδημίας, κάτι που συμβαίνει 2-3 χρόνια μετά την έναρξη της<sup>6</sup>.

Η εφαρμογή των μέτρων που προτείνονται σε κάθε φάση έχει ως στόχο τον περιορισμό της έκτασης και την ελαχιστοποίηση των αποτελεσμάτων μιας πανδημίας, η δε πρόληψη της εξάπλωσης της γρίπης στην πηγή της, τα πτηνά, μπορεί ακόμη και να αποτρέψει την εμφάνιση πανδημίας.

## ABSTRACT

**Melidou A, Kyriazopoulou-Dalaina V. Avian Influenza A(H5N1) towards humans. Hell Jatn 2007**

recent developments in the field of molecular biology and reverse genetics, scientists are now able to determine the changes of the viral genome that help the virus to overcome the species barrier, that affect pathogenicity of the new strains and also confer resistance to antiviral drugs. This knowledge can help the scientific community recognize and confront new strains with pandemic potential. This review focuses on A(H5N1) influenza virus of avian origin, that has already infected 256 humans, and has raised great concerns with its high pathogenicity and its' potential of becoming a pandemic strain.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ. Textbook of Influenza. U.K.: Blackwell Science Ltd., 1998.
2. Knipe DM, Howley PM. Fields Virology Vol. 1. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
3. Παπαναγάριου Ι, Κυριαζοπούλου-Δαλαΐνα Β. Ιατρική Μικροβιολογία και Ιολογία. Β' Έκδοση, Θεσσαλονίκη : University Studio Press, 2004.
4. Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. J Virol 2005, 79: 2814-22.
5. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiol Rev 1992, 56: 152-79.
6. The Writing Committee of WHO consultation on human influenza A/H5. Avian Influenza A(H5N1) Infection in humans. N Engl J Med 2005, 353: 1374-85.
7. Gambaryan A, Yamnikova S, Lvov D, et al. Receptor specificity of influenza viruses from birds and mammals: new data on involvement of the inner fragments of the carbohydrate chain. Virology 2005, 334(2): 276-83.
8. Li KS, Guan Y, Wang J, et al. Genesis of highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. Nature 2004, 8, 430(6996): 209-13.
9. Ανώνυμος. Avian Influenza A(H5N1). Weekly Epidemiological Record 2004, 7(79): 65-76.
10. Chotpitayasanondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A(H5N1). Emerg Infect Dis 2005, 11: 201-9.
11. Palese P. Influenza old and new threats. Nature Medicine 2004, 10(12): S82-7.
12. Layne S. Human Influenza Surveillance the demand to expand. Emerg Infect Dis 2006, 12(4): 562-8.
13. Ανώνυμος. Avian influenza : significance of mutations in the H5N1 virus. [www.who.int/csr/2006\\_02\\_20/en](http://www.who.int/csr/2006_02_20/en).

16. Vines A, Wells K, Matrosovich M, Castrucci MR, Ito T, Kawaoka Y. The role of influenza A virus hemagglutinin residues 226 and 228 in receptor specificity and host range restriction. *J Virol* 1998, 72: 7626-31.
17. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Roberts NS, Klenk HD. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101: 4620-4.
18. Stevens J, Blixt O, Tumpey TM, Taubenberger JK, Paulson JC, Wilson IA. Structure and receptor specificity of the hemagglutinin from an H5N1 Influenza virus. *Science* 2006, 312(5772): 404-10.
19. Ανώνυμος. WHO Called on Hoarding H5N1 Sequences [http://www.recombinomics.com/News/03020602/WHO\\_Sequence\\_Hoarding.html](http://www.recombinomics.com/News/03020602/WHO_Sequence_Hoarding.html), 2006
20. Zell R, Rumbholz A, Wutzler P. Influenza A virus PB1-F2 gene. *Emerg Infect Dis* 2006, 12(10): 1607-8.
21. Li Z, Jiang Y, Jiao P, et al. The NS1 Gene Contributes to the Virulence of H5N1 Avian Influenza Viruses. *J Virol* 2006, 80(22): 11115-23.
22. Hiromoto Y, Yamazaki Y, Fukushima T, et al. Evolutionary characterization of the six internal genes of H5N1 human influenza A virus. *J Gen Virol* 2000, 81: 1293-1303.
23. Guan Y, Peiris JS, Lipatov AS, et al. Emergence of multiple genotypes of H5N1 avian influenza viruses in Hong Kong SAR. *PNAS* 2002, 99(13): 8950-5.
24. Ανώνυμος. WHO influenza program surveillance network, evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia, *Emerg Infect Dis* 2005, 11(10): 1515-19.
25. Ανώνυμος. Recombination in M gene of H5N1 Guangdong Wild Bird [http://www.recombinomics.com/News/03030601/H5N1\\_Recombination\\_Guangdong\\_M.html](http://www.recombinomics.com/News/03030601/H5N1_Recombination_Guangdong_M.html), 2006.
26. Horimoto T, Fukuda N, Iwatsuki-Horimoto K, et al. Antigenic differences between H5N1 human influenza viruses isolated in 1997 and 2003. *J Vet Med Sci* 2004, 66(3): 303-5.
27. Ανώνυμος. WHO expert committee on biological standardization. Recommendations for production and control who.int/biologicals/publications/irs/areas/vaccines/influenza/recommen\_influenza\_vaccine\_nov\_2003.pdf
28. Gerhard W, Mozdzanowska K, Zharikova D. Prospects for universal Influenza Virus Vaccine. *Emerg Infect Dis* 2006, 12,(4): 569-74.
29. Ανώνυμος. Avian Influenza- situation in Turkey-update 4 Sequencing of human virus [http://www.who.int/csr/don/2006\\_01\\_02](http://www.who.int/csr/don/2006_01_02)
30. Puthavathana P, Auewarakul P, Charoenying PC, et al. Molecular characterization of the complete genome of human influenza H5N1 virus isolates from Thailand. *Gen Virol* 2005, 86: 423-33.
31. Suzuki H, Saito R, Masuda H, Oshitani H, Sato M, Sato I. Emergence of amantadine-resistant influenza A viruses: epidemiological study. *J Infect Chemother* 2003, 9(3): 195-200.
32. Aoki FY, Doucette KE. Oseltamivir: a clinical and pharmacological perspective, Expert opinion on pharmacotherapy 2001, 2(10): 1671-83.
33. Ανώνυμος. Advice on use of oseltamivir. WHO 2006, [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/useofoseltamivir2006\\_03\\_17A.pdf](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/useofoseltamivir2006_03_17A.pdf)
34. Ανώνυμος. WHO Global Influenza Preparedness Plan. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics. [http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/GIP\\_2005\\_5\\_Eweb.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/GIP_2005_5_Eweb.pdf)

*Αλληλογραφία:*

A. Μελίδου

B' Εργαστήριο Μικροβιολογίας ΑΠΘ  
541 24 Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

A. Melidou

B' Department of Microbiology  
Aristotle University  
541 24 Thessaloniki  
Greece

## Τροφική δηλητηρίαση από κατανάλωση τοξικών οστρακοειδών: Ένα αναδυόμενο τροφιμογενές νόσημα

Ευάγγελος Κ. Οικονόμου, Χρυσάνθη Β. Παπαδοπούλου

Μονάδα Μικροβιολογίας Τροφίμων, Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

**Περίληψη.** Η τροφική δηλητηρίαση από κατανάλωση τοξικών οστρακοειδών είναι νόσος του γαστρεντερικού συστήματος, που οφείλεται σε κατανάλωση οστρακοειδών (μύδια, στρειδια, χτένια, αχιβάδες), τα οποία έχουν συσσωρεύσει στη σάρκα τους τοξίνες των τοξικών δινομαστιγωτών *Dinophysis* spp. και *Prorocentrum* spp. Οι υπεύθυνες τοξίνες είναι το οκαδαϊκό οξύ και οι παράγωγές ουσίες του, οι δινοφυσιτοξίνες. Τα τοξικά δινομαστιγωτά έχουν σχεδόν πταγκόσμια εξάπλωση και επιδημικές εξάρσεις έχουν καταγραφεί σε πολλές χώρες. Στην Ελλάδα η πρώτη επιδημική έξαρση εμφανίστηκε στη Θεσσαλονίκη το 2000 και έκτοτε εφαρ-

μόζεται πρόγραμμα επιτήρησης, για την έγκαιρη εντόπιση παρουσίας αυξημένου αριθμού τοξικών δινομαστιγωτών στον Θερμαϊκό κόλπο. Η τροφική δηλητηρίαση από τοξικά οστρακοειδή είναι μια απύρετος γαστρεντερίτιδα με πολύ σύντομο χρόνο επώασης (30 min-12 h) και ήπια συμπτώματα (διάρροια, ναυτία, έμετος και κοιλιακό άλγος), τα οποία διαρκούν έως και τρεις ημέρες. Παρότι τα συμπτώματα της νόσου είναι ήπια, οι DSP τοξίνες παρουσιάζουν ιδιαίτερα ισχυρή μεταλλαξιογόνο και ανοσοκατασταλτική δράση.

Ελλην Ιατρ 2007, 73: 96 - 107.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κατανάλωση θαλασσινών τροφίμων αυξάνεται διεθνώς εξαιτίας της αλλαγής των διαιτητικών συνηθειών και συγκεκριμένα της τάσης αποφυγής τροφίμων ζωικής προέλευσης για λόγους υγείας και μακροζωίας. Αυτή η αλλαγή στις διαιτοφικές συνήθειες έχει οδηγήσει σε αύξηση των σποραδικών κρουσμάτων και των εξάρσεων τροφιμογενών επιδημιών, που συσχετίζονται με την κατανάλωση αλιευμάτων και ιδιαίτερα των τοξικώσεων, που οφείλονται σε κατανάλωση θαλασσινών τροφίμων μιούνσμένων από βιοτοξίνες. Μεταξύ των βιοτοξινών που μιούνουν θαλασσινά τρόφιμα περιλαμβάνονται τοξίνες, οι οποίες παράγονται από διάφορα είδη δινομαστιγωτών (τοξικές άλγες), τα οποία περιοδικά πολλαπλασιάζονται υπερβολικά στις θάλασσες εξαιτίας διαφόρων περιβαλλοντι-

κών μεταβολών (αλλαγή θερμοκρασίας, αλατότητας, φωτός, θρεπτικών ουσιών). Οι τοξίνες αυτές που συσσωρεύονται στο εδώδιμο μέρος των οστρακοειδών, ενοχοποιούνται για την ομάδα των «Συνδόμων από Κατανάλωση Τοξικών Οστρακοειδών», στα οποία περιλαμβάνεται η Τροφική Δηλητηρίαση με διαρροϊκό σύνδρομο, η Τροφική Δηλητηρίαση με παραλυτικό σύνδρομο, η Τροφική Δηλητηρίαση με αιμητικό σύνδρομο και η Τροφική Δηλητηρίαση με νευροτοξικό σύνδρομο.

Η τροφική δηλητηρίαση από κατανάλωση τοξικών οστρακοειδών με διαρροϊκό σύνδρομο (**Diarrhetic Shellfish Poisoning ή DSP**) αποτελεί μια νόσο, η οποία έχει περιγραφεί σχετικά πρόσφατα (1996)<sup>1</sup>, παρότι οι άνθρωποι είχαν γνώση των κινδύνων από την κατανάλωση οστρακοειδών από την προχριστιανική περίοδο. Η πρόσφατη ε-

πιστημονική της τεκμηρίωση σε συνδυασμό με την παγκόσμια εξάπλωσή της και τη μεταλλαξιογόνο δράση των υπεύθυνων τοξινών, καθιστά την ενημέρωση σχετικά με αυτή την νόσο απαραίτητη για την έγκαιρη διάγνωση, αντιμετώπιση και πρόληψη της.

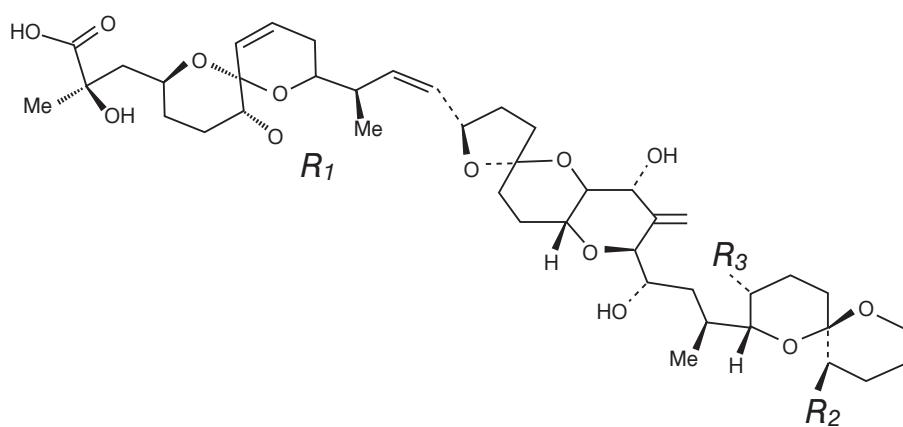
## 2. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η τροφική δηλητηρίαση από κατανάλωση τοξικών οστρακοειδών (Τροφική δηλητηρίαση από κατανάλωση δίθυρων ή Τροφική δηλητηρίαση από θαλασσινά), προκαλείται από την κατανάλωση ωμών ή μαγειρευμένων οστρακοειδών (μύδια, στρειδιά, χτένια, αχιβάδες) που περιέχουν τοξίνες, οι οποίες παράγονται από τοξικές άλγες (δινομαστιγώτα). Οι τοξίνες αυτές ανευρίσκονται σε τοξικές συγκεντρώσεις σχεδόν αποκλειστικά στα οστρακοειδή, λόγω του τρόπου διατροφής των, η οποία γίνεται με διήθηση μεγάλων ποσοτήτων νερού και καταχράτηση των αλγών. Οι συγκεκριμένες τοξίνες είναι γνωστές ως τοξίνες της διαρροϊκής δηλητηρίασης από θαλασσινά ή οστρακοειδή ή DSP τοξίνες (Diarrhetic Shellfish/Seafood Poisoning). Οι κύριες τοξίνες που προκαλούν την DSP δηλητηρίαση είναι θερμοάντοχοι οξείνοι πολυαιθέρες, όπως το οκαδαϊκό οξύ (OA) και οι παράγωγές ενώσεις του, που ονομάζονται δινοφυσιτοξίνες<sup>1</sup> (Εικ. 1), ενώ οι υπόλοιπες τοξίνες φαίνεται να είναι είτε πρόδρομες ενώσεις ή μεταβολίτες αυτών<sup>2-4</sup>. Μέχρι σήμερα είναι γνωστές επτά δινοφυσιτοξίνες, οι

DTX-1, DTX-2<sub>a</sub>, DTX-2<sub>b</sub>, DTX-3, DTX-4, DTX-5<sub>a</sub> και DTX-5<sub>b</sub>.

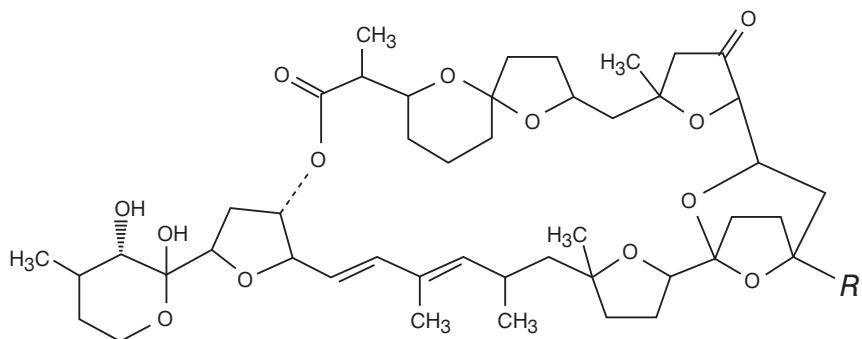
Παράλληλα με τις δινοφυσιτοξίνες, και άλλες τοξίνες, όπως οι πεκτενοτοξίνες και οι γεσσοτοξίνες, ανευρίσκονται σε τοξικά μύδια<sup>5</sup>. Οι πεκτενοτοξίνες και οι γεσσοτοξίνες εκχυλίζονται μαζί με τις δινοφυσιτοξίνες με τις συνήθεις μεθόδους ελέγχου των μυδιών, λόγω της λιπόφιλης φύσης τους. Οι πεκτενοτοξίνες είναι ουδέτερες πολυαιθερικές λακτόνες (Εικ. 2). Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί οκτώ πεκτενοτοξίνες, οι PTX-1, PTX-2, PTX-3, PTX-4, PTX-5, PTX-6, PTX-7 και PTX-10<sup>5,6</sup>. Η PTX-1 είναι η πατοτοξική και προκαλεί ταχεία νεκρωση των ηπατοκυττάρων με παθολογική δράση ανάλογη της φαλοϊδίνης<sup>5,7</sup>. Οι γεσσοτοξίνες είναι ενώσεις χημικά συγγενείς με τις σιγκουατοξίνες και τις μπρεβετοξίνες (Εικ. 3). Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί πέντε γεσσοτοξίνες, οι YTX, 45-υδροξYTX, 45-, 46-, 47-τριαδροξYTX, ομο YTX, 45-υδροξυμοYTX και αδριατοξίνη<sup>5</sup>. Οι γεσσοτοξίνες προκαλούν καρδιακή βλάβη σε ποντίκια, με εξοίδηση των καρδιακών κυττάρων, ενώ δεν προκαλούν βλάβες σε άργανα όπως το ήπαρ, το πάγκρεας, οι πνεύμονες και τα επινεφρίδια<sup>8</sup>.

Οι πεκτενοτοξίνες και οι γεσσοτοξίνες κατά την ενδοπεριτοναϊκή έγχυση σε πειραματόζωα (ποντίκια), προκαλούν εκδήλωση συμπτωμάτων στα οποία δεν περιλαμβάνεται διαρροϊκό σύνδρομο. Λόγω αυτών των ιδιοτήτων τους αρχικά περιλήφθηκαν στις τοξίνες του διαρροϊκού συνδρόμου

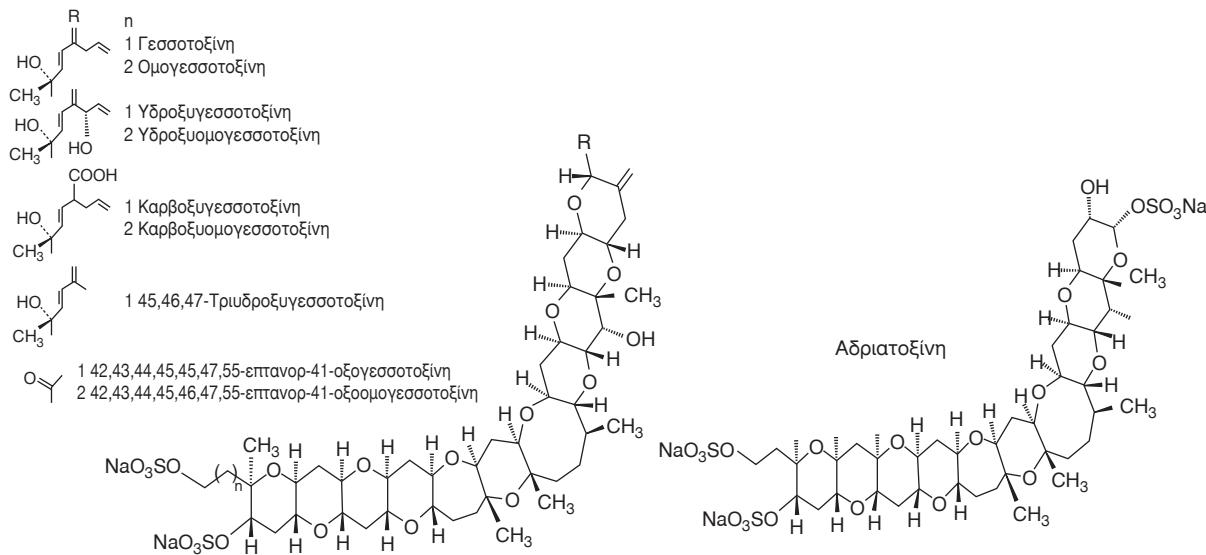


Εικ. 1. Χημική δομή του οκαδαϊκού οξέος και των κυριότερων δινοφυσιτοξίνων<sup>4</sup>.

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Οκαδαϊκό οξύ (OA)	H	H	Me
Δινοφυσιτοξίνη - 1 (DTX-1)	H	Me	Me
Δινοφυσιτοξίνη - 2 (DTX-2)	H	Me	H
7-O-Ακυλιωμένα παράγωγα	CH <sub>3</sub> CO <sup>-</sup>		

Εικ. 2. Χημική δομή των πεκτενοτοξινών<sup>4</sup>.

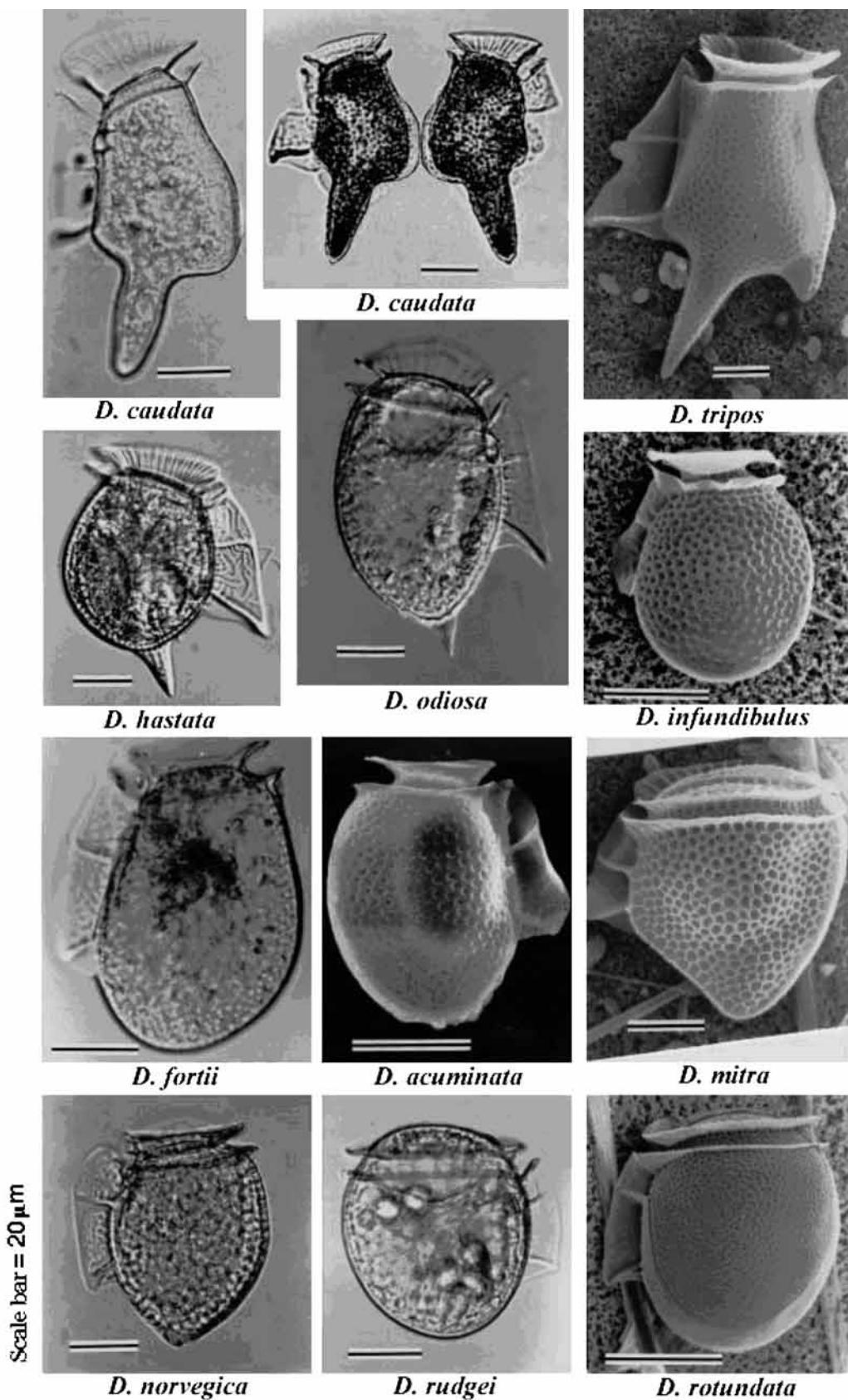
	R	C-7
Πεκτενοτοξίνη-1	CH <sub>2</sub> OH	R
Πεκτενοτοξίνη-2	CH <sub>3</sub>	R
Πεκτενοτοξίνη-3	CHO	R
Πεκτενοτοξίνη-4	CH <sub>2</sub> OH	S
Πεκτενοτοξίνη-6	COOH	R
Πεκτενοτοξίνη-7	COOH	S

Εικ. 3. Χημική δομή των γεσσοτοξινών<sup>4</sup>.

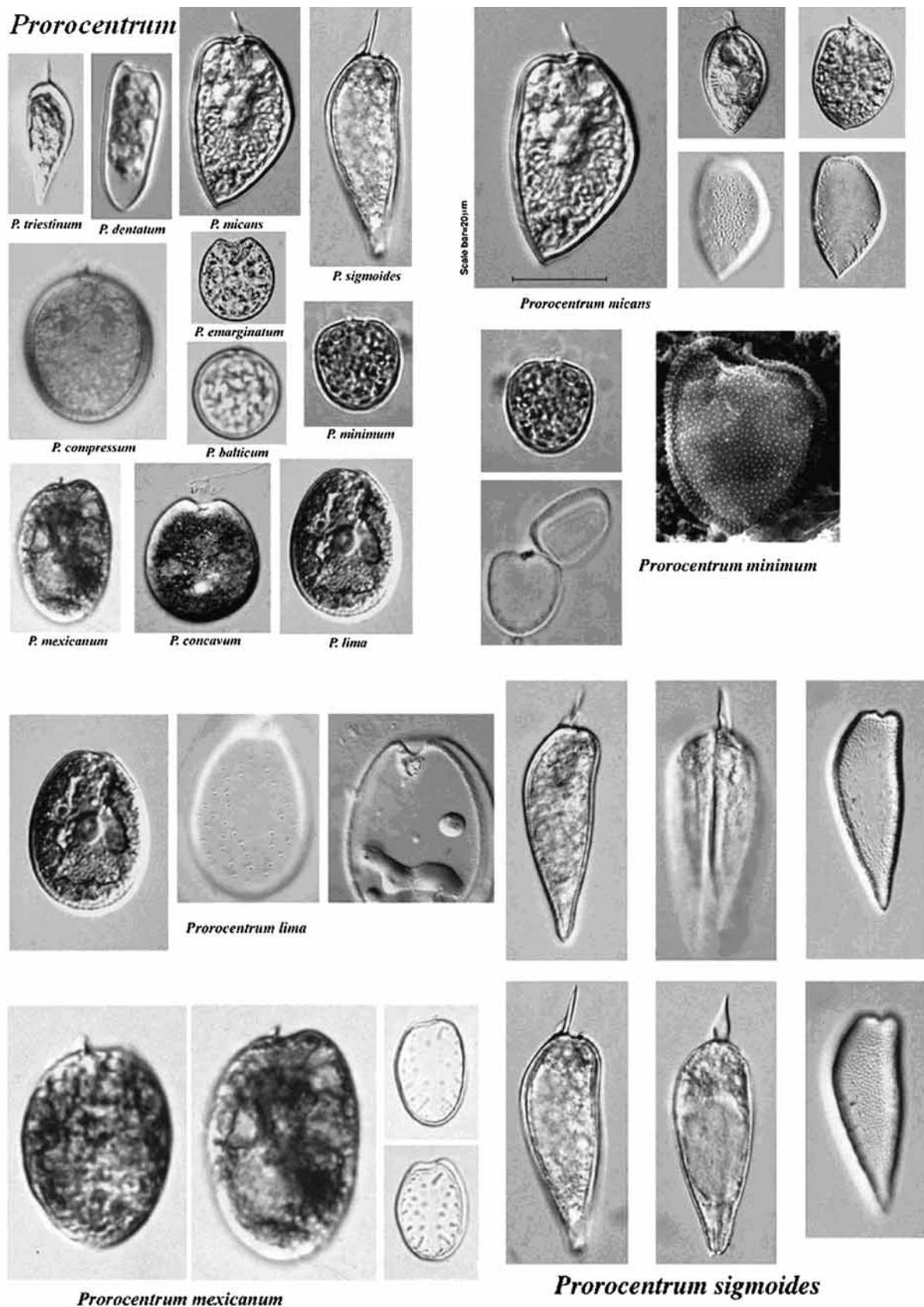
των δίθυρων. Όμως τα τελευταία χρόνια έχει προταθεί η κατάταξή τους σε ξεχωριστή κατηγορία τοξινών, λόγω της απουσίας διαφρούκτης δράσης των συγκεκριμένων τοξινών στα θηλαστικά<sup>5</sup>.

Το οκαδαϊκό οξύ και οι δινοφυσιτοξίνες παράγονται από δινομαστιγωτά (Εικ. 4 και 5) των ειδών *Dinophysis* spp. (*D. acuminata*, *D. acuta*, *D. caudata*, *D. fortii*, *D. hastata*, *D. mitra*, *D. norvegica*, *D. rotundata*, *D. sacculus*, *D. tripos*)<sup>3,9-11</sup> και *Pror-*

*centrum* spp. (*P. arenarium*, *P. belizeanum*, *P. concavum*, *P. faustiae*, *P. hoffmannianum*, *P. lima*, *P. maculosum*)<sup>12-15</sup>. Τα δινομαστιγωτά (άλγες ή κυανοφύκη) έχουν σχεδόν παγκόσμια εξάπλωση. Μαζί με άλλα μικροφύκη αποτελούν τη βάση της θαλάσσιας τροφικής αλυσίδας. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη των πληθυσμών μικροφυκών στα θαλάσσια υδάτα είναι: α) τα αυξημένα θρεπτικά συστατικά, λόγω εκβολής αστικών και



Εικ. 4. Τοξικά δινομαστιγωτά *Dinophysis* spp. (<http://dinos.anesc.u-tokyo.ac.jp/>)



Ειχ. 5. Τοξικά δινομαστιγωτά *Prorocentrum* spp. (<http://dinos.anesc.u-tokyo.ac.jp/>)

βιομηχανικών λυμάτων, β) οι μεταβολές στη θερμοκρασία του νερού που ευνοούν την εγκύστωση και εξωκύστωσή τους, γ) η μειωμένη αλατότητα του νερού, δ) η αύξηση της φωτοπεριόδου, και ε) τα ήοεμα ύδατα<sup>8,16</sup>.

Η συγκέντρωση των τοξινών στη σάρκα των μυδιών δεν εξαρτάται από τον αριθμό των δινομαστιγωτών στα θαλάσσια ύδατα. Έτσι τα τοξικά δινομαστιγωτά, ακόμα και όταν βρίσκονται σε πολύ μικρούς αριθμούς (< 200 κύτταρα/L) είναι δυνατόν να προκαλέσουν τη συγκέντρωση δινοφυσιτοξινών σε τοξικά επίπεδα στα μύδια<sup>6</sup>. Αντίθετα, η παρουσία τοξικών δινομαστιγωτών ακόμα και σε μεγάλους αριθμούς δεν προκαλεί απαραίτητα τη συσσώρευση τοξικών συγκεντρώσεων διαρροϊκών τοξινών στα μύδια, ειδικά στην περίπτωση που ο αριθμός των μη τοξικών δινομαστιγωτών είναι μεγάλος. Παρόλα αυτά τοξικές συγκεντρώσεις τοξινών στη σάρκα των μυδιών συνήθως ανευρίσκονται όταν ο αριθμός των δινομαστιγωτών κυμαίνεται μεταξύ 1000 και 2000 κυττάρων/L νερου<sup>17</sup>.

## 2.1. Βιολογικές δράσεις οκαδαϊκού οξέος και δινοφυσιτοξινών στα θηλαστικά

Το οκαδαικό οξύ και οι δινοφυσιτοξίνες είναι αναστολείς των πρωτεΐνικών φωσφατασών της σε-ρινής και της θρεονίνης. Οι συγκεκριμένες φω-σφατάσες αποτελούν σημαντικά ένζυμα για τη δια-τήρηση της ζωής και ρυθμίζουν ποικιλία μεταβολι-κών διεργασιών στον οργανισμό, μεταξύ των οποί-ων τη σήμανση των ευκαρυωτικών κυττάρων, με βάση την οποία ρυθμίζεται μεγάλο εύρος διεργα-σιών, όπως ο μεταβολισμός και η ιοντική ισορρο-πία των κυττάρου<sup>18</sup>.

Η αναστολή της δράσης των πρωτεΐνικών φασφατασών έχει ως αποτέλεσμα την υπερφωσφορυλώση των πρωτεΐνων, συμπεριλαμβανομένων και των διαύλων ιόντων στο εντερικό επιθήλιο. Η αδρανοποίηση των ιοντικών διαύλων έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή του ισοζυγίου νερού και την απώλεια υγρών από το γαστρεντερικό σωλήνα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση οσμωτικής διάρροιας. Το οκαδαϊκό οξύ εμφανίζεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο ίταρ και στον εντερικό σωλήνα. Η LD<sub>50</sub> του οκαδαϊκού οξέος σε ποντίκια είναι 192 µg/kg ip<sup>6,19</sup>.

Η χρόνια λήψη μικρών ποσοτήτων αυτών των τοξινών έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευσή τους σε όργανα – στόχους σε τοξικές συγκεντρώσεις. Η συσσώρευση των τοξινών στο επιθήλιο του λεπτού

εντέρου προκαλεί την εκφυλιστική αλλοίωση του εντερικού επιθηλίου και επίσης το οκαδαϊκό οξύ και οι δινοφυσιτοξίνες αποτελούν ισχυρότατους καρκινογόνους παράγοντες<sup>6,18</sup>. Ο μηχανισμός της μεταλλαξιογόνου δράσης τους μάλλον οφείλεται στην υπερφωσφορουλίωση των πρωτεΐνων που εμπλέκονται στην αντιγραφή και επιδιόρθωση του DNA<sup>17</sup>. Λόγω της άθροισής τους σε συγκεκριμένους ιστούς, όπως το ήπαρ, και της έντονης μεταλλαξιογόνου δράσης τους, η χρόνια πρόσθιη υποκλινικών συγκεντρώσεων δινοφυσιτοξίνων είναι δυνατόν να έχει σοβαρές επιπτώσεις για την υγεία των καταναλωτών.

Οι Hokama και συν.<sup>20</sup> μελέτησαν την επίδραση του οκαδαϊκού οξέος σε μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος *in vitro* μέσω της επιδρασης στη σύνθεση της ιντερλευκίνης-1. Συγκεντρώσεις οκαδαϊκού οξέος μεταξύ 0,1 και 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  προκάλεσαν αναστολή της παραγωγής IL-1 από τα μονοκύτταρα, ενώ σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις τα κύτταρα νεκρώνονταν. Αυτή η ανοσοκατασταλτική δράση του οκαδαϊκού οξέος ήταν αναστρέψιμη με προσθήκη αντισωμάτων έναντι του οκαδαϊκού οξέος.

### **3. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

Από αρχαιοτάτων χρόνων υπάρχουν αναφορές σε δηλητηριάσεις που οφείλονται σε κατανάλωση μυδιών. Στην Προκολομβιανή Αμερική ήταν γνωστοί οι κίνδυνοι από κατανάλωση τοξικών μυδιών. Η κατανάλωση μυδιών απαγορεύονταν όταν η θάλασσα εμφάνιζε κόκκινο χρωματισμό ή παρουσίαζε φωσφορισμό τη νύχτα. Για να αντιμετωπίσουν αυτόν τον κίνδυνο τοποθετούσαν νυχτοφύλακες, που επιτηρούσαν τα νερά<sup>8</sup>. Αυτό το μέτρο είναι δυνατόν να θεωρηθεί ως η πρώτη εφαρμογή προγράμματος επιτήρησης. Η πρώτη επιστημονική αναφορά σε δηλητηρίαση από κατανάλωση δίθυρων αναγράφεται στο βιβλίο “*Ephémérides de curieux de la nature*” του 1689<sup>21,22</sup>. Όμως η ποώτη γοσπτή

αναφορά επιδημίας αφορά επιδημική έξαρση στη Βρετανική Κολούμπια του Καναδά το 1793<sup>23</sup>.

Η πρώτη σύγχρονη αναφορά στη διαρροϊκή δηλητηρίαση από δίθυρα, αφορά επιδημική έξαρση στην περιοχή Easterscheldt της Ολλανδίας το 1961<sup>24</sup>. Τον ίδιο χρόνο αναφέρονται και άλλα κρούσματα στη γειτονική περιοχή του Wadden-sea<sup>8</sup>. Το 1971 εμφανίστηκε για δεύτερη φορά επιδημική έξαρση στην περιοχή του Easterscheldt, που έπληξε 100 άτομα. Έχει αναφερθεί επίσης εμφάνιση νόσου του γαστρεντερικού λόγω κατανάλωσης μυδιών στη Νορβηγία το 1968. Τα επόμενα χρόνια, αρκετά περιστατικά διαρροϊκής δηλητηρίασης από κατανάλωση μυδιών περιγράφηκαν στην περιοχή του Oslofjord της Νορβηγίας. Όλα αυτά τα περιστατικά χαρακτηρίστηκαν ως «δηλητηρίαση άγνωστης αιτιολογίας από κατανάλωση μυδιών»<sup>8</sup>.

Το 1976 οι Yasumoto και συν.<sup>25</sup> ταυτοποίησαν για πρώτη φορά το αίτιο της νόσου. Συγκεκριμένα περιγράφουν δεκατέσσερις επιδημικές έξαρσεις σε περιοχές της Ιαπωνίας μεταξύ του 1976 και 1977, με πρώτη αυτή του Ιουνίου του 1976 στις περιοχές Motoshi και Towa. Τα υπεύθυνα τρόφιμα και στις δεκατέσσερις επιδημικές έξαρσεις ήταν μύδια και χτένια. Τα περιστατικά εμφανίστηκαν τους μήνες Ιούνιο και Ιούλιο. Τα συμπτώματα των ασθενών ήταν διάρροια (92%), ναυτία (80%), έμετος (79%) και κοιλιακό άλγος (53%). Στον πίνακα 1 αναφέρονται οι κυριότερες επιδημικές έξαρσεις παγκοσμίως από το 1984 έως σήμερα.

#### 4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

##### 4.1. Ευρώπη

Στη Γαλλία κατά τη δεκαετία του '80 αναφέρθηκαν διάφορες επιδημικές έξαρσεις διαρροϊκής δηλητηρίασης από κατανάλωση δίθυρων. Στην περιοχή Loire - Atlantique αναφέρθηκαν 3300 κρούσματα το 1983, 70 κρούσματα το 1984, σποραδικά κρούσματα το 1985 και 2000 κρούσματα το 1987<sup>26</sup>. Στην Νορμανδία αναφέρθηκαν 150 κρούσματα το 1983, 200 κρούσματα το 1984 και σποραδικά μόνο κρούσματα το 1985<sup>26</sup>.

Στη Νορβηγία η πρώτη επιβεβαιωμένη επιδημική έξαρση διαρροϊκής δηλητηρίασης από κατανάλωση δίθυρων οφειλόταν σε κατανάλωση μυδιών που αλιεύτηκαν στην νοτιοδυτική ακτή της Νορβηγίας και περιείχαν τοξίνη που παράγθηκε από δινομαστιγωτά του είδους *Dinophysis* spp. Οι τοξίνες ανιχνεύοταν στα μύδια της περιοχής για

μεγάλο χρονικό διάστημα (από τον Οκτώβριο του 1984 έως τον Απρίλιο του 1985) κατά το οποίο νόσησαν περίπου 400 άτομα<sup>27</sup>. Παράλληλα με αυτή την επιδημική έξαρση, περίπου 100 άτομα νόσησαν μετά από κατανάλωση μυδιών που είχαν αλιευθεί από τη δυτική ακτή της Σουηδίας<sup>28</sup>. Το 1987 η Νορβηγία θέσπισε πρόγραμμα επιτήρησης των μυδιών για την παρουσία DSP τοξινών από κατανάλωση δίθυρων.

Στη Γερμανία αναφέρονται σποραδικά μόνο κρούσματα στην περιοχή Husum, παρότι οι DSP τοξίνες ανιχνεύονται επί σειρά χρόνων στο Γερμανικό Κόλπο<sup>8</sup>. Στην Ισπανία τα πρώτα κρούσματα αναφέρονται το 1978 στην εκβολή του ποταμού Ares. Το 1986 αναφέρεται επιδημική έξαρση με 5.000 περιστατικά. Έκτοτε οι διαρροϊκές τοξίνες ανιχνεύονται τακτικά στα θαλάσσια υδατα της Ισπανίας. Στην Πορτογαλία από το 1987, κάθε χρόνο ανιχνεύονται DSP τοξίνες σε μύδια στις θαλάσσιες ακτές της βόρειας Πορτογαλίας<sup>8</sup>. Στην Ιταλία τα πρώτα περιστατικά διαρροϊκής δηλητηρίασης από δίθυρα παρουσιάστηκαν το 1989 και προκλήθηκαν από κατανάλωση μυδιών από τις ακτές της βόρειας και βορειοδυτικής Αδριατικής<sup>29</sup>.

##### 4.2. Ελλάδα

Η πρώτη επιδημική έξαρση διαρροϊκής δηλητηρίασης από κατανάλωση δίθυρων εμφανίστηκε στην πόλη της Θεσσαλονίκης τον Ιανουάριο του 2000. Στο χρονικό διάστημα μεταξύ 14 και 20 Ιανουαρίου 2000, περισσότερα από 120 άτομα ηλικίας 8 έως 70 ετών προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία των νοσοκομείων της Θεσσαλονίκης αναφέροντας συμπτώματα οξείας γαστρεντερίτιδας χωρίς την εμφάνιση πυρεξίας. Τα συμπτώματα είχαν εμφανισθεί 30 λεπτά έως 10 ώρες μετά την κατανάλωση γεύματος μαγειρευμένων μυδιών (*Mytilus galloprovincialis*) και ήταν διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακοί σπασμοί και ρίγη<sup>30</sup>. Ο έλεγχος των θαλάσσιων υδάτων στον Θερμαϊκό κόλπο στην διάρκεια της επιδημίας αυτής, έδειξε αυξημένο αριθμό τοξικών δινομαστιγωτών *Dinophysis acuminata* και *Dinophysis sacculus*<sup>31</sup>. Σε μύδια που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια της επιδημικής έξαρσης ανιχνεύτηκαν υψηλές συγκεντρώσεις τοξινών του διαρροϊκού συνδρόμου των δίθυρων<sup>32</sup>. Από το Θερμαϊκό κόλπο ανιχνεύτηκε επίσης οκαδαϊκό οξύ σε μύδια αλιευμένα το Φεβρουάριο του 2004<sup>33</sup>.

Πίνακας 1. Κυριότερες επιδημικές εξάρσεις διαρροϊκής δηλητηρίασης από κατανάλωση δίθυρων.

Ημερομηνία	Χώρα	Αριθμός κρουσμάτων	Τρόφιμο	Τοξίνες που ανιχνεύτηκαν
10/1984	Σουηδία <sup>a</sup>	Αρκετές εκατοντάδες	Μύδια	>170 MU/kg
1984-1985	Νορβηγία <sup>b</sup>	~ 400	Μύδια ( <i>Mytilus galloprovincialis</i> )	-
8/1990 1990	Καναδάς <sup>b</sup> Γαλλία <sup>c</sup>	16 415	Μύδια Μύδια εισηγμένα από τη Δανία	DTX-1: 1 µg/g OA: 1,7 µg/g
1990	Κόλπος του Μεξικού <sup>d</sup>	ΔΑ	Στρείδια ( <i>Crassostrea virginica</i> )	OA: 0,162 µg/g
1//1991	Χιλή <sup>b</sup>	120	Μύδια	OA, DTX-1
1991-1994	Ιρλανδία <sup>e</sup>	Αρκετές εκατοντάδες	Μύδια ( <i>Mytilus edulis</i> )	OA: <0,7 µg/g DTX-2: 6,3 µg/g
Καλοκαίρι 1993 –Καλοκαίρι 1994	Ιταλία <sup>f</sup>	ΔΑ	Μύδια ( <i>M. galloprovincialis</i> )	OA: 0,32-1,51 µg/g DTX-1: 0-0,32 µg/100g
2/1994	Πορτογαλία <sup>g</sup>	18	Τελίνες ( <i>Donax trunculus</i> )	OA: 1,3 µg /g
6/1994	Ηνωμένο Βασίλειο <sup>h</sup>	2	Μύδια	OA
3/1997	Ηνωμένο Βασίλειο <sup>i</sup>	49	Μύδια	OA: 0,25-0,37 µg/g
6/1997	Ηνωμένο Βασίλειο <sup>j</sup>	55	Μύδια	-
2-6/1997	Κροατία <sup>k</sup>	ΔΑ	Μύδια	OA: 0,133 µg/g DTX-2: 0,1 µg/g
3-11/1997	Νορβηγία <sup>l</sup>	ΔΑ	Μύδια ( <i>M. galloprovincialis</i> )	OA/DST-1: 349 µg
1998	Σλοβενία <sup>m</sup>	Αρκετές εκατοντάδες	Μύδια ( <i>M. galloprovincialis</i> )	ΔΕ
9-11/1998 1/2000	Ισπανία <sup>n</sup> Ελλάδα <sup>o</sup>	ΔΑ >120	Μύδια ( <i>M. galloprovincialis</i> )	OA: 0,18-10,1 µg /g ΔΕ
6-7/2001	Πορτογαλία <sup>p</sup>	7	Αχιβάδες, κυδώνια, καβούρια	OA: 0,32 µg/g
2/2002	Βέλγιο <sup>q</sup>	403	Μύδια ( <i>M. galloprovincialis</i> ) εισηγμένα από Δανία	OA: 0,23 µg/100g
Καλοκαίρι 2002	Νορβηγία <sup>r</sup>	~ 200	Καβούρια ( <i>Cancer pagurus</i> )	OA: 0,29 µg/g DTX-2: 0,02 µg/g
9/2002	Πορτογαλία <sup>s</sup>	32	Μύδια ( <i>M. galloprovincialis</i> )	OA: 13,28-18,62 µg/g
8/2002-3/2004	Δανία <sup>t</sup>	ΔΑ	Μηλοκύδωνα – μύδια ( <i>M. galloprovincialis</i> )	OA: 0,43-1,63 µg/g OA: 0,1-0,2 µg/g
2/2003	Ελλάδα <sup>u</sup>	>120	Μύδια ( <i>M. galloprovincialis</i> )	
5-10/2003	Κίνα <sup>v</sup>	ΔΑ	Κυδώνια, χτένια, γαστερόποδα	OA: 0,032-0,18 µg/g
12/2003 4/2004	Αυστραλία <sup>w</sup> Χιλή <sup>x</sup>	ΔΑ ΔΑ	Στρείδια Μύδια ( <i>M. chilensis</i> )	DSTs: 0,25 µg/g DTX-1: 0,19 µg/g

ΟΑ: Οκαδαϊκό οξύ, DTX: Δινοφυσιοτοξίνη, DSTs: Τοξίνες του διαρροϊκού συνδρόμου από κατανάλωση δίθυρων, ΔΑ: Δεν αναφέρονται, ΔΕ: Δεν προσδιορίστηκαν

### 4.3. Ασία

Η πρώτη αναφορά σε διαρροϊκή δηλητηρίαση από δίθυρα έγινε από τους Yasumoto και συν. το 1976 και 1977 στη βιοειδυτική Ιαπωνία<sup>25</sup>. Μεταξύ του

1976 και 1984 ο Kawabata<sup>34</sup> αναφέρει 34 επιδημικές εξάρσεις κατά τις οποίες προσβληθήκαν 1257 άτομα. Στην ανατολική ακτή της Ρωσίας αναφέρεται κόκκινη παλίρροια λόγω δινομαστιγωτών *Dinophysis* spp. (*D. acuminata*, *D. acuta*, *D. fortii*

και *D. norvegica*) και παρουσία DSP τοξινών<sup>35</sup>. Τέλος η παρουσία DSP τοξινών έχει επιβεβαιωθεί στις ακτές της Ινδίας, αν και δεν έχουν αναφερθεί υρούσματα διαρροϊκής δηλητηρίασης από δίθυρα σε ανθρώπους<sup>36</sup>.

#### 4.4. Αμερική

Το πρώτο επιβεβαιωμένο περιστατικό διαρροϊκής δηλητηρίασης από δίθυρα στην Αμερική παρουσιάστηκε στην ανατολική ακτή της Νέας Σκωτίας στον Καναδά το 1990 και οφειλόταν σε κατανάλωση μυδιών που περιείχαν DST-1<sup>8</sup>. Το 1989 ανιχνεύτηκε μεγάλος αριθμός *Dinophysis acuminata* στην περιοχή του Long Island της Νέας Υόρκης. Παρόλα ταύτα οι συγκεντρώσεις δινοφυσιτοξινών στα μύδια ήταν μικρές (0,5 MU) και δεν αναφέρθηκαν ανθρώπινα υρούσματα<sup>37</sup>. Στη Χιλή έχουν αναφερθεί επιδημικές εξάρσεις του διαρροϊκού συνδρόμου των δίθυρων από το 1970, κυρίως στις βιορειότερες ακτές της χώρας<sup>38</sup>. Επίσης στις ακτές της Ουρουγουάης έχουν ανιχνευτεί τοξίνες του συνδρόμου<sup>8</sup>.

### 5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα συμπτώματα εμφανίζονται από 30 min έως και μερικές ώρες (έως 12 h) μετά την κατανάλωση των τοξικών μυδιών και περιλαμβάνουν διάρροια (92%), ναυτία (80%), έμετο (79%) και κοιλιακό άλγος (53%). Στις περισσότερες περιπτώσεις η συχνότητα των εμέτων και των διαρροϊκών κενώσεων ανέρχεται σε τέσσερεις την ημέρα, αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις που έφταναν έως και 20/ημέρα. Η αποδομή των συμπτωμάτων συνήθως επέρχεται μετά από τρεις ημέρες. Η εμφάνιση της διάρροιας στον άνθρωπο προκαλείται μετά από πρόσληψη per os 40 mg οκαδαϊκού οξέος και 36 mg DTX-1 αντίστοιχα. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η νόσος δεν προκαλεί θάνατο<sup>2,25</sup>. Δεν υπάρχει αντίδοτο για τις DSP τοξίνες και η αντιμετώπιση γίνεται με συντηρητική θεραπεία για την ανακούφιση των συμπτωμάτων.

### 6. ΠΡΟΛΗΨΗ – ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Η πρόσληψη της μόλυνσης των μυδιών με τοξίνες του διαρροϊκού συνδρόμου είναι εξαιρετικά δύσκολη, λόγω των πολλών παραγόντων που επηρεάζουν τον πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη των τοξικών δινομαστιγωτών, καθώς και τη συσσώρευση τοξινών στα μύδια. Για αυτόν το λόγο σε αρκετές χώρες έχει θεσπιστεί δίκτυο επιτήρησης των

ιχθυοκαλλιεργειών. Η Ευρωπαϊκή Ένωση στο άρθρο 2 της κοινοτικής απόφασης 2002/25/EK αναφέρει ότι: «Το ανώτατο όριο οκαδαϊκού οξέος, δινοφυσιτοξινών και πεκτενοτοξινών συνολικά στα ζώα που αναφέρονται στο άρθρο 1 (ολόκληρο σώμα ή οποιδήποτε μέρος που μπορεί να καταναλωθεί χωριστά) ορίζεται σε 160 μικρογραμμάρια ισοδυνάμου οκαδαϊκού οξέος ανά χιλιόγραμμο».

### 7. ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ DSP ΤΟΞΙΝΩΝ

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί κατά καιρούς διάφορες μέθοδοι για την ανίχνευση του οκαδαϊκού οξέος και των δινοφυσιτοξινών. Η επίσημη μέθοδος της Ευρωπαϊκής Ένωσης περιγράφεται στο Παράρτημα της Κοινοτικής Απόφασης 2002/25/EK, όπου για τον έλεγχο των μυδιών απαιτείται η διενέργεια βιολογικής δοκιμασίας με χοήση ποντικιών (Mouse Bioassay). Τα αποτελέσματα της βιολογικής δοκιμασίας είναι δυνατόν να συμπληρώνονται από έλεγχο των μυδιών με μέθοδο υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης, με φθορισμομετρική ανίχνευση, με ή χωρίς τη χοήση φασματογράφου μάζας.

#### 7.1. Βιολογικές μέθοδοι

Οι βιολογικές μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι η μέθοδος με χοήση ποντικών, η μέθοδος με χοήση θηλαζόντων ποντικών, η μέθοδος με χοήση αρουραίων και η μέθοδος του ειλεακού κρημνού. Η βιολογική μέθοδος με χοήση ποντικών για ανίχνευση οκαδαϊκού οξέος και δινοφυσιτοξινών χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους Yasumoto και συν.<sup>25</sup> για τη διερεύνηση σειράς επιδημιών εξάρσεων στην Ιαπωνία τα έτη 1976 και 1977. Ως μονάδα μέτρησης της συγκεντρωσης χρησιμοποιείται το mouse unit (MU). Οι περισσότερες χώρες έχουν θέσει ως κατώτερο όριο τα 0,05 MU/g σάρκας μυδιών<sup>39,40</sup>. Η μέθοδος αυτή αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την ανίχνευση του οκαδαϊκού οξέος και των δινοφυσιτοξινών. Βασικό της πλεονέκτημα είναι ότι ανιχνεύει οποιαδήποτε λιπόφιλη τοξική ένωση που περιέχεται στη σάρκα των εξεταζόμενων μυδιών. Όμως η έλλειψη ειδικότητας της μεθόδου, η υποκειμενικότητα στην εκτίμηση των συμπτωμάτων και του χρόνου θανάτου από τον εξεταστή, οι ατομικές διαφορές στην ευαισθησία που είναι δυνατόν να υπάρχουν μεταξύ των πειραματόζωων και φυσικά η αναγκαιότητα χοήσης πειραματόζωων προβληματίζουν σχετικά με τη χοήση της.

Η μέθοδος με χρήση θηλαζόντων ποντικών περιγράφεται από τους Hamano και συν.<sup>41</sup>. Είναι ταχύτερη από αυτήν των ενηλίκων ποντικιών, αλλά ο υπολογισμός της συγκέντρωσης των τοξινών είναι αρκετά κοστιώδης<sup>39,40</sup>. Η Kat<sup>42</sup> περιγράφει μέθοδο εξέτασης με χρήση αρουραίων, η οποία είναι προτιμότερη από πλευράς ευζωίας των πειραματόζωων αφού δεν τα καταπονεί, όμως είναι ήμαποστική<sup>40</sup>. Τέλος περιγράφεται από τους Edebo και συν.<sup>43</sup> μέθοδος εξέτασης κατά την οποία χρησιμοποιείται ειλεός αναισθητοποιημένου αρουραίου. Η μέθοδος είναι ευαίσθητη, ποσοτική και ανιχνεύει μόνο οι τοξίνες που προκαλούν διάρροια στα ποντίκια<sup>40</sup>.

## 7.2. Ανοσοενζυμικές μέθοδοι

Οι Hokama και Smith<sup>44</sup> ανέπτυξαν ένα μονοκλωνικό αντίσωμα για την ανίχνευση της σιγκουατοξίνης και συγγενών πολυαιθέρων του οποίου η εμπορική εφαρμογή με την μορφή stick onomάζεται Ciguatech test kit. Οι Usagawa και συν.<sup>45</sup> ανέπτυξαν μονοκλωνικά αντισώματα από κλώνους υβριδώματος έναντι του οκαδαϊκού οξέος. Αυτά τα αντισώματα χρησιμοποιήθηκαν στη δημιουργία ανοσοενζυμικής μεθόδου ανταγωνισμού (competitive ELISA) με την εμπορική ονομασία DSP-Check. Οι Shestowsky και συν.<sup>46</sup> ανέπτυξαν δύο μονοκλωνικά αντισώματα. τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή εμπορικού πακέτου (kit) από την εταιρεία Rougier Biopharm.

## 7.3. Μέθοδοι κυτταροτοξικότητας

Κατά καιρούς στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί διάφορες μέθοδοι που στηρίζονται στην πρόκληση βλαβών σε κυτταρικές σειρές από διαρροϊκές τοξίνες των μυδιών. Οι Tachibana και συν.<sup>47</sup> αναφέρουν μέθοδο που στηρίζεται στην κυτταροτοξική δράση των τοξινών σε ηπατικά κύτταρα αρουραίων. Οι Amzil και συν.<sup>48</sup> ανέπτυξαν μια ταχεία μέθοδο κυτταροτοξικότητας με τη χρήση ανθρώπινων κύτταρων KB για την ανίχνευση του οκαδαϊκού οξέος και των δινοφυσιοξινών. Εκτός αυτών αναπτύχθηκε και μια φωτομετρική (colorimetric) μέθοδος για την ανίχνευση της κυτταροτοξικής δράσης του οκαδαϊκού οξέος σε κύτταρα KB.<sup>49,50</sup>.

## 7.4. Χημικές μέθοδοι

### 7.4.1. Υγρή χωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC)

Η πρώτη μέθοδος υγρής χωματογραφίας υψηλής απόδοσης για την ανίχνευση του οκαδαϊκού οξέος και των δινοφυσιοξινών αναφέρεται από τους Lee και συν.<sup>51</sup> και από τον Sullivan<sup>52</sup>. Έκτοτε έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες βελτίωσης αυτής της μεθόδου και έχουν προταθεί διάφορες τροποποιήσεις<sup>39,53</sup>.

## ABSTRACT

**Ekonomou VK, Papadopoulou CV. Diarrhetic shellfish poisoning. Hell Iatr 2007, 73: 96-107.**

Diarrhetic shellfish poisoning (DSP) is a severe gastrointestinal illness caused by consumption of toxic shellfish (mussels, oysters, cockles), which have accumulated DSP toxins produced by toxic dinoflagellates species *Dinophysis* spp. and *Prorocentrum* spp. The DSP toxin complex consists of okadaic acid and its derivatives, the dinophysitoxins. The toxic dinoflagellates have a world wide distribution and DSP outbreaks have been reported from many countries. The first DSP outbreak in Greece was reported in Thessaloniki in 2000 and since then a monitoring program has been issued for early detection of the presence of toxic dinoflagellates in the Thermaikos Gulf. Diarrhetic shellfish poisoning is a non-febrile gastroenteritis that is characterized by a very short onset of symptoms (30 min–12 h) which include diarrhoea, nausea, vomiting and abdominal pain. Although the acute symptoms of the DSP intoxication are quite mild, DSP toxins are very potent tumour promoters and immunosuppressive substances.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Draisci R, Lucentini L, Giannetti L, Boria P, Poletti P. First report of pectenotoxin-2 (PTX-2) in algae (*Dinophysis fortii*) related to seafood poisoning in Europe. Toxicon 1996, 34 (8): 923-5.
2. James KJ, Carmody EP, Gillman M, et al. Identification of a new diarrhoeic toxin in shellfish using liquid chromatography with fluorimetric and mass spectrometric detection. Toxicon 1997, 35 (6): 973-8.
3. Yasumoto T. Historic considerations regarding seafood safety. In: Botana LM, ed. Seafood and Freshwater Toxins: Pharmacology, Physiology and Detection. New York: Marcel Dekker, 2000, 1-17.
4. Van Egmond HP, Van Apeldoorn ME, Speijers GJA, eds. Marine Biotoxins. Rome: FAO Food and Nutrition Paper 80, 2004.
5. Draisci R, Lucentini L, Mascioni A. Pectenotoxins and Yessotoxins: Chemistry, Toxicology, Pharmacology and Analysis. In: Botana LM, ed. Seafood and

- Freshwater Toxins: Pharmacology, Physiology and Detection. New York: Marcel Dekker, 2000, 289-324.
6. Burgess V, Shaw G. Pectenotoxins - an issue for public health. A review of their comparative toxicology and metabolism. *Environ Int* 2001, 27: 275-83.
  7. Terao K, Ito E, Yanagi T, Yasumoto T. Histopathological studies on experimental marine toxin poisoning. I. Ultrastructural changes in the small intestine and liver of suckling mice induced by dinophysistoxin-1 and pectenotoxin-1. *Toxicon* 1986, 24: 1141-51.
  8. Gestal-Otero JJ. Nonneurotoxic toxins. In: Botana LM, ed. Seafood and Freshwater Toxins: Pharmacology, Physiology and Detection. New York: Marcel Dekker, 2000, 45-64.
  9. Lee J-S, Yanagi T, Kenma R, Yasumoto T. Fluorimetric determination of diarrhetic shellfish toxins by high-performance liquid chromatography. *Agric Biol Chem* 1987, 51: 877-81.
  10. Masselin P, Lassus P, Bardouil M. High performance liquid chromatography analysis of diarrhetic toxins in *Dinophysis* spp. from the French coast. *J Appl Phycol* 1992, 4: 385-9.
  11. Hallegraef GM. Algal toxins in Australian shellfish. In: Hocking AD, Arnold G, Jenson I, Newton K, Sutherland P, eds. Foodborne Microorganisms of Public Health Significance. 5th ed. Sydney: AIFST (NSW branch), 1997, 561-71.
  12. Morton SL, Faust MA. Survey of toxic epiphytic dinoflagellates from the Belizean barrier reef ecosystem. *Bull Mar Sci* 1997, 61: 899-906.
  13. Morton SL, Moeller PDR, Young KA, Lanoue B. Okadaic acid production from the marine dinoflagellate *Prorocentrum belizeanum* isolated from the Belizean coral reef ecosystems. *Toxicon* 1998, 36, 201-6.
  14. Ten-Hage L, Delaunay N, Pichon V, Coute A, Puiseux-Dao S, Turquet J. Okadaic acid production from the marine benthic dinoflagellate *Prorocentrum arenarium* Faust (Dinophyceae) isolated from Europa Island coral reef ecosystem (SW Indian Ocean). *Toxicon* 2000, 38, 1043-54.
  15. Van Dolah F. Diversity of marine and freshwater algal toxins. In: Botana LM, ed. Seafood and Freshwater Toxins: Pharmacology, Physiology and Detection. New York: Marcel Dekker, 2000, 19-43.
  16. Caroppo C, Congestri R, Bruno M. Dynamics of *Dinophysis* sensu lato species (Dinophyceae) in a coastal Mediterranean environment (Adriatic Sea)". *Continental Shelf Research* 2001, 21: 834-1854.
  17. Aune T, Yndestad M. Chapter 5. Diarrhetic shellfish poisoning. In: Falconer IR, ed. Algal Toxins in Seafood and Drinking Water. London: Academic Press, 1993: 87-104.
  18. Rossini GP. Neoplastic activity of DSP toxins: The effects of okadaic acid and related compounds on cell proliferation: Tumor promotion or induction of apoptosis?. In: Botana LM, ed. Seafood and Freshwater Toxins: Pharmacology, Physiology and Detection. New York: Marcel Dekker, 2000, 257-87.
  19. Matias WG, Traore A, Creppy EE. Variations in the distribution of okadaic acid in organs and biological fluids of mice related to diarrhoeic syndrome. *Hum Exper Toxicol* 1999, 18: 345-50.
  20. Hokama Y, Scheuer PJ, Yasumoto T. Effect of a marine toxin on human peripheral blood monocytes. *J Clin Lab Anal* 1989, 3: 215-221.
  21. Chevalier A, Duchesne EA. Memoirs sur les empoisonnements par les huîtres, les moules, les crabes, et par certain poisons de mer et de rivière. *Ann Hyg Publ (Paris)* 1851, 45 (1): 108-47.
  22. Chevalier A, Duchesne EA. Memoirs sur les empoisonnements par les huîtres, les moules, les crabes, et par certain poisons de mer et de rivière. *Ann Hyg Publ (Paris)* 1851, 45 (2): 387-437.
  23. Vancouver G. A voyage of discovery to the North Pacific Ocean and round the world. London: John Stockdale 1801, 4: 44-7.
  24. Korringa P, Rocksam RT. An unusual case of mussel poisoning. International Council for the Exploitation of the Sea (ICES), Council Meeting 49, 1961.
  25. Yasumoto T, Yasukatsu O, Yamaguchi M. Occurrence of a New Type of Shellfish Poisoning in the Tohoku District. *Bull Jap Soc Sci Fish* 1978, 44 (11): 1249-55.
  26. Van Egmond HP, Aune T, Lassus P, Speijers GJA, Waldock M. Paralytic and diarrhoeic shellfish poisons: occurrence in Europe, toxicity, analysis and regulations. *J Nat Toxins* 1993, 2 (1): 41-79.
  27. Dahl E, Yndestad M. Diarrheic Shellfish Poisoning (DSP) in Norway in the autumn 1984 related to the occurrence of *Dinophysis* spp. In: Anderson DM, White AW, Baden DG, eds. Toxic Dinoflagellates. Amsterdam: Elsevier, 1986: 495-500.
  28. Krogh P, Edler L, Graneli E. Outbreaks of diarrheic shellfish poisoning on the west coast of Sweden. In: Anderson DM, White AW, Baden DG, eds. Toxic Dinoflagellates. Amsterdam: Elsevier, 1986: 501-4.
  29. Draisci R, Lucentini L, Giannetti L, Boria P, Stacchini A. Detection of diarrhoetic shellfish toxins in mussels from Italy by ionspray liquid chromatography - mass spectrometry. *Toxicon* 1995: 33 (12): 1591-603.
  30. Economou V, Papadopoulou C, Brett M, Kansouzidou A, Filioannis G, Charalabopoulos K. Diarrheic shellfish poisoning due to toxic mussel consumption: first recorded outbreak in Greece. *Food Addit Contam* 2007, 24(3): 297-305.
  31. Koukaras K, Nikolaidis G. Intense DSP outbreak associated with a *Dinophysis* bloom in Thermaikos Gulf (N.W. Aegean Sea, Greece). *Harmful Algae News* 2002, 23: 8.
  32. Οικονόμου Ε. Μελέτη παραγωγής μικροβιακών τοξινών από θαλασσινά τρόφιμα. Ιωάννινα, Τυπογραφείο Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, 2006. Διδακτορική διατριβή.
  33. Ciminiello P, Dell'Aversano C, Fattorusso E, et al. Investigation of the toxin profile of Greek mussels *Mytilus galloprovincialis* by liquid chromatography-mass spectrometry. *Toxicon* 2006, 47: 174-81.
  34. Kawabata T. Regulatory aspects of marine biotoxins in

- Japan. In: Natori S, Hashimoto K, Ueno Y, eds. Mycotoxins and Phycotoxins 88: A Collection of Invited Papers Presented at the Seventh International IUPAC Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins. Amsterdam, Elsevier, 1989, 469-76.
35. Konovalova GV. Toxic and potentially toxic dinoflagellates from the far east coastal water of the USSR. In: Smayda TJ, Shimizu Y, eds. Toxic Phytoplankton Blooms in the Sea, Proceedings 5th International conference on Toxic Marine Phytoplankton, Newport (USA). Amsterdam, Elsevier, 1993, 275-9.
36. Karunasagar I, Segar K, Karunasagar I. Incidence of DSP and DSP in shellfish along the coast of Karnataka state (India). In: Okaichi T, Anderson DM, Nemoto T, eds. Red Tides: Biology, Environmental Science and Toxicology. Amsterdam, Elsevier, 1989, 61-4.
37. Freundenthal AR, Jacobs J. Observations on *Dinophysis acuminata* and *Dinophysis norvegica* in Long Island waters: Toxicity, occurrence following diatomdiscolored water and co-occurrence with *Ceratium*. In: Smayda TJ, Shimizu Y, eds. Toxic Phytoplankton Blooms in the Sea, Proceedings 5th International conference on Toxic Marine Phytoplankton, Newport (USA). Amsterdam, Elsevier, 1993, 275-9.
38. Garcia C, Pereira P, Valle L, Lagos N. Quantitation of diarrhetic shellfish poisoning toxins in Chilean Mussel using pyrenyldiazomethane as fluorescent labelling reagent. Biol Res 2003, 36: 171-83.
39. Sullivan J. Methods of Analysis for Algal Toxins: Dinoflagellate and Diatom Toxins. In: Falconer I, ed. Algal Toxins in Seafood and Drinking Water. New York, Academic Press, 1993, 29-48.
40. James K, Bishop A, Carmody E, Kelly S. Detection Methods for Okadaic Acid and Analogues. In: Botana LM, ed. Seafood and Freshwater Toxins: Pharmacology, Physiology and Detection. New York: Marcel Dekker, 2000, 217-38.
41. Hamano Y, Kinoshita Y, Yasumoto T. Suckling mouse assay for diarrhetic shellfish toxins. In: Anderson DM, White AW, Baden DG, eds. Toxic Dinoflagellates. Amsterdam: Elsevier, 1986: 383-88.
42. Kat M. *Dinophysis acuminata* blooms in the Dutch coastal area related to diarrhetic mussel poisoning in the Dutch Waddensea". Sarsia 1983, 69: 81-4.
43. Edebo L, Lange S, Li XP, Allenmark S, Lindgren K, Thompson R. Toxic mussels and okadaic acid induce rapid hypersecretion in the rat small intestine. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1988, 96: 1029-35.
44. Hokama Y, Smith M. Review: Immunological assessment of marine toxins. Food Agric Immunol 1990, 2: 99-105.
45. Usugawa T, Nishimura M, Itoh Y, Uda T, Yasumoto T. Preparation of monoclonal antibodies against okadaic acid prepared from the sponge, *Halichondria okadaii*. Toxicon 1989, 27: 1323-30.
46. Shestowsky WS, Holmes CFB, Hu T, et al. An anti-okadaic acid anti-idiotypic antibody bearing an internal image of okadaic acid inhibits protein phosphatase PP1 and PP2A catalytic activity. Biochem Biophys Res Commun 1992, 193: 302-10.
47. Tachibana K, Scheuer P, Tsukitani Y, et al. Okadaic acid, a cytotoxic polyether from two marine sponges of the genus *Halichondria*. J Am Chem Soc 1981, 103 (9): 2469-71.
48. Amzil Z, Pouchus YF, Le Boterff J, et al. Short time cytotoxicity of mussel extracts: a new bioassay for okadaic acid detection. Toxicon 1992, 30: 1419-25.
49. Tubaro A, Florio C, Luxich E, Vertua R, Della Loggia R, Yasumoto T. Suitability of the MTT-based cytotoxicity assay to detect okadaic acid contamination of mussels. Toxicon 1996, 34 (9): 965-74.
50. Pouchus YV, Amzil Z, Marcaillou-Le Baut C, James K, Verbist JF. Specificity of the test based on modification of cell morphology for detection of lipophilic inhibitors of protein phosphatases. Toxicon 1997, 35 (7): 1137-42.
51. Lee J-S, Yanagi T, Kenma R, Yasumoto T. Fluorimetric determination of diarrhetic shellfish toxins by high-performance liquid chromatography. Agric Biol Chem 1987, 51: 877-81.
52. Sullivan J. Methods of analysis for DSP and PSP toxins in shellfish: A review. Journal of Shellfish Research 1988, 7 (4): 587-95.
53. Aase B, Rogstad A. Optimization of sample cleanup procedure for determination of diarrhetic shellfish poisoning toxins by use of experimental design. J Chromatogr A 1997, 764: 223-31.

**Αλληλογραφία:**

Χ. Παπαδοπούλου

Μονάδα Μικροβιολογίας Τροφίμων

Εργαστήριο Μικροβιολογίας

Ιατρική Σχολή

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, ΤΘ 1186

451 10 Ιωάννινα

**Corresponding author:**

Ch. Papadopoulou

Unit of Food Microbiology

Department of Microbiology

School of Medicine, University of Ioannina

PO Box 1186

451 10 Ioannina

Greece

## Ο ρόλος του TNF-α στη σπειραματονεφρίτιδα

B. Ράικου, A. Muneum, C. Pusey

Renal Section, Imperial College, Hammersmith Campus, London

**Περιληψη.** Υπάρχει αυξημένη μαρτυρία ότι οι κυτταροκίνες και άλλοι αυξητικοί παράγοντες, όπως ο TNF-α (tumor necrosis factor-α), παίζουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεση ιδίως της ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας. Ο TNF-α (tumor necrosis factor-α) είναι σημαντική φλεγμονογόνος κυτταροκίνη, υπεύθυνη για πολλές από τις συστηματικές επιπλοκές της έντονης φλεγμονής. Παραγεται από πολλούς τύπους κυττάρων περιλαμβάνοντας τα μονοκύτταρα/μακροφάγα και τα νεφρικά μεσαγγειακά και επιθηλιακά κύτταρα. Η κύρια φυσιολογική λειτουργία του TNF-α είναι να διεγείρει την συσσώρευση των ουδετεροφιλών και μονοκυττάρων στις θέσεις της φλεγμονής και να ενεργο-

ποιεί αυτά τα κύτταρα με σκοπό την εξουδετέρωση του βλαπτικού παράγοντα. Επιπλέον, ο TNF-α διεγέρει την εκκριση αλλων φλεγμονογόνων κυτταροκινών, χυμοκινών και αυξητικών παραγόντων, όπως επίσης και την εισαγωγή της εκφρασης του ιστικού παράγοντα (tissue factor). Τα βιολογικά αποτελέσματα του TNF-α ρυθμίζονται με τη σύνδεση σε ειδικούς υποδοχείς. Αναστολή του TNF-α φαίνεται να είναι ικανή να τροποποιήσει τις αυτοάνοσες παθήσεις, ακόμη και όταν αυτές εχουν εγκαταστοθεί. Αποκλεισμός του TNF-α αποτελεί θεραπευτική προσέγγιση σπειραματονεφρίτιδας στους ανθρώπους. *Ελλην Ιατρ* 2007, 73: 108 - 112.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτις χαρακτηρίζεται από γρήγορη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ιστολογικά από έντονη κυτταρική διήθηση του σπειράματος και σταδιακή πρόοδο σε σπειραματοσκλήρυνση.

Οι μηχανισμοί οι οποίοι ρυθμίζουν την πρόοδο της σπειραματονεφρίτιδας δεν είναι απολύτως κατανοητοί, αλλά υπάρχει αυξημένη μαρτυρία ότι οι αυξητικοί παράγοντες και οι κυτταροκίνες, όπως ο TNF-α (tumor necrosis factor-α) παίζουν κεντρικό ρόλο στην τροποποίηση της λειτουργίας του ενδιθηλίου, στην κυτταρική υπερδιήθηση, κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στην παραγωγή της εξωκυττάριας ουσίας<sup>1,2</sup>.

Ο TNF-α (tumor necrosis factor-α) είναι σημαντική φλεγμονογόνος κυτταροκίνη, μεσολαβητής στην απάντηση του οργανισμού σε οξεία φλεγμονή από gram-αρνητικά βακτήρια και άλλα μι-

κρόβια και είναι υπεύθυνη για πολλές από τις συστηματικές επιπλοκές της έντονης φλεγμονής. Παραγέται από πολλούς τύπους κυττάρων, περιλαμβάνοντας τα μονοκύτταρα/μακροφάγα και τα νεφρικά μεσαγγειακά και επιθηλιακά κύτταρα<sup>3,4</sup>. Τα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα έχουν την ικανότητα να παράγουν TNF-α *in vitro*<sup>5</sup>, όπως επίσης και τα μακροαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα<sup>6</sup>, αλλά παραγωγή TNF από σπειραματικά ενδοθηλιακά κύτταρα δεν έχει αναφερθεί (Πίν. 1).

*In vitro* και *in vivo* μελέτες εχουν αποδείξει ότι ο TNF-α παραγέται τοπικά, μέσα στα φλεγμαίνοντα σπειράματα από μεσαγγειακά και επιθηλιακά κύτταρα, όπως επίσης και από μονοκύτταρα/μακροφάγα τα οποία εχουν διηθήσει την περιοχή της βλάβης<sup>7</sup>. Τα διηθημένα μακροφάγα έχουν θεωρηθεί ότι είναι η κύρια πηγή του TNF-α σε σπειράματα με κυτταρικές μήνες<sup>8</sup>. Συστηματική χορήγηση TNF-α προκαλεί επιδείνωση του βαθμού της σπειραματικής βλάβης και σπειραματική

#### **Πίνακας 1. Κύτταρα παραγωγής του TNF-α**

1. Μονοκύτταρα/μακροφάγα
  2. Σπειραματικά επιθηλιακά
  3. Μεσαγγειακά κύτταρα
  4. Σωληναριακά επιθηλιακά *in vitro*
  5. Μακροαγγειακά ενδοθηλιακά

καταστροφή σε πειραματόζωα.

Μακροφάγα διεγερμένα με λιποπολυσακχαρίδη (LPS) παραγουν TNF-α και αυτή η σύνθεση αυξάνεται με τη δράση της IFN-γ (interferon-γ), η οποία παράγεται από τα T-κύτταρα και από τα κύτταρα φυσικούς φονείς (NK cells)<sup>3</sup>.

## ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΟΥ TNF-α

Τα βιολογικά αποτελέσματα του TNF-α ρυθμίζονται με τη σύνδεση σε ειδικούς υποδοχείς. Ο TNF-α συνδέεται σε δύο τύπους υποδοχέων: υποδοχέας τύπου 1 (μοριακού βάρους 55 kDa) και υποδοχέας τύπου 2 (μοριακού βάρους 75 kDa). Αμφότεροι οι υποδοχείς είναι αναγκαίοι και λειτουργούν συνεργικά για τον πολλαπλασιασμό και την ωριμότητα των κυττάρων, για την κυτταροτοξιότητα και αντιική δράση, αλλά ο υποδοχέας τύπου 1 είναι υπεύθυνος για την ενεργοποίηση του NF-κB (Nuclear factor-κB) και για τη ρύθμιση της απόπτωσης<sup>9,10</sup>. Με την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB ρυθμίζεται μέσω του TNF-α η παραγωγή της MCP-1, του ICAM-1 και άλλων μορίων.

Ευδιάλυτες μιωρφές των δύο υποδοχέων του TNF-α εχουν ανακαλυφθεί στον ορό και σε άλλα βιολογικά υγρά από ασθενείς με οξεία βακτηριακή σήψη και χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, όπως ζευματοειδής αρθρίτιδα και συστηματικός ερυθροματώδης λύκος<sup>3,9</sup>.

## **TNF-α ΚΑΙ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ**

Η κύρια φυσιολογική λειτουργία του TNF-α είναι να διεγείρει την συσσώρευση των ουδετεροφιλών και μονοκυττάρων στις θέσεις της φλεγμονής και να ενεργοποιεί αυτά τα κύτταρα με σκοπό την εξουδετέρωση του βλαπτικού παράγοντα. Συγκεκριμένα, ο TNF-α διεγείρει τα μακροφάγα και ενδιθηλιακά κύτταρα να εκκρίνουν χυμοκίνες, οι οποίες αυξάνουν τη συγγένεια των σελεκτινών και ιντεγκρινών με τα συνδετικά τους μόρια, με αποτέλεσμα τη χημειοταξία και την κυτταρική συσσώρευση. Ο TNF-α εισάγει την έκφραση των μορίων του μεζονός συστήματος ιστοσυμβατότητας ταξιδιώτων

I και II και των ενδοθηλιακών μορίων προσκόλησης (ICAM-1).

Ειδικότερα, η E-selectin εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα μετά από ενεργοποίηση με TNF-α και άλλες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Παίζει σπουδαίο ρόλο στη συσσώρευση των Τ-λεμφοκυττάρων και μακροφάγων στις φλεγμονώδεις αλλοιώσεις<sup>11</sup>. Πειραματική μελέτη εχει δεξει μείωση της εκφρασης της E-selectin και της συσσώρευσης των κυττάρων αυτών σε απουσία του TNF-α<sup>12</sup>.

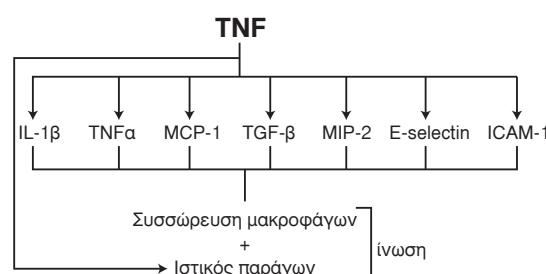
Επιπλέον, ο TNF-α διεγίρει την εκκριση αλλων προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, χυμοκινών και αυξητικών παραγόντων, περιλαμβάνοντας την interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), macrophage migration inhibitory protein-2 (MIP-2) αλλά και την εκκριση του εαυτού του<sup>9</sup> (Εικ. 1).

Με τη δραστηριότητα αυτών των μορίων και ιδιαιτέρως της MCP-1, ο TNF-α διευκολύνει την μετανάστευση των μονοκυττάρων/μακροφάγων και την διήθησή τους στο φλεγμαίνον σπείραμα<sup>13</sup>.

Επομένως, η συσσώρευση των λευκοκούτταρων στις θέσεις της φλεγμονής πραγματοποιείται με την εκφραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα μορίων προσκόλλησης, τα οποία καθιστούν την ενδοθηλιακή επιφάνεια προσκολλητική αρχικά για ουδετερόφιλα και δευτερευόντως για μονοκύτταρα/μακροφάγα και λεμφοκύτταρα. Το τελικό αποτέλεσμα της δράσης του TNF-α είναι η συσσώρευση και η ενεργοποίηση των μακροφάγων στις θέσεις της φλεγμονής<sup>3,12,14</sup>.

Επιπροσθέτως, ο TNF-α προκαλεί απόπτωση σε μερικούς τύπους κυττάρων κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, αλλά η σημασία αυτής της απάντησης δεν είναι γνωστή<sup>3</sup> (Πίν. 2).

Άλλη σημαντική δράση του TNF-α σε σχέση με την ανάπτυξη της σπειροαματονεφρίτιδας είναι η



**Εικ. 1.** Δράση του TNF-α: διέγερση ποικιλίας μορίων τα οποία προκαλούν συσσώμετρη μακροφάγων και ίνωση.

**Πίνακας 2. Αποτελέσματα της δράσης του TNF-α**

1. Εκφραση των μορίων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας τάξης I και II
2. Διέγερση σελεκτινών, ιντεγκρινών (E-selectin)
3. Διέγερση μορίων προσκόλλησης (ICAM-1)
4. Διέγερση κυτταροκινών (IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , TNF-α)
5. Διέγερση χυμοκινών (MCP-1, MIP-2)
6. Συσσώρευση μακροφάγων
7. Ενεργοποίηση μακροφάγων
8. Εισαγωγή απόπτωσης
9. Παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου
10. Διέγερση ιστικού παράγοντα
11. Εναπόθεση ινικής
12. Διέγερση πολ/σιασμού μεσαγγειακών κυττάρων

διέγερση παραγωγής ενεργών μεταβολιτών οξυγόνου και η εισαγωγή της εκφρασης του ιστικού παράγοντα (tissue factor). Η εναπόθεση ινικής, ιδιαίτερως στην ταχέως εξελισσόμενη σπειραματοεφρίτιδα, αρχίζει από τοπική διέγερση του ιστικού παράγοντα και εξαρτάται από τη σπειραματική διήθηση μακροφάγων<sup>15</sup>. Ο ιστικός παράγοντας εκφράζεται από σπειραματικά μακροφάγα και η εκφρασή του στα σπειραματικά επιθηλιακά κύτταρα, μεσαγγειακά και ενδοθηλιακά κύτταρα προκαλείται από τον TNF-α<sup>16</sup>. Επομένως, ο TNF-α μπορεί να αυξάνει την σπειραματική εναπόθεση ινικής με δύο μηχανισμούς, δια μέσου του ρόλου του στη διευκόλυνση της συσσώρευσης μακροφάγων και αφ' ετέρου διεγείροντας την παραγωγή του ιστικού παράγοντα.

Οι ενεργείς ωρίες οξυγόνου, όπως επίσης η IFN-γ και η IL-1 διεγείρουν την έκφραση του μορίου προσκόλλησης ICAM-1, που προκαλείται από τον TNF-α στα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα, στα μεσαγγειακά και στα σπειραματικά επιθηλιακά κύτταρα<sup>17</sup>. Ωστόσο, η απουσία του TNF-α δεν επηρεάζει τη διέγερση του ICAM-1 και αυτό, σε συμφωνία με την παρατήρηση ότι η κυτταρική διήθηση του διαμέσου χώρου δεν επειρεάσθηκε από την άπουσία του TNF-α, μπορεί να στηρίξει την αποψή ότι η φλεγμονώδης διάμεση κυτταρική διήθηση εξαρτάται από άλλα μονοπάτια διαφορετικά από αυτά πού συμμετέχουν στη σπειραματική διήθηση.

Επίσης, η E-selectin που διεγείρεται από τον TNF-α, φαίνεται να παίζει περισσότερο ρόλο για τη σπειραματική συσσώρευση λευκοκυττάρων, παρά τη διήθηση του διαμέσου χώρου<sup>17</sup>.

Επιπροσθέτως, οι ενεργείς ωρίες οξυγόνου διεγείρουν την παραγωγή της MCP-1 από τα μεσαγγειακά κύτταρα, η οποία επίσης προκαλεί συσ-

σώρευση μακροφάγων στις θέσεις της φλεγμονής<sup>18</sup>.

Ο ρόλος του TNF-α στην παθογένεση της τοπικής φλεγμονής του σπειραματος συσχετίζεται σημαντικά με τη ρύθμιση των βιολογικών δραστηριοτήτων των αυτοχθόνων (intrinsic) μεσαγγειακών κυττάρων. Νεότερες μελέτες αναφέρουν ότι επιπλέον δράση του TNF-α είναι να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των μεσαγγειακών κυττάρων<sup>19</sup>, αλλά προηγούμενες μελέτες παρουσίασαν αντικρουόμενα αποτελέσματα<sup>20</sup>. Σύμφωνα με αυτές, εξωγενής TNF-α έχει δεῖξει να διεγείρει την παραγωγή της προσταγλανδίνης  $E_2$  (PGE<sub>2</sub>) από τα μεσαγγειακά κύτταρα και η PGE<sub>2</sub> είναι γνωστό ότι μειώνει την ενσωμάτωση της θυμιδίνης στα μεσαγγειακά κύτταρα. Συνεπώς, η PGE<sub>2</sub> μειώνει τον πολλαπλασιασμό των μεσαγγειακών κυττάρων και από την άλλη πλευρά αναστέλλει την δράση του TNF-α. Άλλοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι υψηλές φαρμακολογικές συγκεντρώσεις του TNF-α (από 100-500 ng/ml) διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των μεσαγγειακών κυττάρων<sup>21</sup>. Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα ίσως σχετίζονται με τις διαφορετικές σπειραματικές συνθήκες των μελετών<sup>20</sup>.

Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι μονοκύτταρα/μακροφάγα όχι μόνο μετά τη διέγερση τους, αλλά και μη διεγερμένα με LPS, είναι δυνατόν να εκφράσουν παραγωγή της διαμεμβρανικής μορφής του TNF-α, η οποία είναι ικανή να προκαλέσει προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) στα ενδοθηλιακά κύτταρα και να διευκολύνει την εισροή των ανοσολογικών κυττάρων στις θέσεις της φλεγμονής.

Αυτό θα μπορούσε να είναι ενας μηχανισμός σχετικός με τα πως τα μονοκύτταρα συνεισφέρουν στην πρώιμη φλεγμονώδη διαδικασία και συνεπώς, πως θα μπορούσε να υπάρξει μια πρώιμη προφυλακτική ή θεραπευτική παρέμβαση σε σχέση με την φλεγμονογόνο δράση του TNF-α<sup>22</sup>.

### ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ

Υπάρχει αυξημένη μαρτυρία ότι ο TNF-α είναι υπεύθυνος, μαζί με την IL-1 $\beta$  για τις περισσότερες οξείες φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Ωστόσο, σπειραματικές μελέτες έχουν δεῖξει ακόμη ότι ο TNF-α περιλαμβάνεται και στις χρόνιες φάσεις πολλών αυτοάνοσων νόσων, όπως αρθρίτιδας, εγκεφαλομυελίτιδας και σαχχαρώδης διαβήτης<sup>3</sup>. Αναστολή του TNF-α φαίνεται να είναι ικανή να τροποποιήσει τις αυτοάνοσες παθήσεις, ακόμη και όταν αυτές έχουν εγκατασταθεί.

Επιπλέον, κλινικές μελέτες σε ανθρώπους με ρευματοειδή αρθρίτιδα και νόσο του Crohn έχουν δείξει ότι, αποκλείοντας τον TNF-α με μονοκλωνικά αντισώματα ή με τον ευδιάλυτο υποδοχέα τύπου 2, υπήρχαν ωφέλιμα αποτελέσματα<sup>23</sup>. Ο ευδιάλυτος υποδοχέας δρά ανταγωνιστικά στο ενεργό μόριο του TNF-α, καθότι συνδέεται με αυτό και το απενεργοποιεί.

Αυτά τα αποτελέσματα ίσως ρυθμίζονται ευθέως δια μέσου αναστολής του ίδιου του TNF-α, ή δια μέσου αναστολής της ικανότητάς του να διεγίρει την σύνθεση και αποβολή των άλλων ισχυρών μεσολαβητών. Πάντως, τα αντι-TNF-α φάρμακα φαίνεται ότι μειώνουν τα συμπτώματα της φλεγμονής περόπου σε ποσοστό 70% των ασθενών.

Εχει βρεθεί ότι θεραπεία με τον ευδιάλυτο τύπο 1 υποδοχέα του TNF-α συσχετίσθηκε με μείωση της σπειραματικής και συστηματικής παραγωγής της IL-1β.

Επίσης, αποκλείοντας τον TNF-α με τη χορήγηση του ευδιάλυτου αυτού τύπου 1 υποδοχέα του, μειώθηκε η εκφραση σημαντικών χυμοκινών, όπως της MCP-1 και της MIP-2 και μειώθηκε η κυτταρική υπερδιήθηση<sup>24</sup>. Εαν η μείωση στη σπειραματική κυτταρική διήθηση οφείλεται ευθέως στον αποκλεισμό του TNF-α, η είναι δευτεροπαθής λόγω των αποτελεσμάτων επί της σπειραματικής φλεγμονής, δεν είναι ακόμη ξεκαθαρισμένο.

Επιπροσθέτως, η αναλογία των ενεργοποιημένων μακροφάγων ήταν μικρότερη στα θεραπευμένα πειραματόζωα. Αυτό υποστηρίζει ότι αποκλεισμός του TNF-α ίσως δρά επιπλέον εμποδίζοντας την ενεργοποίηση των μακροφάγων, τα οποία είναι γνωστό ότι είναι σημαντικά στην πρόσδοιο ιδίως της ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας.

Πάντως, πειραματικές μελέτες σχετικές και με άλλες φλεγμονώδεις νόσους, πλήν της έντονης σπειραματονεφρίτιδας, όπως και ταυτόχρονες κλινικές μελέτες εχουν δείξει ότι εξουδετέρωση του ενδογενούς TNF-α μπορεί να ελέγχει την πρόσδοιο της νόσου και να μειώσει την παραγωγή άλλων προφλεγμονώδων κυτταροκινών. Επομένως, αποκλεισμός του TNF-α είναι θεραπευτική προσέγγιση εναντί της ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας σε ανθρώπους<sup>1</sup>.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από την χοήση αντι-TNF-α ουσιών αναφέρονται ότι είναι η κεφαλαλγία, γριπώδης συνδρομή, βήχας, λοιμώξεις του ανωτέρου αναπνευστικού. Επίσης δερματικές αλλοιώσεις στις θέσεις της ενδοφλέ-

βιας χορήγησης, χωρίς αυτές να είναι ιδιαίτερα σημαντικές. Περιστασιακά, έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις, φυματίωση ή και επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν αναφορές για μακροπρόθεσμες και απώτερες ανεπιθύμητες ενέργειες των ουσιών αυτών.

## ABSTRACT

*Raikou V, Muneum A, Pusey C. Role of TNF-α in glomerulonephritis. Hell Iatr 2007; 73: 108-112.*

There is increasing evidence that cytokines and other growth factors, such as TNF-α (tumor necrosis factor-α), play a central role in the pathogenesis of glomerulonephritis. TNF-α (tumor necrosis factor-α) is a potent pro-inflammatory cytokine which is responsible for many systemic complications in severe infection. It is produced by many cell types including monocytes/macrophages and renal mesangial and epithelial cells. The principal physiologic function of TNF-α is to stimulate the recruitment of neutrophils and monocytes to sites of infection and to activate these cells in order to eradicate the factor causing injury. In addition, TNF-α stimulates the release of other pro-inflammatory cytokines, chemokines and growth factors and the induction of tissue factor expression, as well. The biological effects of TNF-α are mediated by binding to specific receptors, which are widely distributed. Inhibition of TNF-α appears to be able to modulate autoimmune diseases, even when they are established. Blockade of TNF-α is an approach to the treatment of severe glomerulonephritis in humans.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Karkar AM, Smith J, Pusey CD. Prevention and treatment of experimental crescentic glomerulonephritis by blocking tumor necrosis factor-a. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 518-24.
2. Lan HY. Therapeutic effects of cytokine blockade in glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 7-9.
3. Abbas AK, Lichtman AH. Cytokines. Cellular and Molecular Immunology. 5th ed. Philadelphia: Saunders 2003: 244-74.
4. Nakamura A, Johns EJ, Imaizumi A, Niimi R, Yanagawa Y, Kohsaka T. Role of angiotensin II-induced cAMP in mesangial TNF-alpha production. Cytokine, 2002, 19: 47-51.
5. Furuichi K, Wada T, Yokoyama H, Kobayashi KI. Role of cytokines and chemokines in renal ischemia-reperfusion injury. Drug News Perspect, 2002, 15(8): 477-82.
6. Albaugh G, Kann B, Strande L, Vemulapalli P, Hewitt C,

- Alexander JB.* Nicotine induces endothelial TNF-alpha expression, which mediates growth retardation in vitro. *J Surg Res* 2001, 99: 381-4.
7. *Kriz W, LeHir M.* Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Int* 2005, 67: 404-19.
  8. *Eardley KS, Cockwell P.* Macrophages and progressive tubulointerstitial disease. *Kidney Int* 2005, 68: 437-55.
  9. *Charo IF, Ransohoff RM.* The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*, 2006, 354 (6): 610-21.
  10. *Chung EY, Kim SJ, Ma XJ.* Regulation of cytokine production during phagocytosis of apoptotic cells. *Cell Res* 2006, 16(2): 154-61.
  11. *Issekutz AC, Issekutz TB.* The role of E-selectin, P-selectin, and very late activation antigen-4 in T lymphocyte migration to dermal inflammation. *J Immunol* 2002, 168: 1934-9.
  12. *Jennifer R. Timoshanko, Jonathon D, et al.* Tipping: Intrinsic renal cells are the major source of Tumor Necrosis Factor contributing to renal injury in murine crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14: 1785-93.
  13. *Peter G. Tipping, Jennifer Timoshanko:* Contributions of intrinsic renal cells to crescentic glomerulonephritis. *Nephron Exp Nephrol* 2005, 101: 173-8.
  14. *Kim AZ, Weber SC, Christian Weber Chg.* Combined modulation of the mesangial machinery for monocyte recruitment by inhibition of NF-κB. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001, 281: C1881-8.
  15. *Uchiba M, Okajima K.* Endothelial cells and coagulation abnormalities. *Rinsho Byori* 2000, 48(4): 308-13.
  16. *Friedl J, Puhlmann M, Bartlett DL, et al.* Induction of permeability across endothelial cell monolayers by tumor necrosis factor (TNF) occurs via a tissue factor-dependent mechanism: Relationship between the procoagulant and permeability effects of TNF. *Blood* 2002, 100: 1334-9.
  17. *Moon KC, Park SY, Kim HW, Hong HK, Lee HS.* Expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in human crescentic glomerulonephritis. *Histopathology* 2002, 41: 158-65.
  18. *Pai R, Ha H, Kirschenbaum MA, Kamanna VS.* Role of tumor necrosis factor-a on mesangial cell MCP-1 expression and monocyte migration: mechanisms mediated by signal transduction. *J Am Soc Nephrol* 1996, 7(6): 914-23.
  19. *Wu SH, Lu C, Dong L, Zhou GP, He ZG, Chen ZQ.* Lipoxin A4 inhibits TNF-alpha-induced production of interleukins and proliferation of rat mesangial cells. *Kidney Int* 2005, 68(1): 35-46.
  20. *Benador NM, Grau GE, Ruef Ch, Girardin EP.* Endogenous TNF-a modulates the proliferation of rat mesangial cells and their prostaglandin E2 synthesis. *Microvasc Res* 1995, 50: 154-61.
  21. *Abbott F, Ryan JJ, Cesca M, Matsusima K, Sarra CE, Rees AJ.* Interleukin-1 beta stimulates human mesangial cellsto synthesize and release interleukin-6 and -8. *Kidney Int* 1991, 40: 597-605.
  22. *Eissner, Lindner, Konur, Kreutz, Andreesen, Holler.* Naïve monocytes can trigger transendothelial migration of peripheral blood cells through the induction of endothelial Tumor Necrosis Factor-a. *Scand J Immunol* 2000, 51: 251.
  23. *Moreland LW, Margolies G, Heck LW, et al.* Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein:toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996, 23: 1849-55.
  24. *Tam FWK, Karkar AM, Smith J, et al.* Differential expression of macrophage inflammatory protein-2 and monocyte chemoattractant protein-1 in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 1996, 49: 715-21.

*Αλληλογραφία:*

B. Ράικου  
Χρυσοστόμου Σμύρνης 32  
161 21 Κασαριανή  
Αθήνα

*Corresponding author:*

V. Raikou  
32, Chrisostomou Smirnis Str.  
161 21 Kesariani  
Athens  
Greece

## Χρόνια μυελογενής λευχαιμία: από το εργαστήριο στην κλινική πράξη

Μαρία Παπαϊωάννου

Αιματολογικό Τμήμα, Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ) αποτελεί κλωνικό μυελούπερπλαστικό νόσημα και προκύπτει από τη νεοπλασματική μεταμόρφωση του αιμοποιητικού στελεχιαίου κυττάρου. Τη ΧΜΛ χαρακτηρίζει σε γενετικό επίπεδο η παρουσία του χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια, αποτέλεσμα της αμοιβαίας μετάθεσης μεταξύ των μακρών σκελών των χρωμοσωμάτων 9 και 22, t(9;22)(q34;q11). Τα τελευταία 40 χρόνια, από την αποκάλυψη του χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια μέχρι σήμερα, έχουν σημειωθεί σημαντικές αλλαγές όσον αφορά στην κλινική

πορεία, την πρόγνωση και τη θεραπεία των ασθενών με ΧΜΛ. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΧΜΛ αρχικά με Ιντερφερόνη-α και Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων και πολύ πρόσφατα με imatinib mesylate (Glivec®), έχει αλλάξει τη φυσική ιστορία της νόσου. Το παρόν άρθρο αποτελεί μια σύντομη ιστορική αναδρομή στα σημαντικότερα βήματα της ερευνητικής πορείας για την αποσαφήνιση της παθογένειας της ΧΜΛ και στις παράλληλες εξελίξεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου.

Ελλην Ιατρ 2007, 73: 113 - 119.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ), αποτελεί κλωνικό νόσημα του στελεχιαίου αιμοποιητικού κυττάρου<sup>1</sup> και ανήκει στην ομάδα των μυελούπερπλαστικών νοσημάτων. Απαντά με συχνότητα 1-1,5 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 50 έτη, αν και είναι νόσος όλων των ηλικιών, ενώ 20-30% των ασθενών είναι >60 ετών<sup>2</sup>.

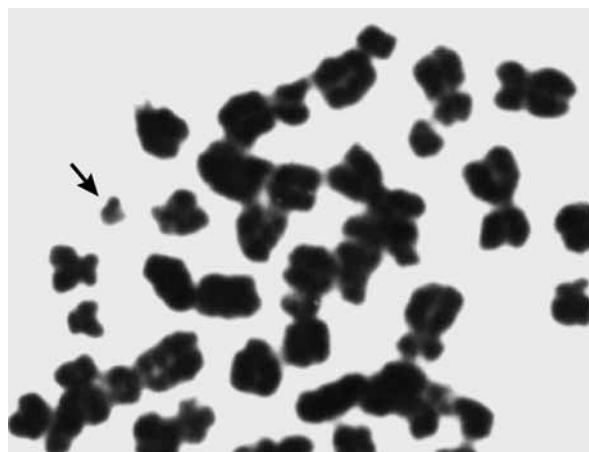
Η χαρακτηριστική γενετική βλάβη της ΧΜΛ είναι η διαμετάθεση t(9;22) (q34;q11), που αποκαλύφθηκε αρχικά σαν ένα παθολογικό μικρό χρωμόσωμα, το «χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια». Κλινικά, η πορεία της νόσου ακολουθεί τρείς φάσεις: α) την **χρόνια φάση** που χαρακτηρίζεται από υπερόπλασία της μυελικής σειράς με λευκοκοντάρωση, παρουσία πρόδρομων μορφών της κοκκιοκυτταρικής σειράς στο αίμα και μέση διάρκεια 4-5 έτη, β) την **επιταχυνόμενη φάση** που χαρακτηρίζεται από σημεία εξέλιξης της νόσου όπως αύξηση του αριθμού των βλαστικών κυττάρων, αύξηση των βασεοφιλών κυττά-

ρων, εμφάνιση νέων χρωμοσωμάτων βλαβών και μέση διάρκεια 6-18 μήνες και γ) τη **βλαστική φάση** που χαρακτηρίζεται από διακοπή της διαφοροποίησης και ανάπτυξη άωρων - βλαστικών κυττάρων μυελικής ή λεμφικής σειράς και μέση διάρκεια 3-6 μήνες<sup>3</sup>.

### Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΧΜΛ ΣΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

Η ΧΜΛ χαρακτηρίστηκε για πρώτη φορά σαν «λευχαιμία» το 1845 από τον Virchow, όταν διαπίστωσε τη νεοπλασματική φύση του «πυώδους αιματος», (“weisses Blut”), σε ασθενείς που αργότερα φάνηκε ότι πάσχουν από ΧΜΛ<sup>4,5</sup>. Η προέλευση της από τον μυελό των οστών διαπιστώθηκε είκοσι χρόνια αργότερα από τον Neuman<sup>6</sup>. Σχεδόν έναν αιώνα αργότερα, το 1960, ο Peter Nowell νεαρός τότε γιατρός στο τμήμα Παθολογικής ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου της Pennsylvania, ανέπτυσσε και μελετούσε *in vitro* λευχαιμικές κυτταρικές καλλιέργειες, τις οποίες

χορηγούσε, ως υλικό, στον τελειόφοιτο φοιτητή David Hungerford για την εκπόνηση της διδακτορικής του διατριβής, σχετικά με τα ανθρώπινα χρωμοσώματα. Η συνεργασία αυτή οδήγησε στην αποκάλυψη ενός παθολογικού «μικρού» χρωμοσώματος που χαρακτηρίζει αποκλειστικά τα κύτταρα ασθενών με XML (Εικ. 1).



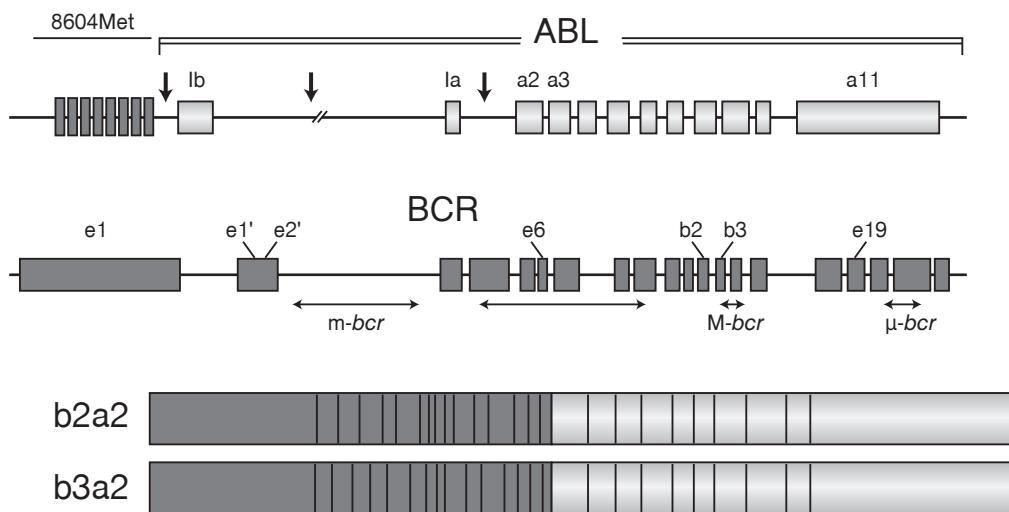
Εικ. 1. Μετάφαση σε κύτταρα XML, στην οποία περιγράφεται για πρώτη φορά το μικρό παθολογικό χρωμοσώμα (βέλος) (Science 1960, 132: 1497, Abstr).

Η παρατήρηση αυτή ενθάρρυνε την υπόθεση της συσχέτισης της χρωμοσωματικής αυτής ανωμαλίας, ορατής στο μικροσκόπιο, με την παθογένεια της XML.<sup>7</sup> Το εύρημα επιβεβαιώθηκε και σε άλλα εργαστήρια<sup>8</sup>, ώστε το 1960 στο 1<sup>o</sup> Διεθνές Συνέδριο Ονοματολογίας Χρωμοσωμάτων, αποφασίστηκε τα παθολογικά χρωμοσώματα που σχετίζονται με νεοπλασματικά νοσήματα να αποκαλούνται με το όνομα της πόλης στην οποία ανακαλύφθηκαν. Ετσι, προέκυψε το όνομα Χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια (“Philadelphia chromosome”). Στις αρχές της δεκαετίας του '70 αναπτύχθηκε η τεχνική του “G banding”, η οποία επιτρέπει την ταυτοποίηση ενός εκάστου των χρωμοσωμάτων αλλά και ανωμαλίες μικρών τμημάτων τους. Με την εφαρμογή της τεχνικής αυτής, το 1973, η Janet Rowley στο Πανεπιστήμιο του Σικάγο έδειξε ότι το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια αντιστοιχεί σε ένα μικρό χρωμόσωμα 22, που προκύπτει από την ανισότιμη αμοιβαία μεταθέση μεταξύ των τελικών τμημάτων των μακρών σκελών των χρωμοσωμάτων 9 και 22<sup>9</sup> (Εικ. 2).

Χρειάστηκε μία δεκαετία, παράλληλα με την ανάπτυξη νέων τεχνικών μοριακής γενετικής, για να αποσαφηνιστεί η ακριβής μοριακή δομή της



Εικ. 2. “G banding” καρυοτύπος με διαμετάθεση (9, 22), που δημιουργεί το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια (ένα μικρό χρωμόσωμα 22)<sup>9</sup>.



**Σχ. 3.** Σχηματική παράσταση των γονιδίων *ABL* και *BCR* και τα σημεία θραύσης για τη δημιουργία του χιμαιρικού γονιδίου *BCR-ABL* (δύο τύποι *b2a2* και *b3a2*, στη *XMA*, που κωδικοποιούν την πρωτεΐνη p210)<sup>11</sup>.

διαμετάθεσης (9;22). Οι Groffen και συν.<sup>10</sup> το 1984, ανακοίνωσαν ότι η διαμετάθεση (9;22) οδηγεί στην αποκοπή ενός τμήματος του γνωστού τότε γονιδίου *ABL*, που εδράζεται στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 9 και σύντηξή του με τμήμα ενός άγνωστου μέχρι τότε γονιδίου, του *BCR*, που εδράζεται στο χρωμόσωμα 22 (Εικ. 3).

Το γονίδιο *ABL* κωδικοποιεί μία κινάση της τυροσίνης, ενώ το χιμαιρικό γονίδιο *BCR-ABL* που προκύπτει από τη διαμετάθεση (9;22) (q34; q11), κωδικοποιεί τη χιμαιρική πρωτεΐνη *BCR-ABL* η p210, με μοριακό βάρος 210kd. Στη δεκαετία του '90 πολλά εργαστήρια, ταυτόχρονα, μελετούσαν τις λειτουργικές ιδιότητες της χιμαιρικής πρωτεΐνης *BCR-ABL*, p210, με αποτέλεσμα να αποκαλυφθεί ένα ευρύ φάσμα δράσεων της. Φάνηκε λοιπόν ότι, η πρωτεΐνη p210 έχει δραστηριότητα σταθερά ενεργοποιημένης κινάσης της τυροσίνης, που ευνοεί τον πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη των κυττάρων της μυελικής σειράς<sup>12</sup>.

Επιπλέον, φάνηκε ότι επηρεάζει την αιμοποίηση μέσω πολλαπλών οδών, ενώ έχει και αντι-αποπτωτική δράση μέσω της αντι-αποπτωτικής πρωτεΐνης *BCL-2*, ευνοώντας έτσι την εξάπλωση και επιβίωση του κλωνικού πληθυσμού που φέρει το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια<sup>12</sup>. Τέλος, υπάρχουν δεδομένα που συνηγορούν για τη δράση της *BCR-ABL* πρωτεΐνης σε μόρια προοικόλησης, όπως η β1-ιντεγρίνη, επηρεάζοντας τη σχέση των Φιλαδέλφεια θετικών κυττάρων με τα κύτταρα του στρώματος<sup>12</sup>. Οι Daley και συν.<sup>13</sup> δημοσίευσαν το 1990 στο *Science*, την εμφάνιση *XMA* σε ποντίκια

που διαμολύνθηκαν με το χιμαιρικό γονίδιο *BCR-ABL* (p210). Αυτή η αποκάλυψη της παθογενετικής συσχέτισης της *BCR-ABL*(p210) πρωτεΐνης με την *XMA*, κινητοποίησε την έρευνα προς αναζήτηση στοχευμένης θεραπείας, δηλαδή φαρμάκων-ειδικών έναντι της *BCR-ABL* πρωτεΐνης. Το *imatinib mesylate* αποτελεί τον πρώτο ειδικό αναστολέα κινασών τυροσίνης που εφαρμόστηκε θεραπευτικά.

### Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ *XMA* ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Η πρόοδος στη θεραπευτική αντιμετώπιση της *XMA*, ιδιαίτερα τα τελευταία 40 χρόνια, αντανακλά σε μεγάλο βαθμό τις εξελίξεις στην αποκάλυψη της μοριακής παθογένειας της νόσου. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της *XMA*, τα πρώτα χρόνια της αναγνώρισής της, αλλά και για έναν αιώνα περιόπου, ήταν καθαρά παρηγορική. Περιελάμβανε ακτινοβόληση του σπληνός και φάρμακα, που στόχευαν στον περιορισμό του αριθμού των λευκών και στην ανακούφιση από τα συμπτώματα. Το 1865 το πρώτο φάρμακο που φάνηκε δραστικό στην *XMA* ήταν το αρσενικό. Η πρώτη αναφορά ήταν Γερμανική<sup>14</sup> και επιβεβαιώθηκε από Αμερικανούς συγγραφείς το 1878<sup>15</sup>. Βασική θεραπεία για τρείς δεκαετίες αποτέλεσε η *βουνουλφάνη* (*busulfan*), ενώ τη δεκαετία 1950-1960 άρχισε η εφαρμογή της *υδροξυουρίας*, αλλά και συνδυασμένη χημειοθεραπεία. Ωστόσο, με τις εν λόγω θεραπείες, στην πλειονότητα των ασθενών επιτυγχάνεται μόνο αιματολογική ύφεση της νόσου, δηλ. αποκατάσταση των

αιματολογικών παραμέτρων στο αίμα, ενώ η φυσική εξέλιξη της νόσου σε βλαστική κρίση, ανατρέπεται πολύ σπάνια.

Στη δεκαετία του '70, με την εφαρμογή της **αλλογενούς μεταμόσχευσης αιματοιητικών κυττάρων** στη θεραπευτική αιματολογικών κακοηθειών, τέθηκε για πρώτη φορά σαν θεραπευτικός στόχος, η ίαση<sup>16</sup>. Αν και η πιθανότητα επιτυχούς αλλογενούς μεταμόσχευσης φάνηκε από το 1950, χρειάστηκαν πολλές δεκαετίες μέχρι να ελεγχθεί ικανοποιητικά η αντίδραση του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (Graft versus Host Disease- GvHD), ώστε η μεταμόσχευση, να αποτελέσει εφαρμόσιμη θεραπευτική επιλογή, σε ασθενείς με ΧΜΛ και άλλες μορφές λευχαιμίας. Στη δεκαετία του '90 η μεταμόσχευση μιαελού στη ΧΜΛ παρουσίασε σημαντικές εξελίξεις. Παραμένει, ωστόσο, επιθετική θεραπευτική προσέγγιση, με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας<sup>17</sup>, ώστε, παρά τη δυνητικά υποσχόμενη ίαση, ο αριθμός των μεταμόσχευσεων να έχει μειωθεί σημαντικά την τελευταία πενταετία, μετά την είσοδο του imatinib mesylate στη θεραπευτική της ΧΜΛ<sup>18</sup>.

Η δεκαετία του '80 χαρακτηρίστηκε από την εφαρμογή της **ιντερφερόνης-α (INΦ-α)** στη θεραπευτική της ΧΜΛ, μόνη η σε συνδυασμό με συμβατική χημειοθεραπεία και φάνηκε να βελτιώνει τόσο την κλινική πορεία όσο και την επιβίωση των ασθενών με ΧΜΛ. Με την INΦ-α επιτυγχάνεται, στην πλειονότητα των ασθενών, αιματολογική ύφεση της νόσου ενώ σε μικρότερο ποσοστό ασθενών μπορεί να επιτευχθεί και κυτταρογενετική ύφεση, δηλ. μείωση ή/και εξάλειψη των «Φιλαδέλφεια θετικών» κυττάρων στο μυελό. Επιπλέον, με την ιντερφερόνη-α σε συνδυασμό με υδροξυουρία ή χαμηλές δόσεις αραστίνης, μπορεί να επιτευχθεί παράταση της επιβίωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς που επιτυγχάνουν κυτταρογενετική ύφεση. Σε μετα-ανάλυση 1400 ασθενών με ΧΜΛ σε πρώιμη χρόνια φάση που τέθηκαν σε αγωγή με ιντερφερόνη, οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου σύμφωνα με το Hasford score<sup>19</sup>, είχαν επιβίωση 10 έτη σε ποσοστό 40%. Δυο μετα-αναλύσεις με 500 ασθενείς σε πλήρη κυτταρογενετική ύφεση μετα θεραπεία με INΦ-α έδειξαν 10ετή επιβίωση σε 65-80% των ασθενών, ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου (Hasford score)<sup>20,21</sup>. Η ιντερφερόνη-α παρατείνει την επιβίωση και σε υπερήλικες ασθενείς με ΧΜΛ, σε χαμηλώτερες δόσεις<sup>22</sup>. Οι παρενέργειες της ιντερφερόνης-α, αν και δεν είναι απειλητικές για τη ζωή, μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, γεγονός που ορισμέ-

νες φορές οδηγεί στην διακοπή της παρά την αποτελεσματικότητά της.

Η πεγκυλιωμένη μορφή της, με χορήγηση μια φορά την εβδομάδα, φαίνεται να είναι καλύτερα ανεκτή και περισσότερο αποτελεσματική από την συμβατική. Ωστόσο σχετικές τυχαιοποιημένες μελέτες διεκόπησαν πρώιμα, γεγονός που δεν επέτρεψε τη λήψη συμπερασμάτων<sup>23</sup>.

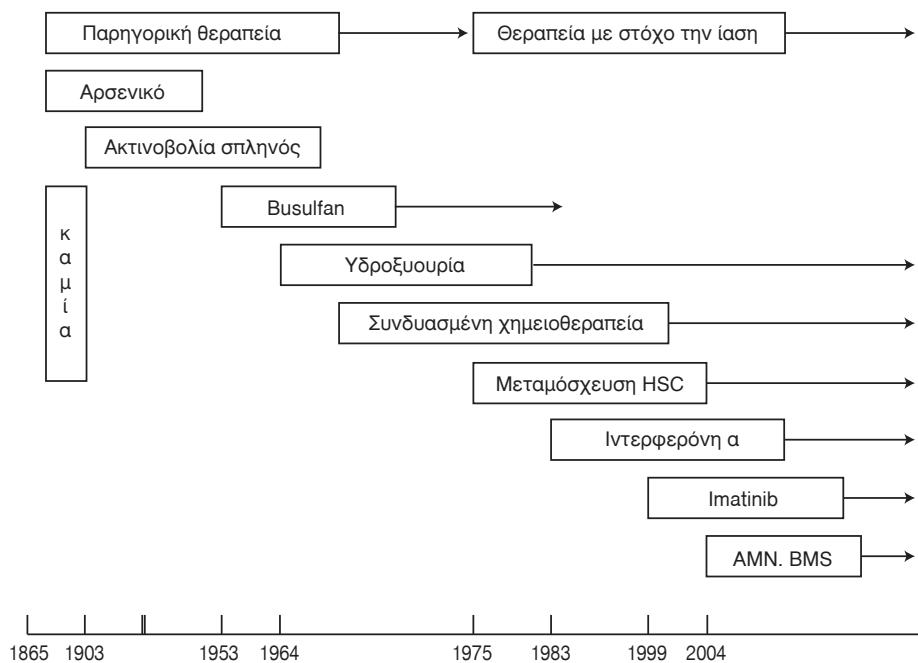
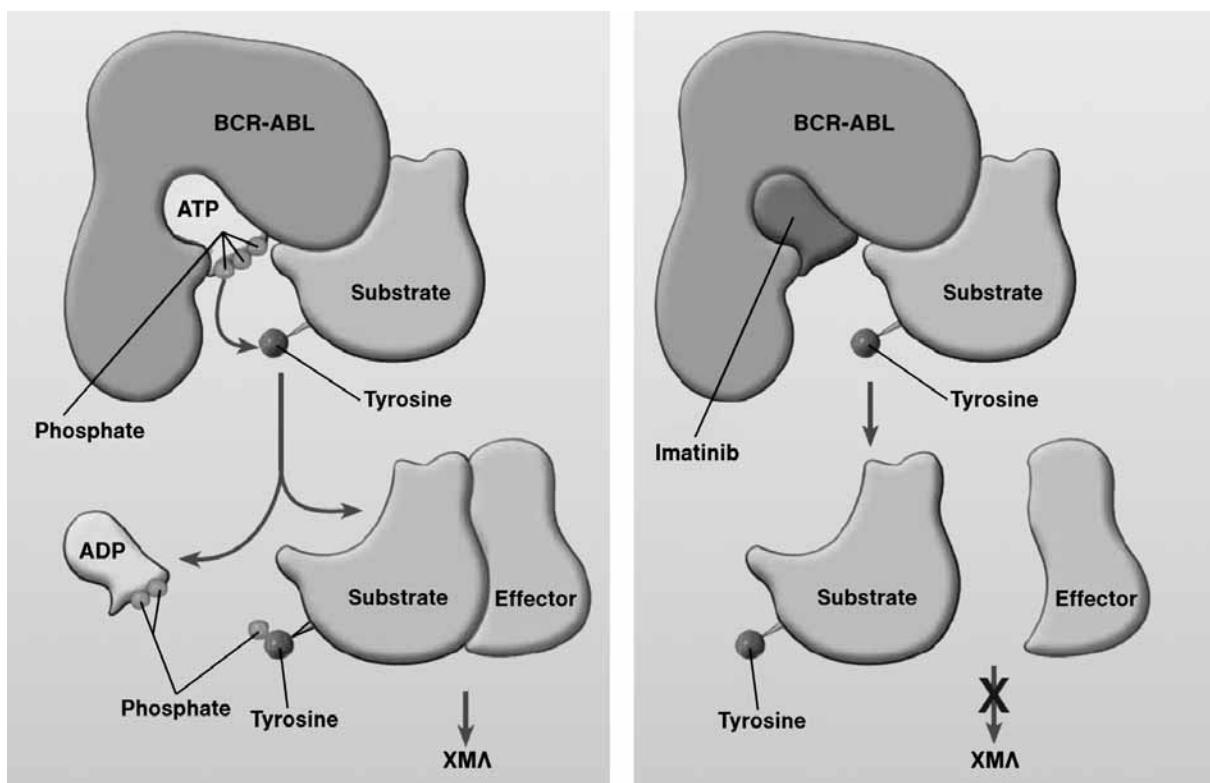
Το τέλος της δεκαετίας του '90 σφραγίστηκε με τον σχεδιασμό του **imatinib mesylate**, ενός εκλεκτικού αναστολέα της ABL τυροσινικής κινάσης, και την θεραπευτική εφαρμογή του στη ΧΜΛ. Τον Μάιο του 2001, το imatinib mesylate με τη μορφή κίτρινης κάψουλας και το εμπορικό όνομα Glivec ή Gleevec αποτέλεσε εξώφυλλο του περιοδικού Time, σαν «η μαγική σφαίρα (magic bullet) που θα θεραπεύσει τον καρκίνο». Ήταν πλέον γεγονός ότι το imatinib, οριοθέτησε την εποχή της στοχευμένης θεραπείας στα νεοπλασματικά νοσήματα. Το υψηλό ποσοστό πλήρους αιματολογικής αλλά και κυτταρογενετικής ύφεσης, σε συνδυασμό με τη χαμηλή τοξικότητα εδραίωσαν το imatinib σαν θεραπεία πρώτης γραμμής στην χρόνια φάση της ΧΜΛ. Επιπλέον, η δεύτερη γενεά των αναστολέων κινάσών και περισσότερο ισχυρών είναι υπό κλινική μελέτη. Στη εινόνα 4 περιγράφεται σχηματικά η ιστορία της θεραπευτικής της ΧΜΛ.

## Η ΕΠΟΧΗ ΤΗΣ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

### **Imatinib mesylate (Gleevec®, Glivec®)**

Η είσοδος του imatinib στη θεραπευτική της ΧΜΛ σηματοδοτεί μια μείζονα εξέλιξη στη θεραπεία της ΧΜΛ σχετικά με την αποτελεσματικότητα αλλά και την απουσία σοβαρών ανεπιθυμήτων ενεργειών. Ο μηχανισμός δράσης συνίσταται στη δέσμευση της θέσης σύνδεσης του ATP επι της BCR-ABL κινάσης της τυροσίνης, με υψηλή ειδικότητα και υψηλή συγγένεια<sup>23</sup> (Εικ. 5). Μετά την *in vitro* διαπίστωση της αναστολής των BCR-ABL θετικών κυτταρικών σειρών από το imatinib, το 1998 άρχισαν μελέτες φάσης II και το 1999 μελέτες φάσης III. Το imatinib έδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα, αλλά και αποδεκτή τοξικότητα σε ασθενείς με ΧΜΛ στους οποίους απέτυχε η INΦ-α<sup>25,26</sup>. Η αποτελεσματικότητα του imatinib φάνηκε τόσο στη χρόνια φάση της νόσου<sup>27</sup> όσο και στις επιταχυνόμενη<sup>28</sup> και βλαστική<sup>29</sup>.

Στην πρώτη μελέτη φάσης III, γνωστή και σαν IRIS, 1106 ασθενείς σε πρώιμη-χρόνια φάση ΧΜΛ χωρίς προηγούμενη θεραπεία, τυχαιοποιή-

Εικ. 4. Ιστορία της θεραπευτικής της XMA<sup>17</sup>.

Εικ. 5. Ο μηχανισμός δράσης του imatinib, σχηματικά.

Συνδέεται με την BCR-ABL πρωτεΐνη στη θέση σύνδεσης του ATP και παρεμποδίζει τη φωσφορυλίωση τυροσινών και ως εκ τούτου αναστέλει τη δράση της BCR-ABL πρωτεΐνης<sup>24</sup>. (substrate=υπόστρωμα, effector=τελεστής).

Θηκαν μεταξύ imatinib και συνδυασμού ιντερφερόνης με χαμηλές δόσεις αρασυτίνης. Μετά από 42 μήνες παρακολούθησης, στην ομάδα του imatinib επετεύχθη πλήρης αιματολογική ύφεση σε 98% των ασθενών (έναντι 69% στην ομάδα της INΦ-α), μερική κυτταρογενετική ύφεση σε 91% (έναντι 22% στην ομάδα της INΦ-α) και πλήρης κυτταρογενετική ύφεση σε 84% (έναντι 14% στην ομάδα της INΦ-α)<sup>30</sup>. Ο χρόνος για την επίτευξη αιματολογικής ύφεσης ήταν πολύ μικρότερος με το imatinib (σε 90% των ασθενών επετεύχθη μετά τους 3 μήνες) σε σχέση με την ΙΦΝ-α. Επίσης, η κυτταρογενετική ύφεση επετεύχθη πρωιμότερα στην ομάδα του imatinib από εκείνη της INΦ-α. Η ανοχή του imatinib ήταν εξαιρετική, αφού μόνο 1-2% εμφάνισαν τοξικότητα 3-4 βαθμού σε αντίθεση με τους ασθενείς υπό ΙΝΦ-α, 24% από τους οποίους εμφάνισαν σοβαρή κακουχία η κατάθλιψη. Με βάση τα δεδομένα της επιβίωσης των ασθενών με ΧΜΛ που αντιμετωπίστηκαν με ΙΝΦ-α και στους οποίους επετεύχθη πλήρης κυτταρογενετική ύφεση, εκτιμάται δεκαετής επιβίωση 51% για τους ασθενείς που τέθηκαν σε αγωγή με imatinib<sup>31</sup>.

Είναι φανερό λοιπόν ότι το imatinib υπερτερεί της ΙΝΦ-α ως προς την ανταπόκριση, την επιβίωση χωρίς νόσο και την ανοχή. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμη δεδομένα ως προς την όψιμη τοξικότητα και τη μακρόχρονη επιβίωση.

### Το τίμημα Η αντίσταση στο imatinib

Δυστυχώς, πολύ σύντομα το imatinib αποτέλεσε, το ίδιο, θύμα της επιτυχίας του, με την ανάπτυξη αντίστασης από τα λευχαιμικά κύτταρα. Ωστόσο, η αντίσταση στο imatinib απαντά σπάνια σε ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση, ενώ η συχνότητα αυξάνεται με την εξέλιξη της νόσου. Δυο βασικοί μηχανισμοί ευθύνονται για την ανάπτυξη αντίστασης: α) μεταλλάξεις της πρωτεΐνης BCR-ABL στη θέση σύνδεσης του ATP και β) κλωνική εξέλιξη με εμφάνιση νέων καρυοτυπικών ανωμαλιών, γεγονός που οδηγεί στην βλαστική μεταμόρφωση<sup>32,33</sup>. Η αναλυτική μελέτη των μεταλλάξεων ανέδειξε περισσότερες από 30 διαφορετικές ματαλλάξεις της BCR-ABL κινάσης, με διαφορετική κλινική σημασία. Η ανάπτυξη αντίστασης στο imatinib οδήγησε στον σχεδιασμό νεώτερων αναστολέων.

### Το μέλλον – Νεότεροι αναστολείς

Τα δυο τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί νεότεροι, περισσότερο αποτελεσματικοί αναστολείς της

BCR-ABL κινάσης. Έχουν ανακοινωθεί οι AMN 107 από τη Novartis, BMS354825 από την Bristol-Myers Squibb, PD166326 από το Sloan-Kettering και AP23464 από την Ariad Pharmaceuticals. Οι αναστολείς AMN107 και BMS354825 μελετώνται ήδη σε κλινικές μελέτες και φαίνεται ότι ο BMS354825 διατηρεί δραστηριότητα έναντι 14 μεταλλάξεων της BCR-ABL κινάσης, ανθεκτικών στο imatinib<sup>34</sup>.

### ABSTRACT

**Papaioannou M.** Chronic myeloid leukemia: the lab story in parallel with the clinical story. Hell Iatr 2007; 73: 113-119.

Chronic myeloid leukemia (CML), a clonal myeloproliferative disorder, results from the neoplastic transformation of the primitive hemopoietic stem cell. The hallmark of CML is the presence of a balanced translocation between the long arms of chromosomes 9 and 22, t(9;22)(q34;q11), known as the Philadelphia (Ph) chromosome. Since the discovery of the Ph chromosome over 40 years ago, the clinical course, therapy and prognosis of patients with CML have changed significantly. The availability of effective therapy, first with interferon-α (IFN-α) and bone marrow transplantation and more recently with imatinib mesylate (Glivec), has changed the natural history of the disease and in some instances, the prognostic significance of certain clinical variables. This article is a short review of the history of CML, regarding the critical research steps made towards understanding the pathogenesis of CML and their clinical impact on the discovery of new treatment options.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sayers CL. Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999, 340: 1330-40.
2. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. 2001 SEER Cancer Statistics Review, 1973-1998. Bethesda, MD: Natl. Cancer Inst.
3. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. Ann Intern Med 1999, 131: 207-19.
4. Virchow R. Weisses Blut. Frorieps 1845.
5. Virchow R. Weisses Blut (Leukamia 1: 563), 1847.
6. Neumann E. Ein Fall von Leukam Knochenmarks. Archiv Heilkunde 1869, 11: 1.
7. Nowell P, Hungerford D. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. Science 1960, 132: 1497(ABstr).

8. Tough IM, Court Brown WM, Baikie AG, et al. Cytogenetic studies in chronic myeloid leukemia and acute leukaemia associated with mongolism. Lancet 1961, 1: 411-17.
9. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining. Nature 1973, 243: 290-93.
10. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, et al. Philadelphia chromosomal breakpoint are clustered within a limited region bcr, on chromosome 22. Cell 1984, 36: 93-99.
11. Melo JV. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype [editorial; comment]. Blood 1996, 88: 2375-84.
12. Peter Nowell. Progress with chronic myelogenous leukemia. Annu Rev Med 2002, 53: 1-13.
13. Daley GQ, van Etten RA. Baltimore induction of chronic myelogenous leukaemia in mice by the P210 bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. Science 1990, 247: 824-30.
14. Lissauer Zwei. Falle von Leucaemie. Berl Klin Wochenschr 1865, 2: 403-4.
15. Forkner CE, Scott TFM. Arsenic as a therapeutic agent in chronic myelogenous leukemia. Preliminary report. JAMA, 1931, 97: 3-5.
16. Speck B, Bortin MM, Champlin R, Goldman JM, Herzig RH, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. Lancet 1984, 1: 665-8.
17. Hehlemann R, Berger U, Hochhaus A. Chronic myeloid leukemia: a model for oncology. Ann Hematol 2005, 84: 487-97.
18. Gratwohl A, Baldomero H, Horisberger B, et al. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. Blood 2002, 100: 2374-86.
19. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prospective score for the survival of patients with chronic myeloid leukaemia treated with interferon alfa. J Natl Cancer Inst 1998, 90: 850-8.
20. Bonifazi F, De Vivo A, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukemia and interferon alpha: a study of complete cytogenetic responders. Blood 2001, 98: 3074-81.
21. Kantarjian HM, O'Brian S, Cortes JE, et al. Complete cytogenetic and molecular responses to interferon -alpha-based therapy for chronic myelogenous leukaemia are associated with excellent long term prognosis. Cancer 2003, 97: 1033-41.
22. Berger U, Engelich G, Pfirrmann M, et al. Chronic myeloid leukemia in the elderly: long term results from randomized trials with interferon alpha. Leukemia 2003, 17: 1820-6.
23. Michallet M, Maloisel F, Delain M, et al. PEG-Intron CML Study Group. Pegylated recombinant interferon alpha-2b vs recombinant interferon alpha-2b for the initial treatment of chronic phase chronic myelogenous leukaemia: a phase III study. Leukemia 2004, 18: 309-15.
24. Savage DG, Antman K. Imatinib mesylate-A new oral targeted therapy. N Engl J Med 2002, 346: 683-93.
25. Schindler T, Bornman W, Pellicena P, et al. Structural mechanism for STI-571 inhibition of Abelson tyrosine kinase. Science 2000, 289: 1938-42.
26. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the bcr abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001, 344: 1031-7.
27. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukaemia. N Engl J Med 2002, 346: 645-52.
28. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukaemia: results of a phase 2 study. Blood 2002, 99: 1928-37.
29. Sawyers C, Hochhaus A, Feldman E, et al. Gleevec/Glivec TM induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myeloid leukaemia in myeloid blast crisis: results of phase II study. Blood 2002, 99: 3530-9.
30. O'Brian S, Guilhot F, Larson R, et al. The IRIS study: International randomized study of interferon and low dose ara-C versus STI571 (imatinib) in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukaemia. N Engl J Med 2003, 348: 994-1004.
31. Hasford J, Pfirrmann M, Hochhaus A. How long will chronic myeloid leukaemia patients treated with imatinib live? Leukemia 2005, 19: 497-9.
32. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by bcr-abl gene mutation or amplification. Science 2001, 293: 876-80.
33. Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. Leukemia 2002, 16: 2190-6.
34. Shah NP, Tran C, Lee FY, et al. Overriding imatinib resistance with novel ABL kinase inhibitor. Science 2004, 305: 399-401.

**Αλληλογραφία:**

Μ. Παπαϊωάννου

Αιματολογικό Τμήμα

Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ

Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

Σ. Κυριακίδη 1

546 36 Θεσσαλονίκη

**Corresponding author:**

M. Papaioannou

Hematology Section

A' Medical Department Aristotle University

AXEPA Hospital

1, S. Kyriakidis St.

546 36 Thessaloniki

Greece

## Επί ενδείξεων βασιζόμενη ιατρική και προεγχειρητική ακτινογραφία θώρακα ρουτίνας

Γ. Ναλμπαντίδης<sup>2</sup>, Π. Ηλιάδου<sup>2</sup>, Ι. Μούστου<sup>3</sup>, Α. Μπένος<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup> Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών σπουδών Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ,  
«Ιατρική Ερευνητική Μεθοδολογία»

<sup>3</sup> Κέντρο Υγείας Ζαγλιβερίου

**Περιληψη.** Η προεγχειρητική απλή ακτινογραφία θώρακα εξακολουθεί να αποτελεί ρουτίνα σε πολλά ελληνικά νοσοκομεία. Στόχος είναι η παρουσίαση της μεθοδολογίας της επί ενδείξεων βασιζόμενης ιατρικής (evidence based medicine) στην αξιολόγηση της τακτικής αυτής και η εκτίμηση της επίδρασης των πρωτογενών δημοσιεύσεων στη διαμόρφωση των ανασκοπήσεων. Η δημιουργία δομημένων ερωτήσεων βάθους και επιφάνειας σύμφωνα με τις αρχές της επί ενδείξεων βασιζόμενης ιατρικής και η συστηματική αξιολόγηση πρωτογενών και δευτερογενών δημοσιεύσεων κατά το διάστημα 1992-2005. Αξιολογήθηκαν συνολικά 13 μελέτες, δηλαδή 4 ανασκοπήσεις, που περιλαμβάνουν συνολικά 81 πρωτογενείς δημοσιεύσεις και 9 επιπλέον πρωτογενείς δημοσιεύσεις με συνολικό αριθμό 21.673 περιπτώσεων προεγχειρητικών ακτινογρα-

φιών θώρακα. Όλες οι ανασκοπήσεις, παρά την ετερογένεια τους, καταδεικνύουν την άσκοπη χρήση της προεγχειρητικής απλής ακτινογραφίας θώρακα ως ρουτίνα και προτείνουν την παραγγελία της μόνο με βάση ευρήματα από τη φυσική εξέταση ή σε ειδικές ομάδες ασθενών. Όλες οι πρωτογενείς μελέτες καταλήγουν σε ανάλογα συμπεράσματα και διαμορφώνουν τα αποτελέσματα των ανασκοπήσεων που τις συμπεριλαμβάνουν προς αυτή την κατεύθυνση. Η αιτιολογημένη παραγγελία προεγχειρητικών ακτινογραφιών θώρακα μπορεί να εξοικονομήσει μέχρι 4009,5 € για κάθε 1.000 περιπτώσεις χειρουργείων. Ωστόσο, απαιτούνται μελέτες ξεχωριστά για δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια νοσοκομεία και για τα αίτια της μη συμμόρφωσης των ιατρών με τις οδηγίες.

Ελλην. Ιατρ. 2007, 73: 120 - 128.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επί ενδείξεων βασιζόμενη ιατρική (E.B.I.) αποτελεί μια μοντέρνα τάση στον ιατρικό χώρο, που στοχεύει στον εξορθολογισμό της ιατρικής πρακτικής και στη θεμελίωση της λήψης μιας ιατρικής απόφασης σε βιβλιογραφικά ερείσματα. Χρησιμοποιεί κατάλληλη μεθοδολογία με ερωτήσεις βάθους και επιφάνειας και συγκεκριμένη στρατηγική βιβλιογραφικής αναζήτηση. Συχνά χρησιμοποιείται στην αξιολόγηση της εγκυρότητας των εργαστηριακών εξετάσεων. Μια από τις συχνότερα εκτελούμενες και περισσότερο αμφισβητούμενες

εξετάσεις είναι η απλή ακτινογραφία θώρακα ως ρουτίνα κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο. Θα επιχειρηθεί η μεθοδολογική σκιαγράφηση της προσέγγισης του ερωτήματος με βάση τις αρχές της EBI και η αξιολόγηση της επίδρασης των επιμέρους πρωτογενών μελετών στη διαμόρφωση των ανασκοπήσεων.

Η τακτική να γίνονται προιν από μια επέμβαση εργαστηριακές εξετάσεις υπήρξε ο κανόνας σε πολλές χώρες στον 20<sup>ο</sup> αιώνα. Η λογική που κυριαρχούσε στην κλινική πράξη ήταν να ανιχνεύονται ανωμαλίες που μπορεί να οδηγήσουν σε αν-

ξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, εάν ο ασθενής χειρουργείτο. Παρά την εκτεταμένη χρήση τους απουσίαζαν μελέτες οικονομικού κόστους αυτής της πρακτικής ρουτίνας.

Στις αρχές και στα μέσα της δεκαετίας του 1980 αρκετοί ερευνητές δημοσίευσαν εργασίες που έδειχναν ότι όχι μόνο οι εξετάσεις αυτές δεν ωφελούσαν τον ασθενή, αλλά και το κόστος τους δεν ήταν ευκαταφρόνητο<sup>1</sup>. Το 1985 μια μελέτη στο περιοδικό JAMA αποκάλυψε ότι μεταξύ 200 ασθενών που είχαν χειρουργηθεί, 60% είχαν υποβληθεί σε προεγχειρητικό εργαστηριακό έλεγχο χωρίς προφανή λόγο και μόνο το 0,22% είχαν κάπιο μη φυσιολογικό εύρημα που επηρέασε την προεγχειρητική τους αντιμετώπιση<sup>2</sup>. Παρόμοια μελέτη 2570 ασθενών που επίσης χειρουργήθηκαν έδειξε ότι μόνο 104 από τις 5003 προεγχειρητικές εργαστηριακές εξετάσεις είχαν κάπιο σοβαρό παθολογικό εύρημα και μόνο 4 ασθενείς τελικά ωφελήθηκαν<sup>3</sup>. Το 1997 μια έρευνα από την κλινική Mayo έδειξε ότι από 1044 υγιείς κατά τα άλλα που έπρεπε να χειρουργηθούν και δεν τους έγινε κανένας προεγχειρητικός εργαστηριακός έλεγχος κανένας δεν εμφάνισε αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών ή θανάτου<sup>4</sup>.

Επιπλέον γνωρίζουμε ότι οι υγιείς μπορεί να εμφανίσουν σε ποσοστό έως 5% μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα, λόγω της αυθαίρετης τοποθέτησης των διαχωριστικών ορίων στις τιμές των εργαστηριακών εξετάσεων, ώστε οι φυσιολογικές τιμές να περιλαμβάνουν διάστημα εμπιστοσύνης 95%<sup>1,5</sup>. Η θετική προγνωστική αξία μιας εργαστηριακής μεθόδου μειώνεται όσο πιο σπάνιο είναι το νόσημα (ο επιπλασμός) και τελικά μη αναμενόμενες τιμές σε εργαστηριακές εξετάσεις με χαμηλή θετική προγνωστική αξία καταλήγουν σε μια εκτενή και συχνά χωρίς όφελος περαιτέρω εργαστηριακή διερεύνηση, που καθυστερεί το χειρουργείο<sup>1,5</sup>.

Κάτω από την έννοια “προεγχειρητικός έλεγχος ρουτίνας” περιλαμβάνονται επιμέρους εργαστηριακές εξετάσεις, όπως η γενική αίματος και ούρων, οι βιοχημικές εξετάσεις αίματος και οι ηλεκτρολύτες ορού, η μελέτη του πηκτικού μηχανισμού, το ηλεκτροκαρδιογράφημα και μια σειρά απεικονιστικών εξετάσεων, με πιο σημαντική την απλή ακτινογραφία θώρακα. Η τελευταία θεωρείται μια απλή, φθηνή και εύκολα πραγματοποιήσιμη εργαστηριακή εξέταση, όπως αναφέρεται σε ευρέως κυκλοφορούντα εγχειρίδια χειρουργικής<sup>6</sup>. Αυτός είναι και ο λόγος που είχε από χρόνια κα-

θιερωθεί να γίνεται ως εξέταση ρουτίνας, όχι μόνο στα πλαίσια του προεγχειρητικού ελέγχου, αλλά και στα τμήματα παθολογικών κλινικών, για την ανίχνευση φυματίωσης<sup>7</sup>. Σύμφωνα με μια μελέτη το 1977 αυτή η πρακτική στερείται αξιοπιστίας, αφού βοήθησε μόνο σε 2 από τις 95 περιπτώσεις ασθενών με φυματίωση σε σύνολο 39017 ατόμων που εισήχθησαν σε παθολογική κλινική<sup>7</sup>. Σε ανάλογα συμπεράσματα κατέληξε και μια μελέτη 3812 ακτινογραφιών το 2004 στις Η.Π.Α<sup>8</sup>. Άλλα και στον ελληνικό χώρο μια αντίστοιχη έρευνα στην Κορήτη, που δημοσιεύτηκε το 2005, έδειξε ότι σε ασυμπτωματικούς εξεταζομένους η τακτική αυτή πρέπει να εγκαταλειφθεί, μιας και ο επιπλασμός της φυματίωσης είναι χαμηλός στον ελληνικό πληθυσμό και οι εξετασθέντες μετανάστες δεν έδειξαν σημαντικά υψηλότερο επιπλασμό φυματίωσης<sup>9</sup>.

Σήμερα κάτω από τη συνεχιζόμενη ανάγκη για αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των κλινικών και εργαστηριακών στρατηγικών, την ανάγκη για περιορισμό του κόστους, τη διοίκηση ολικής ποιότητας στο χώρο της υγείας και την ποιοτική ταξινόμηση των ερευνών με βάση την εγκυρότητά τους τίθεται εκ νέου το ερώτημα για την αξία της απλής ακτινογραφίας θώρακα με βάση την E.B.I. Σύμφωνα με την τελευταία το ερευνητικό ερώτημα μπορεί να διατυπωθεί είτε ως μια απλή ερώτηση βάθους, είτε ως μια πιο σύνθετη ερώτηση επιφάνειας<sup>10</sup>. Οι ερωτήσεις αυτές αποτελούν το πρώτο βήμα για την εφαρμογή της E.B.I.

Η ερώτηση βάθους μπορεί να πάρει την εξής μορφή:

- Πότε έχει αξία και πόσο μεγάλη είναι η αξία της απλής ακτινογραφίας θώρακα πριν από μια χειρουργική επέμβαση;

Η ερώτηση επιφάνειας μπορεί να πάρει την εξής μορφή:

- Σε ασθενείς που δεν πρόκειται να υποβληθούν σε καρδιοθρακική επέμβαση και δεν έχουν αξιόλογα ενδήματα από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση η απλή ακτινογραφία θώρακα στα πλαίσια του προεγχειρητικού ελέγχου ρουτίνας μπορεί να συνεισφέρει στη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας δικαιολογώντας το κόστος της ως εξέταση μαζικού προεγχειρητικού ελέγχου;

Αξίζει στο σημείο αυτό να σημειωθεί ότι υποστηρίζεται ότι η πραγματοποίηση μελετών προοπτικού τύπου για την αξιολόγηση των προεγχειρητικών εργαστηριακών εξετάσεων ρουτίνας μπορεί να τροποποιήσει την κλινική πρακτική και έτοι να

προκαλέσει υπερεκτίμηση της αξίας αυτών των εργαστηριακών δοκιμασιών<sup>11</sup>.

Σύμφωνα με τις αρχές της E.B.I. οι έρευνες ανάλογα με την εγκυρότητα τους διαιρούνται σε κατηγορίες ή επίτεδα τεκμηρίωσης<sup>10</sup>. Πιο έγκυρες για την περίπτωση πρόληψης, διάγνωσης και πρόγνωσης θεωρούνται οι συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και οι διπλές τυφλές κλινικές δοκιμές (επίπεδο τεκμηρίωσης A), οι συστηματικές ανασκοπήσεις αναδρομικών μελετών μπορούν να ταξινομηθούν σε ένα επίπεδο χαμηλότερο (επίπεδο B), για να φθάσουμε τελικά στο πλέον χαμηλό επίπεδο τεκμηρίωσης (E), που είναι η γνώμη των ειδικών<sup>12</sup>. Για παράδειγμα τη λογική των επιπέδων τεκμηρίωσης ή βεβαιότητας (με βαθμό βεβαιότητας A τον υψηλότερο, όπως προκύπτει από συστηματικές ανασκοπήσεις) φαίνεται αποδέχεται και η επιτροπή από το ελληνικό υπουργείο υγείας, που συνέταξε το 2002 τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και θεραπεία του εμφράγματος του μυοκαρδίου<sup>13</sup>.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Το επόμενο βήμα είναι η μεθοδική αναζήτηση της βιβλιογραφίας με κοινά αποδεκτούς όρους, σύμφωνα με το σύστημα MeSH και MeSH-Hellas.

Για τη διερεύνηση της βιβλιογραφίας χορηγιμοποιήθηκαν οι εξής λέξεις κλειδιά:

1. Για την ελληνική: απλή ακτινογραφία θώρακα, προεγχειρητικός έλεγχος, έλεγχος ρουτίνας.
2. Για την αγγλική: routine chest radiography, thoracic radiography, screening preoperative chest X-rays, meta analysis, review, routine diagnostic test, guidelines.

Τα εργαλεία αναζήτησης της βιβλιογραφίας στο διαδίκτυο παρείχε η μηχανή αναζήτησης "Ixchelάτης", που χορηγιμοποιείται από το Α.Π.Θ. στο σύστημα βιβλιοθηκών. Μέσω αυτής της μετα-μηχανής έγινε αναζήτηση σε ελληνικές και ξενόγλωσσες βάσεις ιατρικών δεδομένων, που ήταν: OPAC, PubMed και Medline, Dissertations (ProQuest), SwetWise, Heal-link, e-Journals, e-books, WHO, Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης, Elsevier, Springer, WLW, CSA databases, Wos, OCLC, Netlibrary, Library.adelaide.edu.au, Iatrotek και Gateway.

Ως χρονικός περιορισμός για τις δημοσιευμένες εργασίες ορίστηκε το διάστημα 1992 - 2005. Από την αναζήτηση αποκλειστήκαν μελέτες που ήταν απλές αναφορές περιστατικών, η ανάλυση τους δεν ήταν συνεπής των ερευνητικών τους ερωτημάτων ή το ερευνητικό τους ερώτημα και η ανάλυση δεν ανέφερε λεπτομέρειες για την αξία της απλής ακτινογραφίας θώρακα στα πλαίσια του προεγχειρητικού ελέγχου. Η έρευνα έγινε από τους συγγραφείς και οι μεταξύ τους διαφωνίες επιλύθηκαν μετά από συνεννόηση.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τις ευρεθείσες μελέτες τελικά 13 ανταποκρί-

νονταν στις ερωτήσεις επιφάνειας και βάθους και ικανοποιούσαν τους περιορισμούς που τέθηκαν. Τα αποτελέσματα της έρευνας φαίνονται στον πίνακα 1.

Στην εικόνα 1 φαίνεται ο αριθμός των ασθενών (οριζόντιος άξονας) των οποίων η απλή προεγχειρητική ακτινογραφία θώρακα χρησιμοποιήθηκε στις αναδρομικές και προοπτικές μελέτες (κάθετος άξονας) του πίνακα 1.

Στην εικόνα 2 φαίνεται ο αριθμός των μελετών (οριζόντιος άξονας) που χρησιμοποίησε κάθε μια από τις ανασκοπήσεις (κάθετος άξονας) του πίνακα 1.

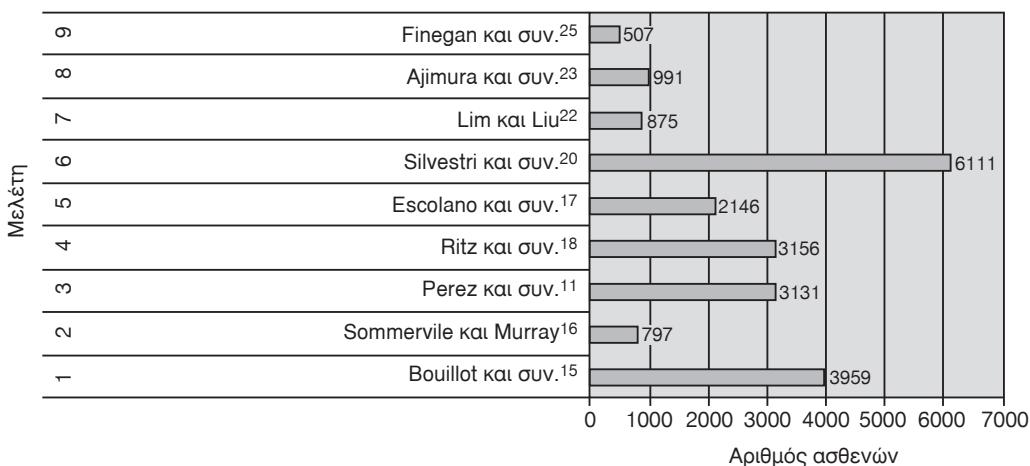
## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μετα-ανάλυση των Archer και συν.<sup>14</sup> το 1993 δε λαμβάνει υπόψη τις μελέτες των Bouillot και συν.<sup>15</sup> και Sommerville και Murray<sup>16</sup> που δημοσιεύτηκαν το 1992 και που περιλαμβάνουν μαζί 4756 περιπτώσεις. Αυτό ίσως να οφείλεται στο ότι το χρονικό περιθώριο της μετα-ανάλυσης ήταν η περίοδος από το 1966 έως το 1992 και η αποδοχή του άρθρου για δημοσίευση από το περιοδικό έγινε το 1993. Το άρθρο των Sommerville και Murray<sup>15</sup> δημοσιεύτηκε σε περιοδικό της N. Αφρικής, επομένως δεν ανήκε στα περιοδικά της B. Αμερικής και Δ. Ευρώπης που ανασκόπησαν οι συγγραφείς. Πάντως, ακόμα και χωρίς αυτές τις δύο μελέτες τα αποτελέσματα δε φαίνεται να αλλάζουν. Στη μετα-ανάλυση των Archer και συν.<sup>14</sup> χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 14390 ασθενείς σε 11 προοπτικές και 10 αναδρομικές μελέτες. Η προσθήκη 4756 ασθενών ή ποσοστού 33% από μια προοπτική<sup>15</sup> και μια αναδρομική μελέτη<sup>16</sup> ενισχύει ακόμα περισσότερο τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, διότι κινεύται προς την ίδια κατεύθυνση, δηλαδή της επιλεκτικής παραγγελίας της απλής ακτινογραφίας θώρακα πριν από μια επέμβαση και μόνο ύστερα από τη λήψη ιστορικού και την κλινική εξέταση. Ο σταθμισμένος μέσος όρος των παθολογικών ευρημάτων από τις δύο μελέτες των 4756 ασθενών<sup>15,16</sup> είναι συνολικά 20,0% στο σύνολο των απλών ακτινογραφιών θώρακα πριν από την επέμβαση και είναι έξω από τα όρια εμπιστοσύνης 95% της μετα-ανάλυσης (8,6%-11,3%)<sup>14</sup>. Ωστόσο, η παρουσία απλά παθολογικών ευρημάτων στην προεγχειρητική ακτινογραφία θώρακα δε σημαίνει ότι τα ευρήματα αυτά αποτέλεσαν οδηγό για αλλαγή της μετεγχειρητικής αγωγής των ασθενών, ούτε μείωσε τις μετεγχειρητικές επιπλοκές ή το χρόνο νοσηλείας.

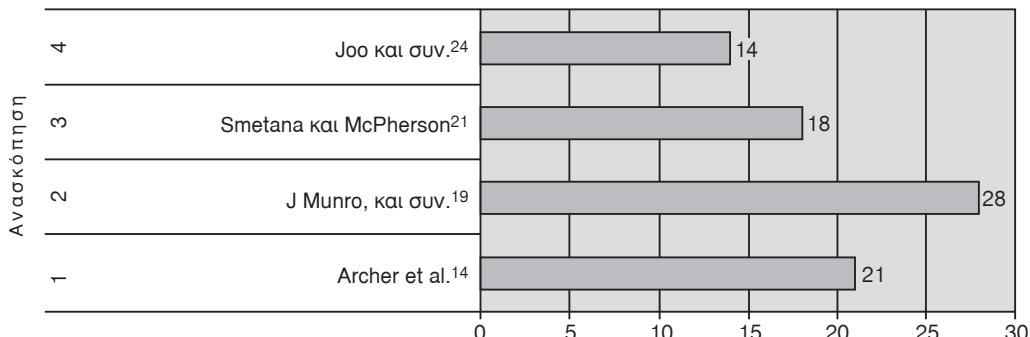
**Πίνακας 1.** Η χρονολογική σειρά, το είδος και τα συμπεράσματα των μελετών από το 1992 έως και το 2005 για την αξία της απλής ακτινογραφίας θώρακα ως εξέταση προεγχειρητικού ελεγχου ρουτίνας.

Συγγραφείς	Έτος	Τύπος	Συμπεράσματα
Bouillot και συν. <sup>15</sup>	1992	Προοπτική Πολυκεντρική μελέτη	Η απλή ακτινογραφία θώρακα σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου που πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση γενικής χειρουργικής και δεν πάσχουν από καρκίνο δεν είναι απαραίτητη. Προτείνεται μόνο σε ασθενείς με δύο ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου και μετά από κλινική εξέταση.
Sommerville, και Murray <sup>16</sup>	1992	Αναδρομική μελέτη	Η απλή ακτινογραφία θώρακα κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο έχει αξία μόνο σε ηλικιωμένα άτομα και πρέπει να διενεργείται μόνο κατόπιν κλινικής εξέτασης.
Archer και συν. <sup>14</sup>	1993	Μετα-ανάλυση	Το κόστος από την απλή ακτινογραφία θώρακα κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο στη Δ. Ευρώπη και Β. Αμερική είναι υπερβολικά υψηλό σε σχέση με τις κλινικές πληροφορίες που δίνει και μπορεί να περιοριστεί με την προσεκτική επιλογή ασθενών μετά από τη λήψη ιστορικού και τη φυσική εξέταση.
Escolano και συν. <sup>17</sup>	1994	Μελέτη χρονικής στιγμής	Ο επιπλασμός παθολογικών μη αναμενόμενων ευρημάτων κατά την προεγχειρητική απλή ακτινογραφία θώρακα σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ήταν υψηλός, αλλά δεν μπορούσαν να τροποποιήσουν την αγωγή του ασθενή και γιαυτό η απλή ακτινογραφία συστίνεται μόνο για όσους είναι >45 ετών, έχουν παράγοντες κινδύνου ή ευρήματα από τη φυσική εξέταση.
Perez και συν. <sup>11</sup>	1995	Αναδρομική Πολυκεντρική μελέτη	Υπάρχει ανάγκη για λογική και επιλεκτική παραγγελία απλών ακτινογραφιών στα πλαίσια του προεγχειρητικού έλεγχου στη βάση της κλινικής εξέτασης.
Ritz και συν. <sup>18</sup>	1997	Αναδρομική μελέτη	Η απλή ακτινογραφία θώρακα δεν ενδείκνυται ως εξέταση ρουτίνας σε υγιείς κατά τα άλλα νοσηλευόμενους, ωστόσο πρέπει να διενεργείται σε όσους πάσχουν από κακοήθεις νόσους.
Munro και συν. <sup>19</sup>	1997	Συστηματική· Ανασκόπηση	Οι ενδείξεις που έχουμε δεν υποστηρίζουν τη διενέργεια της απλής ακτινογραφίας θώρακα ως εξέταση ρουτίνας κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο.
Silvestri και συν. <sup>20</sup>	1999	Προοπτική Πολυκεντρική μελέτη	Η πιθανότητα να έχει κάποια αξία η απλή ακτινογραφία θώρακα πριν από επέμβαση σε γυναίκες υγιείς κατά τα άλλα μικρότερες από 60 ετών είναι από 0,2 % έως 3,5% ανάλογα με το νοσοκομείο. Η πιθανότητα αυξάνει με την ηλικία, στους άνδρες και αν υπάρχουν νοσήματα του αναπνευστικού.
Smetana και McPherson <sup>21</sup>	2003	Περιγραφική Ανασκόπηση	Η απλή ακτινογραφία θώρακα πριν από επέμβαση συστίνεται μόνο σε όσους είναι >50 ετών, έχουν ιστορικό καρδιοπνευμονικής νόσου ή ευρήματα από τη φυσική εξέταση που συνηγορούν υπέρ αυτής.
Lim και Liu <sup>22</sup>	2003	Προοπτική μελέτη	Η απλή ακτινογραφία θώρακα ως εξέταση προεγχειρητικής ρουτίνας πρέπει να γίνεται επιλεκτικά με βάση τα ευρήματα από τη φυσική εξέταση και τα ηλικιακά όρια να αναθεωρηθούν, ειδικά για τους υγιείς 40-59 ετών. Τα νοσοκομεία πρέπει να αποφασίσουν ξεχωριστά για την αξία της απλής ακτινογραφίας θώρακα συνεκτιμώντας οικονομικά και νομικά ζητήματα.
Ajimura και συν. <sup>23</sup>	2005	Μελέτη χρονικής στιγμής	Παρά το σχετικά υψηλό ποσοστό ανωμαλιών που παρατηρήθηκαν σε προεγχειρητική απλή ακτινογραφία θώρακα, η ακριβής σχέση μεταξύ των ακτινολογικών ευρημάτων και της περιεγχειρητικής νοσηρότητας δεν είναι αποσαφηνισμένη.
Joo και συν. <sup>24</sup>	2005	Συστηματική ανασκόπηση	Η απλή ακτινογραφία θώρακα ως εξέταση προεγχειρητικής ρουτίνας δεν πρέπει να γίνεται σε ασθενείς κάτω των 70 ετών χωρίς παράγοντες κινδύνου, αφού δεν έχει καταδειχθεί σχέση ανάμεσα στον έλεγχο αυτό και τη μείωση στη νοσηρότητα ή θνησιμότητα.
Finegan και συν. <sup>25</sup>	2005	Μελέτη κοορτών	Η επιλεκτική παραγγελία από αναισθησιολόγο των προεγχειρητικών εξετάσεων (περιλαμβανομένης της απλής ακτινογραφίας θώρακα) μειώνει τον αριθμό και το κόστος του προεγχειρητικού εργαστηριακού έλεγχου χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος από επιπλοκές, που θα μπορούν να αποφευχθούν.

Ο αριθμός των ασθενών στις αναδρομικές και προοπτικές μελέτες από το 1992 μέχρι το 2005



*Εικ. 1. Ο αριθμός των ασθενών των οποίων η απλή προεγχειρητική ακτινογραφία θώρακα χρησιμοποιήθηκε στις αναδρομικές και προοπτικές μελέτες του πίνακα 1.*



*Εικ. 2. Ο αριθμός των μελετών που περιλαμβάνουν οι ανασκόπησεις του πίνακα 1.*

Μέχρι την επόμενη ανασκόπηση, το 1997, δημοσιεύτηκαν τρεις νέες πρωτογενείς μελέτες<sup>11, 17, 18</sup>. Η ανασκόπηση καλύπτει το χρονικό διάστημα από το 1976 μέχρι το 1995<sup>19</sup>. Λαμβάνει υπόψη μόνο τη μία από τις τρεις νέες μελέτες, ωστόσο συμπεριλαμβάνει και τη μία από τις δύο μελέτες που δεν είχε λάβει υπόψη η μετα-ανάλυση των Archer και συν.<sup>14</sup> το 1993. Οι συγγραφείς της ανασκόπησης το 1997 απορρίπτουν τη χοήση της ακτινογραφίας θώρακα ως εξέταση προεγχειρητικής ρουτίνας και στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγουν και οι δύο μελέτες που δεν ελήφθησαν υπόψη<sup>17-19</sup>. Αν και οι εργασίες που μελετήθηκαν στην ανασκόπηση αυτή παρουσιάζουν ετερογένεια σε ό,τι αφορά στο είδος της χειρουργικής επέμβασης και την ηλικία των ασθενών, σε ένα σύνολο 28123 ασθενών η απλή ακτινογραφία θώρακα βοήθησε σε αλλαγή

στην αγωγή μόνο σε ποσοστό 0,0% - 2,1%<sup>19</sup>. Οι εργασίες των Escolano και συν.<sup>17</sup> και Ritz και συν.<sup>18</sup> που δεν ελήφθησαν υπόψη στην ανασκόπηση των Munro και συν.<sup>19</sup>, περιελάμβαναν μαζί 5302 ασθενείς ή ποσοστό 18,9% των ασθενών της ανασκόπησης. Τα παθολογικά ακτινολογικά ευρήματα ήταν 27,0% στην πρώτη<sup>17</sup> και 4,0% στη δεύτερη<sup>18</sup>, αριθμοί που βρίσκονται στα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% της συστηματικής ανασκόπησης (2,5%-37,0%)<sup>19</sup>. Επιπλέον, στην εργασία των Escolano et al.<sup>17</sup> αναφέρεται ότι μόνο 3,5% ήταν οι πραγματικά μη αναμενόμενες ακτινογραφίες θώρακα και μόνο 0,8% κατέληξε σε άλλαγή στην αγωγή, κάτι που περιλαμβάνεται στα όρια εμπιστοσύνης 95% για τη συστηματική ανασκόπηση των Munro και συν.<sup>19</sup>, που είναι για την αντίστοιχη μεταβλητή 0,0%-2,1%. Επομένως, ακόμα κι αν λαμβάνονταν

υπόψη αυτές οι δύο μελέτες, τα αποτελέσματα της ανασκόπησης δε θα μεταβάλλοταν, απλά θα περιοριζόταν το εύρος των διαστημάτων εμπιστοσύνης για τις παθολογικές ακτινογραφίες και αυτές που βοήθησαν στην άλλαγή της αγωγής του ασθενή.

Οι δύο ανασκοπήσεις<sup>14,19</sup> παρουσιάζουν μια αλληλεπικάλυψη στο χρονικό διάστημα 1976 – 1992. Σε αυτό το διάστημα υπάρχουν 14 κοινές μελέτες (ποσοστό 67% για την πρώτη ανασκόπηση και 50% για τη δεύτερη). Η μετα-ανάλυση των Archer et al θα μπορούσε για το αυτό χρονικό διάστημα να λάβει υπόψη άλλες 9 εργασίες, οι οποίες δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά της B. Αμερικής και Δ. Ευρώπης, δηλαδή πληρούσαν τις προϋποθέσεις αναζήτησης που είχαν θέσει οι συγγραφείς<sup>14</sup>. Θα μπορούσε δηλαδή να περιλάβει 30 μελέτες. Χρησιμοποίησε όμως τελικά 21, δηλαδή ποσοστό 70% από το υπολογιζόμενο με βάση τη μεταγενέστερη ανασκόπηση των Munro και συν.<sup>19</sup>. Ακόμα όμως κι αν μελετούνταν οι 9 επιπλέον εργασίες τα συμπεράσματα, όπως περιγράφονται από την ανασκόπηση των Munro και συν.<sup>19</sup> και των Archer και συν.<sup>14</sup> δε θα άλλαζαν, αφού δεδομένα θα υπήρχαν μόνο για τις 6, από τις οποίες φαίνεται ότι μόνο 2 θα είχαν σημαντικές ανωμαλίες ως ακτινολογικά ευρήματα που θα ήταν έξω από τα όρια εμπιστοσύνης της αρχικής μετα-ανάλυσης και αφορούσαν μικρά σχετικά δείγματα<sup>19</sup>. Η άλλαγή στην αγωγή όμως θα αφορούσε 4 εργασίες, που αντιστοιχούν σε 7900 ασθενείς, που θα αντιπροσώπευαν το 35% του νέου συνόλου ασθενών (αν προστεθούν οι ασθενείς των εργασιών αυτών στην αρχική μελέτη) και μάλιστα σε ποσοστά που υπερβαίνουν τα όρια εμπιστοσύνης<sup>19</sup>. Μπορούμε επομένως να υποστηρίξουμε ότι η αρχική μετα-ανάλυση<sup>14</sup> υπεκτίμησε μεν τα ποσοστά στα οποία η απλή ακτινογραφία θώρακα θα επηρέαζε την αγωγή του ασθενή, ωστόσο ακόμα και τα νέα δεδομένα δε θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν τη χοήση της ως εξέταση ρουτίνας πριν από μια μη-θωρακοχειρουργική επέμβαση.

Από την άλλη, η ανασκόπηση των Munro και συν.<sup>19</sup> θα μπορούσε να χρησιμοποιήσει άλλες 6 έρευνες, όπως προκύπτει από τη μετα-ανάλυση των Archer και συν.<sup>14</sup>. Ενδεχομένως να εντοπίστηκαν από τους συγγραφείς, αλλά να αποφασίστηκε ότι δεν παρείχαν ικανοποιητικές πληροφορίες και να μην ελήφθησαν υπόψη. Ακόμα κι αν είχαν θέση στην ανασκόπησή τους τα αποτελέσματα τους δε θα άλλαζαν, διότι όλες δίνουν αποτελέσματα (στο

ερώτημα κατά πόσο η απλή ακτινογραφία θώρακα προεγχειρητικά επηρέασε την αγωγή) που κινούνται μέσα στα όρια εμπιστοσύνης που δίνουν οι Munro et al.<sup>19</sup> στην ανασκόπησή τους.

Στη συνέχεια, το 1999, δημοσιεύτηκε μια προοπτική πολυκεντρική μελέτη<sup>20</sup> και η επόμενη ανασκόπηση έγινε το 2003<sup>21</sup> και κάλυπτε το διάστημα από το 1976 έως το 1999 περιλαμβάνοντας 18 πρωτογενείς δημοσιεύσεις. Αν και καλύπτει όλο το χρονικό διάστημα με την προηγούμενη χρονικά συστηματική ανασκόπηση<sup>20</sup> περιλαμβάνει λιγότερες μελέτες και μάλιστα για το χρονικό διάστημα 1995–1999, τρεις δημοσιεύσεις<sup>21</sup>. Σε αυτές περιλαμβάνεται η μελέτη των Silvestri και συν.<sup>20</sup>. Η ανασκόπηση των Smetana και McPherson παρουσιάζει για πρώτη φορά θετικούς και αρνητικούς λόγους πιθανοφάνειας σε ορισμένες από τις εργασίες που περιλαμβάνει<sup>21</sup>. Δεν περιλαμβάνει όμως τις εργασίες των Bouillot και συν.<sup>14</sup>, Escolano και συν.<sup>17</sup> και Ritz και συν.<sup>18</sup>. Αν περιλαμβάνονταν, θα αυξανόταν κατά 48% ο αριθμός του συνόλου των ασθενών στην ανασκόπηση. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι οι συγγραφείς περιλαμβάνουν μια εργασία των Bouillot και συν.<sup>14</sup> που δημοσιεύτηκε το 1996 στο περιοδικό European Journal of Surgery και η οποία αναφέρει τον ίδιο ακριβώς αριθμό ασθενών και τα ίδια αποτελέσματα με τη μελέτη που οι ίδιοι συγγραφείς δημοσίευσαν σε γαλλικό περιοδικό το 1992. Για το χρονικό διάστημα μέχρι το 1995 όλες, εκτός από μία, οι μελέτες περιλαμβάνονται στις προηγούμενες ανασκοπήσεις προέρχονται από τη M. Βρετανία, έχει μικρό σχετικά μέγεθος δείγματος (327 ασθενείς), παρουσιάζει σε ποσοστό 37% παθολογικά ευρήματα στην προεγχειρητική ακτινογραφία θώρακα, όμως μόνο σε ποσοστό 1,2% τα ευρήματα επηρεάζουν την αγωγή των<sup>21</sup>. Δεδομένου του μεγέθους του δείγματος και των αποτελεσμάτων η εργασία αυτή δεν αλλάζει τα αποτελέσματα των δύο προηγουμένων ανασκοπήσεων. Τελικά η μετα-ανάλυση των Archer και συν.<sup>14</sup> θα μπορούσε να περιλάβει 31 (αντί των 21) μελέτες και των Munro και συν.<sup>19</sup>, 35 (αντί 28). Οι τρεις προοπτικές εργασίες από το 1995 μέχρι το 1999 ενισχύουν τα αποτελέσματα των προηγούμενων ανασκοπήσεων<sup>21</sup>.

Από το 2003 μέχρι το 2005 δημοσιεύτηκαν δύο νέες πρωτογενείς έρευνες<sup>22,23</sup> και η συστηματική ανασκόπηση των Joo και συν.<sup>24</sup>, το 2005 περιλαμβάνει 14 μελέτες από το 1966 μέχρι το 2004. Όλες οι εργασίες που μελετήθηκαν συμπεριλαμβάνο-

νταν σε προηγούμενες ανασκοπήσεις. Οι συγγραφείς έθεσαν πιο αυστηρά κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού, περιέλαβαν μόνο μελέτες σε ενήλικες σε αναπτυγμένες χώρες (λόγω του χαμηλότερου επιπολασμού της φυματίωσης) και σε αγγλική γλώσσα. Κατέληξαν σε παρόμοια συμπεράσματα.

Τέλος, η μελέτη κοδότης που έγινε το 2005 από τους Finegan και συν.<sup>25</sup> μελετά μεταξύ των άλλων παραμέτρων του προεγχειρητικού ελέγχου την απλή ακτινογραφία θώρακα σε 488 ασθενείς. Η σημασία της έρευνας έγκειται στο σχεδιασμό της (έρευνα κοδότης) και στην οικονομική ανάλυση που κάνουν οι συγγραφείς της. Τα αποτελέσματά της ενισχύουν αυτά των προηγουμένων μελετών.

Οι περισσότερες από τις έρευνες που παρουσιάστηκαν αναφέρουν δεδομένα από χώρες της Δύσης. Ανάλογες μελέτες που έχουν γίνει σε υπό ανάπτυξη χώρες (Ταϊλάνδη) και δεν έχουν συμπεριληφθεί στις ανασκοπήσεις συμφωνούν με τα αποτελέσματα των ανασκοπήσεων, ωστόσο εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό παθολογικών ευρημάτων και προτείνουν μικρότερο όριο ηλικίας ως αφετηρία για την εκτέλεση της απλής ακτινογραφίας θώρακα στα πλαίσια του προεγχειρητικού ελέγχου ρουτίνας<sup>26</sup>. Παρόμοια συμπεράσματα εξάγει και μια έρευνα από το Πακιστάν<sup>27</sup>, που περιλαμβάνεται στην ανασκόπηση των Smetana και McPherson<sup>21</sup>.

Ένα σημαντικό σημείο είναι το κόστος. Πολλοί αναρωτιούνται, αν τελικά ο προεγχειρητικός έλεγχος έχει γίνει συνήθεια<sup>28</sup> και προτείνουν τις εξής προς απάντηση ερωτήσεις πριν αποφασίσουμε να προβούμε σε έλεγχο για μια πρώιμη διάγνωση<sup>29</sup>:

- Μπορεί η πρώιμη διάγνωση να οδηγήσει σε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα;
- Μπορούμε να επιφροτιστούμε με τη διερεύνηση όσων από τη δοκιμασία ελέγχου βρεθούν θετικοί;
- Οι ασθενείς μας θα συμπιορφωθούν με την αγωγή;
- Το κόστος και η ακρίβεια της δοκιμασίας είναι επαρκή, για να τη δικαιολογήσουν;

Στη μετα-ανάλυση των Archer και συν.<sup>14</sup> γίνεται αναφορά σε μια έρευνα του 1977<sup>30</sup> για το κόστος της ακτινογραφίας και υπολογίζεται ότι στην περιοχή του Quebec στον Καναδά την εποχή εκείνη ήταν \$23. Σήμερα στην Ελλάδα τα δημόσια νοσοκομεία, με βάση το σχετικό Προεδρικό Διάταγμα (Π.Δ. 157, τεύχος πρώτο, αριθμός φύλου 62 της

30ης Απριλίου 1991 και έγγραφο του Υπουργείου Υγείας της 30ης Οκτωβρίου 2001 με αρ. π.ρ. 1/4<sup>a</sup>/οικ.22705) κοστολογούν την εξέταση αυτή 4.05 €, συμπεριλαμβανομένου του Φ.Π.Α. Αυτό σημαίνει ότι αν δεχτούμε ότι μόνο 1 κάθε 100 ακτινογραφίες θώρακα κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο αποκαλύπτει κάτι το παθολογικό και μη αναμενόμενο, στις 1.000 ακτινογραφίες μπορούν να εξοικονομηθούν 4009.5 € ( $1000 \times 4,05 - 10 \times 4,05$ ). Από την άλλη πλευρά, ο κίνδυνος κατά τη διάρκεια της ζωής για θάνατο από καρκίνο που θα μπορούσε να αποδοθεί στην ακτινοβολία από τη διενέργεια μιας προεγχειρητικής ακτινογραφίας θώρακα υπολογίζεται περίπου στο 1,2 ανά 100.000<sup>31</sup>.

Οι συστάσεις ωστόσο των επιτροπών και οι κατευθυντήριες οδηγίες δυσκολεύονται να εφαρμοστούν στην καθημέρα κλινική πράξη. Η αποτυχία αυτή δεν έχει να κάνει τόσο με την ποιότητα των οδηγιών, αλλά με την αλλαγή στη συμπεριφορά των κλινικών ιατρών<sup>32</sup>. Μια μελέτη πριν από 7 χρόνια στις Η.Π.Α. προσπάθησε να αξιολογήσει τη συμμόρφωση των ιατρών με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τον προεγχειρητικό έλεγχο συγκρίνοντας τον αριθμό των ζητούμενων προεγχειρητικών εξετάσεων πριν και μετά από την εφαρμογή των οδηγιών αυτών. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι στο νοσοκομείο που διενεργήθηκε η έρευνα υπήρξε μείωση στη χρήση της απλής ακτινογραφίας θώρακα ως εξέταση ρουτίνας στον προεγχειρητικό έλεγχο, αν και παρατηρήθηκε μεγάλη διαφορά στη συμμόρφωση μεταξύ διαφόρων κλινικών ιατρών. Ενδεχομένως πολλοί ιατροί εμπιστεύονται περισσότερο την πείρα τους από τις κατευθυντήριες οδηγίες, λαμβάνοντας υπόψη και τους κινδύνους από θέματα νομικής και ηθικής φύσεως<sup>33</sup>.

Τελικά τεκμηριώνεται ότι:

- Η απλή ακτινογραφία θώρακα δεν είναι απαραίτητο να γίνεται ως εξέταση ρουτίνας σε όλους τους ασθενείς κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο.
- Η απλή ακτινογραφία θώρακα έχει αξία ως εξέταση προεγχειρητικού ελέγχου μόνο σε ασθενείς με παραγόντες κινδύνου για νόσο του κυκλοφορικού ή αναπνευστικού συστήματος (μεταξύ των παραγόντων κινδύνου και η ηλικία) ή έχουν ευρήματα από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση.
- Η απλή ακτινογραφία θώρακα πρέπει να παραγγέλλεται μόνο μετά από τη λήψη του ιστορικού και την προσεκτική φυσική εξέταση από τον αναισθησιολόγο και αυτή η τακτική φαίνεται η πιο αποτελεσματική στη μείωση του κόστους.
- Η τακτική αυτή μειώνει και την ταλαιπωρία

του ασθενή και δεν υπονομεύει την ποιότητα της περιεγχειοριτικής φροντίδας του.

Παρά τις ενδείξεις που τόσα χρόνια υπήρχαν νέες μελέτες είδαν το φως της δημοσιότητας και εξακολουθούν να γίνονται. Αν και δεν υπάρχουν διπλές τυφλές ελεγχόμενες δοκιμές για τη σημασία της απλής ακτινογραφίας θώρακα στον προεγχειρητικό έλεγχο, τα μέχρι τώρα στοιχεία θεωρούνται από πολλούς ικανοποιητικά. Αυτό που πρέπει να μελετηθεί περισσότερο είναι η αξία της στον προεγχειρητικό έλεγχο σε κάθε ξεχωριστά σε δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια νοσηλευτικά ιδρύματα και ο βαθμός συμμόρφωσης των ιατρών με τις κατευθυντήριες οδηγίες.

## ABSTRACT

**Nalmpantidis G, Iliadou PK, Moustou I, Benos A.**  
**Evidence-based medicine and preoperative routine chest x-ray.** Hell Iatr 2007, 73: 120-128.

Preoperative plain chest x-ray is a routine test, commonly used in many Greek hospitals. Our goal is to present how evidence-based medicine applies in the evaluation of this practice and to evaluate the influence of original publications on the formulation of review articles. The study involved the construction of structured in-depth, in-width questions according to the rules of evidence-based medicine, and the systematic evaluation of original publications and review articles published between 1992 and 2005. Thirteen papers, i.e. 4 reviews (including 81 original publications) and 9 additional original publications, with a total number of 21.673 cases of preoperative chest x-rays, were evaluated. Despite their heterogeneity, all reviews show that preoperative chest x-ray, as a routine test, is useless, and suggest that it should be ordered only on the basis of findings from the physical examination or in special groups of patients. All original studies come to similar conclusions and shape the results of the reviews in the same direction. The selective ordering of preoperative chest x-rays, may save up to 4009.5 euros per 1000 operations. Yet, there is a need for further studies from secondary and tertiary hospitals and better understanding of the reasons that doctors do not follow these guidelines.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Shaheen WH. Preoperative Testing. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com). Accessed on November 18, 2004.
2. Kaplan EB, Sheiner LB, Boeckmann AJ, et al. The usefulness of preoperative laboratory screening. JAMA 1985, 253 (24): 3576- 81.
3. Turnbull JM, Buck C. The value of preoperative screening investigations in otherwise healthy individuals. Arch Internal Medicine 1987, 147 (6): 10101-5.
4. Narr BJ, Warner ME, Schroeder DR, Warner MA. Outcomes of patients with no laboratory assessment before anesthesia and a surgical procedure. Mayo Clin Proc 1997, 72(6): 505-9.
5. Fletcher RH, Fletcher SW. Clinical Epidemiology. 4thed. Williams & Wilkins, 2001.
6. McLatchie GR. Oxford Handbook of Clinical Surgery. Oxford Medical Publications, 1998.
7. Feingold AO. Routine chest radiograms on hospital admission do not discover tuberculosis. South Medical Journal 1977, 70(5): 579-80.
8. Tigges S, Roberts DL, Vydareny KH, Schulman DA. Routine chest radiography in a Primary care setting. Radiology 2004, 233(2): 575-8.
9. Magkanas E, Drakonaki EE, Voloudaki A, Nerantzoulakis I, Gourtsoyiannis N. Chest radiography and tuberculosis case - finding in asymptomatic native and immigrant populations in Greece. Int J Tuberc Lung Dis 2005, 9(8): 865-9.
10. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Επί ενδείξεων βασιζόμενη ιατρική – Πώς να ασκείτε και να διδάσκετε την ΕΒΙ. Μετάφραση Ε. Ανευλαβή. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδη 2002.
11. Perez A, Planell J, Bacardaz C, et al. Value of routine preoperative tests: a multicenter study in four general hospitals. Br J Anesth 1995, 74(3): 250-6.
12. Ball C, Phillips R, Shenker N (eds). Evidence – based on call. London: Churchill Livingstone, 2000.
13. Υπονομείο Υγείας Πρόνοιας. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και θεραπεία του εμφράγματος μωκαρδίου. ΙΦΕΤ 2002.
14. Archer C, Levy AR, McGregor M. Value of routine preoperative chest x-rays: a meta-analysis. Can J Anaesth 1993, 40(11): 1022-7.
15. Bouillot L, Paquet JH, Hay JM. Is routine preoperative chest X-ray before general surgery useful? A prospective multicenter study of 3959 patients. Ann Fr Anesth Reanim 1992, 11(1): 88-95.
16. Sommerville TE, Murray WB. Information yield from routine pre - operative chest radiography and electrocardiography. S Afr Med J 1992, 81(4): 190-6.
17. Escolano F, Alonso J, Gomar C, Sierra P, Castillo J, Castaño J. Usefulness of preoperative chest radiography in elective surgery. Rev Esp Anestesiol Reanim 1994, 41(1): 7-12.
18. Ritz JP, Germer CT, Buhr HJ. Preoperative Routine chest x-ray: expensive and of little value. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1997, 114: 1051-53.
19. Munro J, Booth A, Nicholl J. Routine preoperative testing: a systematic review of the evidence. Health Technol Assess 1997, 1(12): 1-62.
20. Silvestri L, Maffessanti M, Gregori D, Berlot G, Gullo A.

- Usefulness of routine preoperative chest radiography for anesthetic management: prospective multicenter pilot study. *Eur J Anaesthesiol* 1999, 16(11): 749-60.
21. *Smetana GW, McPherson DS.* The case against routine preoperative laboratory testing. *Med Clin North Am* 2003, 87: 7-40.
  22. *Lim EH, Liu EH C.* The Usefulness of routine preoperative chest - X rays and ECGs: A prospective Audit. *Singapore Med J* 2003, 44(7): 340-43.
  23. *Ajimura FY, Maia AS, Hachiya A, et al.* Preoperative laboratory evaluation of patients aged over 40 years undergoing elective non- cardiac surgery. *Sao Paulo Med J* 2005, 123(2): 50-3.
  24. *Joo HS, Wong J, Naik VN, Savoldelli GL.* The value of screening preoperative chest x-rays: a systematic review. *Can J Anesth* 2005, 52(6): 568-74.
  25. *Finegan BA, Rashiq S, McAlister A, O'Connor P.* Selective ordering of preoperative investigations by anesthesiologists reduces the number and cost of tests. *Can J Anesth* 2005, 52(6): 575-80.
  26. *Panich A, Panjasawadwong Y.* Routine preoperative chest roentgenogram and its impact on intraoperative complications. *J Med Assoc Thai* 1994, 77(9): 477-83.
  27. *Ishaq M, Kamal RS, Aqil A.* Value of routine pre-operative X – ray in patients over 40 years. *J Pak Med Assoc* 1997, 47(11): 279-81.
  28. *Bryson GL.* Has preoperative testing become a habit? Editorials. *Can J Anesth* 2005, 52(6): 557-61.
  29. *Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P.* Clinical Epidemiology: A basic science for clinical Medicine, 2nd ed. Toronto: Little Brown and Company, 1991.
  30. *Sane SM, Worsing RA, Wiens CW, Sharma RK.* Value of preoperative chest X - ray examinations in children. *Pediatrics* 1977, 60: 669-72.
  31. *CESTS.* Routine preoperative chest X - ray. Montréal : Conseil d'évaluation des technologies de la santé. 1992.
  32. *Davis DA, Taylor-Vaisey A.* Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ* 1997, 157: 408-16.
  33. *Mancuso CA.* Impact of new guidelines on physician's ordering of preoperative tests. *J Gen Intern Med* 1999, 14: 166-72.

*Αλληλογραφία:*

Γ. Ναλμπαντίδης  
Κων/πόλεως 26 – Καλαμαριά  
551 32 Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

G. Nalbantidis  
26, Konstantinoupolos Str. – Kalamaria  
551 32 Thessaloniki  
Greece

## Διερεύνηση της εισοδηματικής κατάστασης και της κάλυψης των αναγκών διαβίωσης δείγματος υπερηλίκων

Θ. Δαρδαβέσης, Γ. Σπαθαράκης, Α.Μ. Χάιδιτς, Β. Καραθανάσης,  
Α. Κατσανάκη

Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Σκοπός της εργασίας ήταν αφενός η διερεύνηση της εισοδηματικής κατάστασης δείγματος υπερηλίκων και αφετέρου η επισήμανση και ο αξιολόγηση των αναγκών διαβίωσης, καθώς και του βαθμού κάλυψή τους. Σε δείγμα 418 υπερηλίκων (άνδρες 51,4%, γυναίκες 48,6%) συμπληρώθηκε, με προσωπική συνέντευξη, ειδικό ερωτηματολόγιο, το οποίο περιλάμβανε τα στοιχεία, φύλο, ηλικία, και σειρά ερωτήσεων, που αποσκοπούσαν στην καταγραφή παραμέτρων επί οικονομικών θεμάτων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι: α) Το 83,5% του δείγματος δήλωσε μηνιαία εισοδήματα, κυμανόμενα από 100-1000 € και προερχόμενα, κατά κύριο λόγο, από τη σύνταξη. β) Ως οι κυριότερες ανάγκες, που απορροφούν τα μηνιαία έσοδα, δηλώθηκαν κατά σειρά η διατροφή και η ιατροφαρμακευτική φροντίδα. γ) 181 (43,4%) υπερήλικες δήλωσαν, ότι τα μηνιαία ει-

σοδήματά τους επαρκούν οριακά για την κάλυψη των αναγκών τους και 54 (12,9%), ότι δεν επαρκούν καθόλου. δ) 30 (7,2%) άτομα δήλωσαν, ότι εργάζονται από 3-50 ώρες εβδομαδιαίως προς συμπλήρωση των εισοδημάτων τους. Συμπεραίνεται, ότι η εισοδηματική κατάσταση του δείγματος των υπερηλίκων, που διερευνήθηκε, είναι χαμηλή με συνοδές επιπτώσεις στην ποιότητα της ζωής τους και στην ώθηση κάποιων εξ αυτών σε βιοποριστική εργασία. Με το δεδομένο, ότι οι υπερήλικες προσέφεραν επί δεκαετίες ποικίλες υπηρεσίες προς την πολιτεία, την κοινωνία και την οικογένειά τους, είναι εύλογο να απαιτείται η εφαρμογή μιας μακρόπνοης συνταξιοδοτικής και ιατροκοινωνικής πολιτικής, που θα προσφέρει στα τελευταία χρόνια του βίου τους την ποιότητα ζωής, που τους αρμόζει.

Ελλην. Ιατρ. 2007, 73: 129 - 135.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το δημογραφικό αποτελεί μείζονος σημασίας και παγκόσμιας διάστασης πρόβλημα, το οποίο ασκεί καθοριστική επίδραση στους κοινωνικούς, οικονομικούς και πολιτιστικούς τομείς κάθε χώρας<sup>1,2</sup>.

Στα αναπτυγμένα κράτη του κόσμου το δημογραφικό πρόβλημα αναδεικνύεται με τη συνεχή αύξηση του αριθμού των ηλικιωμένων, οι οποίοι αντιμετωπίζουν ποικίλα προβλήματα υγείας, λόγω της σωματικής και της πνευματικής κάμψης, που συνοδεύει την πρόσοδο της ηλικίας<sup>3,4</sup>. Επιπρόσθετα, τα περιορισμένα εισοδήματα, που διαθέτει η

πλειοψηφία των υπερηλίκων, συνεισφέρουν στη δημιουργία σειράς ιατροκοινωνικών επιπτώσεων και προβλημάτων που αφορούν στην κάλυψη των αναγκών υγείας, διατροφής, στέγασης, ένδυσης, αυτοεξυπηρέτησης και αξιοποίησης του ελεύθερου χρόνου τους<sup>5,6</sup>.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η αύξηση του αριθμού των υπερηλίκων σε μία κοινωνία συνεπάγεται αυξημένες δαπάνες, οι οποίες επιβαρύνουν τον ενεργό πληθυσμό<sup>7</sup> και ότι τα περιορισμένα εισοδήματα που διαθέτουν, τους οδηγούν συχνά σε περιθωριοποίηση<sup>8</sup>, αποφασίστηκε η εκπόνηση της

εργασίας αυτής, σκοπός της οποίας ήταν αφενός η διερεύνηση της εισοδηματικής κατάστασης δεύγματος υπεροχλών και αφετέρου η επισήμανση και η αξιολόγηση των αναγκών διαβίωσης, καθώς και του βαθμού κάλυψή τους.

### ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Σε δείγμα 450 υπεροχλών, που διαβιούν μόνοι τους, συμπληρώθηκε, με προσωπική συνέντευξη, ειδικό ερωτηματολόγιο, το οποίο περιλάμβανε τα στοιχεία φύλο, ηλικία και σειρά ερωτήσεων, που αποσκοπούσαν στην καταγραφή παραμέτρων επί οικονομικών θεμάτων (Πίν. 1).

Συμπληρώθηκαν 418 έγκυρα δελτία από 215 (51,4%) άνδρες και 203 (48,6%) γυναίκες ηλικίας 65-84 ετών (Μ.Ο.:

άνδρες 73,4 έτη, γυναίκες 75,6 έτη). Ο έλεγχος της ανεξαρτησίας των αποτελεσμάτων κάθε ερώτησης, σε σχέση με το φύλο, πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία κατά  $\chi^2$  και με την ακριβή δοκιμασία κατά Fisher (Fisher's Exact Test), όταν ο αναμενόμενος αριθμός συχνοτήτων ήταν μικρότερος του 5.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα στην ερώτηση περί των ετών που έχουν παρέλθει από τη συνταξιοδότησή τους δείγματος της έρευνάς μας, ομαδοποιήθηκαν κατά πενταετείς χρονικές περιόδους, που παρουσιάζουν μεταξύ τους μικρές διακυμάνσεις στα ποσοστά τους (Πίν. 2). Στη σχετική πλειοψηφία τόσο

**Πίνακας 1.** Ερωτήσεις επιδημιολογικού δελτίου

1. Πόσα χρόνια έχουν περάσει από τη συνταξιοδότησή σας; ..... χρόνια
2. Ποιες είναι οι πηγές των μηνιαίων εσόδων σας;
  - a) Η σύνταξη .....
  - β) Ενοίκια .....
  - γ) Ενίσχυση από συγγενείς .....
  - δ) Άλλες πηγές .....
 Ποιες; ....
3. Σε ποιο ύψος κυμαίνονται τα έσοδά σας μηνιαίως;
  - α) 100-300 ευρώ.....
  - β) 301-500 ευρώ.....
  - γ) 501-1000 ευρώ.....
  - δ) 1000 ευρώ και άνω....
4. Τα μηνιαία έσοδά σας ξεδεύονται για να καλύψουν ανάγκες;
  - α) Ιατροφαρμακευτικές .....
  - β) Νοσηλείας .....
  - γ) Διατροφής .....
  - δ) Ένδυσης .....
  - ε) Ενοικίου-συντήρηση κατοικίας .....
  - στ) Κοινωνικές υποχρεώσεις(π.χ.δώρα) .....
  - ζ) Ψυχαγωγίας .....
  - η) Άλλες ανάγκες .....
 Ποιες; ....
5. Επαρκούν τα μηνιαία έσοδά σας για να καλύψουν τις ανάγκες σας;
 

ΝΑΙ  ΟΡΙΑΚΑ  ΟΧΙ

 Εάν ΟΧΙ, πως αντιμετωπίζετε το πρόβλημα; ....
6. Εργάζεστε για να συμπληρώσετε τα εισοδήματά σας;
 

ΝΑΙ  , ΟΧΙ

 Εάν ΝΑΙ: α. Ποια εργασιακή απασχόληση έχετε; ....
   
β. Πόσες ώρες κυμαίνεται η εργασιακή σας απασχόληση εβδομαδιαίως; ....

**Πίνακας 2.** Κατανομή του δείγματος της έρευνας κατά φύλο και κατά πενταετείς χρονικές περιόδους, που παρήλθαν από την συνταξιοδότηση

Χρόνια	Άνδρες		Γυναίκες		Σύνολο	
	Αριθμός	%	Αριθμός	%	Αριθμός	%
έως 5	63	29,3	55	27,1	118	28,2
6-10	46	21,4	54	26,6	100	23,9
11-15	59	27,4	42	20,7	101	24,2
16 και άνω	47	21,9	52	25,6	99	23,7
Σύνολο	215	100,0	203	100,0	418	100,0

**Πίνακας 3.** Κατανομή των απαντήσεων του δείγματος της έρευνας στην ερώτηση περί των πιηγών των μηνιαίων εισοδημάτων, κατά φύλο

Πηγές μηνιαίων εισοδημάτων	Άνδρες		Γυναίκες		Σύνολο	
	Αριθμός	%	Αριθμός	%	Αριθμός	%
Σύνταξη	208	96,7	192	94,6	400	95,7
Ενοίκια	32	14,9	33	16,3	65	15,6
Συγγενείς	8	3,7	22	10,8	30	7,2
Εργασία (άλλες πηγές)	18	8,4	12	5,9	30	7,2
Σύνολο δείγματος	215	100,0	203	100,0	418	100,0

των ανδρών (29,3%), όσο και των γυναικών (27,1%) τα έτη που έχουν παρέλθει από τη συνταξιοδότησή τους, κυμαίνονται από 0-5 ( $p=0,266$ ).

Οι πηγές των μηνιαίων εισοδημάτων αφορούν σε αμφότερα τα φύλα, κατά κύριο λόγο, στη σύνταξη (95,7%) και δευτερευόντως σε έσοδα από ενοίκια ακινήτων (15,6%), (Πίν. 3). Από τους ανδρες 208 (96,7%) και από τις γυναικές 192 (94,6%) δήλωσαν ως πηγές εισοδημάτων τη σύνταξη ( $p=0,964$ ), ενώ τα ενοίκια δήλωθηκαν από το 14,9% των ανδρών και το 16,3% των γυναικών ( $p=0,987$ ). Αξιοσημείωτο είναι το ποσοστό 8,4% των ανδρών που δήλωσαν εισοδήματα από εργασία ( $p=0,330$ ), καθώς και το 10,8% των γυναικών, που δήλωσαν ως πηγή εισοδήματος οικονομική βοήθεια από συγγενείς ( $p=0,005$ ).

Η σχετική πλειοψηφία των υπερηλίκων

(28,9%) δήλωσε ως ύψος μηνιαίων εισοδημάτων 100-300 €, ενώ μόλις 69 (16,5%) άτομα δήλωσαν εισοδήματα, που υπερβαίνουν τα 1000 € μηνιαίων (Πίν. 4). Ως προς το φύλο η σχετική πλειοψηφία των ανδρών (38,1%) δήλωσε εισοδήματα 500-1000 € και των γυναικών (41,9%) 100-300 € ( $p<0,001$ ), δεδομένα που αναδεικνύουν, ότι η κατανομή των μηνιαίων εσόδων διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων.

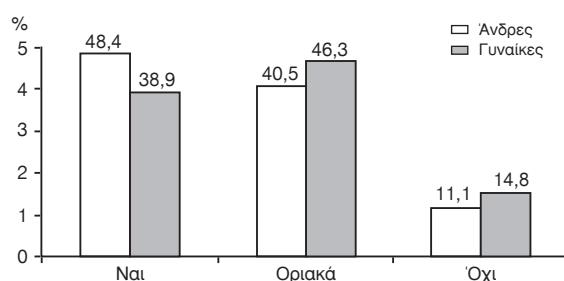
Τόσο οι ανδρες, όσο και οι γυναίκες απάντησαν στη σχετική ερώτηση, ότι οι ανάγκες που απορροφούν τα μηνιαία έσοδά τους είναι κατά σειρά η διατροφή (91,6%), ( $p=0,973$ ), η ιατροφαρμακευτική φροντίδα (82,5%), ( $p=0,987$ ), οι κοινωνικές υποχρεώσεις (65,3%), ( $p=0,082$ ) και η ένδυση (63,2%), ( $p=0,992$ ). Σε μικρότερα ποσοστά δηλώθηκαν η ψυχαγωγία και η νοσηλεία, ενώ 23 (5,5%)

**Πίνακας 4.** Κατανομή του δείγματος της έρευνας κατά φύλο και κατά μηνιαία έσοδα σε ευρώ

Μηνιαία έσοδα σε ευρώ	Άνδρες		Γυναίκες		Σύνολο	
	Αριθμός	%	Αριθμός	%	Αριθμός	%
100-300	36	16,7	85	41,9	121	28,9
301-500	52	24,2	62	30,5	114	27,3
501-1000	82	38,1	32	15,8	114	27,3
1000 ευρώ και άνω	45	21,0	24	11,8	69	16,5
Σύνολο δείγματος	215	100,0	203	100,0	418	100,0

**Πίνακας 5.** Κατανομή των απαντήσεων του δείγματος της έρευνας στην ερώτηση περί των αναγκών που απορροφούν τα μηνιαία έσοδα, κατά φύλο

Ανάγκες	Άνδρες		Γυναίκες		Σύνολο	
	Αριθμός	%	Αριθμός	%	Αριθμός	%
Ιατροφαρμακευτικές	176	81,9	169	83,3	345	82,5
Νοσηλείας	45	20,9	51	25,1	96	23,0
Διατροφής	195	90,7	188	92,6	383	91,6
Ένδυσης	135	62,8	129	63,5	264	63,2
Κατοικίας	18	8,4	17	8,4	35	8,4
Κοινωνικές υποχρεώσεις	149	69,3	124	61,1	273	65,3
Ψυχαγωγίας	102	47,4	44	21,7	146	34,9
Άλλες	16	7,4	7	3,4	23	5,5
Σύνολο δείγματος	215	100,0	203	100,0	418	100,0



**Εικ. 1.** Κατανομή των απαντήσεων του δείγματος της έρευνας στην ερώτηση “Επαρκούν τα μηνιαία έσοδά σας για να καλύψουν τις ανάγκες σας”, κατά φύλο.

άτομα δήλωσαν “άλλες ανάγκες”, στις οποίες περιέλαβαν κατά σειρά οικονομική βοήθεια που προσφέρουν προς τα παιδιά τους, υποχρεώσεις για δάνεια που είχαν λάβει στο παρελθόν και αγορά τσιγάρων (Πίν. 5).

Στην ερώτηση εάν επαρκούν τα μηνιαία έσοδα για την κάλυψη των αναγκών, 104 (48,4%) άνδρες και 79 (38,9%) γυναίκες απάντησαν θετικά, ενώ οι αρνητικές απαντήσεις αφορούσαν σε 24 (11,1%)

άνδρες και 30 (14,8%) γυναίκες ( $p=0,135$ ), (Εικ. 1).

Από τους 54 υπερήλικες, που δήλωσαν ότι δεν επαρκούν τα μηνιαία έσοδά τους για την κάλυψη των υφιστάμενων αναγκών, διευκρίνισαν, ότι αντιμετωπίζουν την κατάσταση, κατά κύριο λόγο, εργαζόμενοι (55,6%) και λαμβάνοντας βοήθεια από τα παιδιά τους ή άλλα πρόσωπα (42,6%), (Πίν. 6). Ειδικότερα, 18 άνδρες και 12 γυναίκες δήλωσαν ότι εργάζονται ( $p=0,01$ ), ενώ βοήθεια από τρίτα πρόσωπα δήλωσαν ότι λαμβάνουν 9 άνδρες και 14 γυναίκες ( $p=0,499$ ).

Η κατανομή των 30 υπερηλίκων, που δήλωσαν ότι εργάζονται, προς συμπλήρωση του εισόδηματός τους, κατά εργασιακή απασχόληση και ώρες εργασίας ανά εβδομάδα, απεικονίζεται στον πίνακα 7. Διαπιστώνεται, ότι η εργασιακή απασχόληση αφορά κατά κύριο λόγο σε αγροτικές εργασίες ( $p=1$ ), σε καθαρισμό οικιών ( $p=0,475$ ) και σε ραπτική ( $p=0,637$ ).

**Πίνακας 6.** Κατανομή των απαντήσεων στην ερώτηση περί αντιμετώπισης του προβλήματος, όσων εκ του δείγματος δήλωσαν ότι δεν επαρκούν τα μηνιαία έσοδά τους για την κάλυψη των αναγκών τους, κατά φύλο

Απαντήσεις	Άνδρες		Γυναίκες		Σύνολο	
	Αριθμός	%	Αριθμός	%	Αριθμός	%
Βοήθεια από τέκνα ή άλλα πρόσωπα	9	37,5	14	46,7	23	42,5
Οικονομίες παρελθόντος	5	20,8	7	23,3	12	22,2
Δάνεια	4	16,7	1	3,3	5	9,3
Εργασία	18	75,0	12	40,0	30	55,6
Σύνολο δείγματος	24	100,0	30	100,0	54	100,0

**Πίνακας 7.** Κατανομή όσων εκ του δείγματος της έρευνας δήλωσαν εργασιακή απασχόληση προς συμπλήρωση των εισοδημάτων τους, κατά φύλο, κατά εργασιακή απασχόληση και κατά ώρες εργασιακής απασχόλησης ανά εβδομάδα

Εργασιακή Απασχόληση	Άνδρες		Γυναίκες		Σύνολο	
	Αριθμός	Ώρες εβδομαδιαίων	Αριθμός	Ώρες εβδομαδιαίων	Αριθμός	Ώρες εβδομαδιαίων
Αγροτική	6	10-20	4	5-10	10	5-20
Ιχθυαλεία	1	8-10	—	—	1	8-10
Μελλισσοκομία	1	10-12	—	—	1	10-12
Οικοδομές	2	30-40	—	—	2	30-40
Ξυλουργική	1	12-15	—	—	1	12-15
Ραπτική	1	40-50	3	10-35	4	10-50
Εμπόριο	2	20-30	1	25-30	3	20-30
Κτηματομεσιτίες	1	6-10	—	—	1	6-10
Καθαριότητα οικιών	1	8-10	4	5-18	5	5-18
Οδήγηση ταξί	1	10-15	—	—	1	10-15
Ιεροψαλτική	1	3-5	—	—	1	3-5
Σύνολο δείγματος	18	3-50	12	5-35	30	3-50

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η συνταξιοδότηση αποτελεί μια διαδικασία, που αφορά σε οικονομικές παροχές του κράτους προς τους απόμαχους της εργασίας, σε ανταπόδοση του έργου που είχαν προσφέρει προς το κοινωνικό σύνολο και των χρηματικών εισφορών που είχαν καταβάλει κατά την περίοδο, που αποτελούσαν μέλη του οικονομικά ενεργού πληθυσμού της χώρας<sup>9</sup>.

Οι συνταξιοδοτικές παροχές επηρεάζονται άμεσα, ως προς τον τύπο της χρηματοδότησης και την έκταση της παρεχόμενης προστασίας, από τη γενικότερη φιλοσοφία και τους προσανατολισμούς των εφαρμοζόμενων συστημάτων συνταξιοδότησης. Τα συγκεκριμένα συστήματα διακρίνονται, με μία αδρή ομαδοποίηση σε αυτά που αποβλέπουν στην κάλυψη του εργαζόμενου πληθυσμού και σε αυτά που αποβλέπουν στην προστασία του συνόλου του πληθυσμού<sup>10</sup>.

Ανεξάρτητα, όμως, από τον τύπο του συνταξιοδοτικού συστήματος που εφαρμόζεται σε μια χώρα, είναι βέβαιο, ότι για ένα μεγάλο αριθμό υπερηλίκων η συνταξιοδότηση αποτελεί την απαρχή της ψυχικής και σωματικής τους κατάρρευσης<sup>2</sup>. Τα άτομα αυτά, περιορίζοντας σημαντικά τις δραστηριότητές τους, παρουσιάζουν ειδικές ανάγκες φροντίδας και περίθαλψης, που επιβαρύνουν όχι μόνο το οικογενειακό τους περιβάλλον, αλλά και το ευρύτερο κοινωνικό σύνολο. Επιπρόσθετα, το ύψος των συντάξεων και γενικά το σύνολο των εισοδημάτων, για την πλειοψηφία των υπερηλίκων, βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα, συνεισφέροντας στην επίταση των ιατροκοινωνικών προβλημάτων που αντιμετωπίζουν<sup>11</sup>.

Η γενική αυτή διαπίστωση επιβεβαιώνεται από τα αποτελέσματα της έρευνάς μας, από τα οποία προκύπτει, ότι η κύρια πηγή του μηνιαίου εισοδήματος των υπερηλίκων που διερευνήθηκαν, αφορά σε συντάξεις, το ύψος των οποίων, στο 83,5% του δειγματος, κυμαίνεται από 100-1000 €. Επιπλέον, 181 (43,4%) υπερηλίκες δήλωσαν, ότι τα μηνιαία εισοδήματά τους επαρκούν οριακά για την κάλυψη των αναγκών τους και 54 (12,9%), ότι δεν επαρκούν καθόλου.

Διαπιστώθηκε, επίσης, στην έρευνά μας, ότι οι ανάγκες που απορροφούν, κατά κύριο λόγο, τα μηνιαία έσοδα των υπερηλίκων είναι η ιατροφαρμακευτική φροντίδα και η διατροφή. Είναι γεγονός ότι, σε αρκετές περιπτώσεις, τα μηνιαία έσοδα των υπερηλίκων δεν επαρκούν για την αγορά φαρμάκων, για το ειδικό διαιτολόγιο που απαιτείται σε ορισμένες παθήσεις, καθώς και για την προιμήθεια

μέσων για τη διατήρηση της φυσικής τους κατάστασης και για την αυτοεξυπηρέτησή τους<sup>3,12</sup>. Επιπλέον, η διατήρηση των κρατικών δαπανών για την υγεία σε χαμηλά επίπεδα τα τελευταία χρόνια, συνδυαστικά με τα διαρθρωτικά και λειτουργικά προβλήματα του Εθνικού Συστήματος Υγείας, έχουν ως πρόσθετη συνέπεια τη διόγκωση των ιδιωτικών δαπανών των υπερηλίκων για την υγεία<sup>13</sup>.

Ως προς τη διατροφή, η έλλειψη οικονομικών πόρων οδηγεί πολλούς υπερηλίκες σε περιορισμό της ποιότητας και της ποσότητας των τροφών που καταναλώνουν, ενώ η απουσία ενός προσώπου, που θα μπορούσε, έστω και επ' αμοιβή, να συμβάλει στην προιμήθεια και τη μεταφορά τροφίμων από τα καταστήματα στο σπίτι, καθώς και στην παρασκευή του φαγητού τους, οδηγεί τους υπερηλίκες σε κατανάλωση τυποποιημένων και κονσερβοποιημένων τροφίμων για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα<sup>14</sup>. Τέλος, η έλλειψη πόρων αποτρέπει τους υπερηλίκες να επισκέπτονται οδοντιατρούς για την αντιμετώπιση των οδοντιατρικών και στοματολογικών προβλημάτων τους, με συνέπεια να παρουσιάζονται δυσκολίες στη διαδικασία της μάσησης και της κατάποσης, που επιτείνουν την ανορεξία και τις γαστρεντερικές διαταραχές<sup>14</sup>.

Οι υπερηλίκες που δήλωσαν ότι δεν επαρκούν τα μηνιαία έσοδά τους για την κάλυψη των αναγκών τους, ανέφεραν, ότι αντιμετωπίζουν το πρόβλημα, κατά κύριο λόγο, εργαζόμενοι προς συμπλήρωση του εισοδήματός τους και δευτερευόντως λαμβάνοντας οικονομική βοήθεια από τα τέκνα τους ή άλλα πρόσωπα.

Η εργασιακή απασχόληση του δείγματος της έρευνάς μας αφορά σε ποικίλους τομείς και ιδιαίτερα στον αγροτικό τομέα, στην καθαριότητα οικιών, στη φαρμακή και το εμπόριο. Γενικότερα στην Ελλάδα καταγράφησαν, κατά την απογραφή του πληθυσμού της χώρας το 2001, 81179 οικονομικά ενεργοί υπερηλίκες, οι οποίοι εργάζονται κατά κύριο λόγο, είτε για να συμπληρώσουν τη σύνταξή τους ή για να συμβάλουν στις ανάγκες μιας οικογενειακής επιχείρησης ή μιας αγροτικής εκμετάλλευσης. Πρέπει, όμως, να επισημανθεί, ότι ο συγκεκριμένος αριθμός είναι σαφώς μικρότερος από τον αντίστοιχο αριθμό των οικονομικά ενεργών υπερηλίκων του 1981, γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί στη σημάνση της αγροτικής οικονομίας και στη σχετική βελτίωση του εισοδήματος των ατόμων της τρίτης ηλικίας τα τελευταία χρόνια<sup>15-17</sup> (Πίν. 8).

Η γενικότερη διαπίστωση που προκύπτει από

Πίνακας 8. Κατανομή των οικονομικά ενεργών και μη Ελλήνων υπερηλίκων τα έτη 1981, 1991 και 2001, κατά φύλο

Φύλο	Οικονομική δραστηριότητα	1981		1991		2001	
		Αριθμός	%	Αριθμός	%	Αριθμός	%
Άνδρες υπερήλικες	Οικονομικά ενεργοί	143.740	11,6	59.686	4,2	60.803	3,3
	Οικονομικά μη ενεργοί	403.969	32,7	558.221	39,8	758.932	41,4
	Σύνολο	547.709	44,3	617.907	44,0	819.735	44,7
Γυναίκες υπερήλικες	Οικονομικά ενεργοί	34.161	2,8	15.022	1,1	20.376	1,1
	Οικονομικά μη ενεργοί	653.161	52,9	771.324	54,9	991.429	54,2
	Σύνολο	687.322	55,7	786.346	56,0	1.011.805	55,3
Σύνολο υπερηλίκων	Οικονομικά ενεργοί	177.901	14,4	74.708	5,3	81.179	4,4
	Οικονομικά μη ενεργοί	1.057.130	85,6	1.329.535	94,7	1.750.361	95,6
	Σύνολο	1.235.031	100,0	1.404.243	100	1.831.540	100,0

Πηγές: Επεξεργασία στοιχείων της Στατιστικής Επετηρίδας της Ελλάδος των ετών 1995, 2001 και 2003.

την έρευνά μας, είναι ότι η εισοδηματική κατάσταση του δείγματος των υπερηλίκων που διερευνήθηκε, βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα, με συνοδές επιπτώσεις στην ποιότητα της ζωής τους και στην ώθηση κάποιων εξ αυτών σε βιοποριστική εργασία. Με το δεδομένο ότι οι υπερήλικες προσέφεραν επί δεκαετίες ποικίλες υπηρεσίες προς την πολιτεία, την κοινωνία και την οικογένειά τους, είναι εύλογο να απαιτείται η εφαρμογή μιας μακρόπνοις συνταξιοδοτικής και ιατροκοινωνικής πολιτικής, που θα προσφέρει στα τελευταία χρόνια του βίου τους την ποιότητα ζωής, που τους αρμόζει.

## ABSTRACT

**Dardavessis Th, Spatharakis G, Haidits MB, Karathanassis V, Katsanaki C. The investigation of the income and the survival needs coverage in a sample of over-aged people. Hell Iatr 2007; 73: 129-135.**

The aim of the study, was to investigate the income status in a sample of over-aged adults, to detect and evaluate their everyday living needs and to assess if these needs are met. In a sample of 418 over-aged individuals (men 51.4%, women 48.6%), a special bulletin was completed by personal interview, which included facts such as gender, age, as well as a series of questions concerning economical issues. The results showed the following: a) 83.5% of the patients stated a monthly income ranging from 100 to 1000 euros, primarily derived from their pension, b) nutrition and medical-pharmaceutical care, in this order,

were stated as the most basic needs that absorb monthly income, c) 181 subjects (43.4%) stated that their monthly income is barely adequate to cover their needs, while 54 (12.9%) stated that it is completely inadequate, d) 30 subjects (7.2%) work, from 3 to 50 hours weekly, in order to support their income. It is concluded, that the income status of the over-aged adults investigated is low, and this has consequences on the quality of their life and urges some to work, in order to earn their daily bread. Given that over-aged people have offered, for decades, a variety of services towards the state, the community and their families, it is reasonable to demand the enforcement of a long-term pension and medical-pharmaceutical policy, which offer the deserved quality of life during their last years of life.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fox PD. Demography. London: Cambridge University Press, 1986.
2. Δαρδαβέσης Θ. Εισαγωγικά στοιχεία γηραιασικής και γεροντολογίας. Στο: Α. Κωσταρίδου Ευκλείδη (Επιμ.) Θέματα Γηροψυχολογίας και Γεροντολογίας. Αθήνα: Εκδόσεις Ελληνικά Γράμματα 1999: 31-50.
3. Δαρδαβέσης Θ. Ιατροκοινωνικά προβλήματα της τρίτης ηλικίας. Αθήνα: Υγειονομική Σχολή Αθηνών 1988.
4. Carey JR, Liedo P, Orizco D, Vaupel J. Slowing of mortality rates at older ages in Large Medfly Cohorts. Science 1992, 258, 16th Oct: 457-461.
5. Emke Poulopoulos I. The elderly in Greece. Demographic aging and living conditions. In: G. Alexander (Eds). International perspectives of aging. London: 1992: 161-183.

6. Δαρδαβέσης Θ. Τα οικονομικά προβλήματα των υπερηλίκων και οι ιατροκοινωνικές τους επιπτώσεις. Ιατρικά θέματα 1998, 11-12: 10-8.
7. Σκουτέλης Γ. Γήρανση του πληθυσμού: Η επιβάρυνση της Κοινωνικής Ασφάλισης. Στο: Γ. Κυριόπουλος, Ε. Γεωργούση, Γ. Σκουτέλης. Υγεία και κοινωνική προστασία στην Τρίτη ηλικία. Αθήνα: Κέντρο Κοινωνικών Επιστημών Υγείας 1994: 59-64.
8. Δαρδαβέσης Θ. Κοινωνικά προβλήματα ηλικιωμένων. Πρακτικά 3ου Συνεδρίου Γηραιατρικής και Γεροντολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος. Θεσσαλονίκη 1995: 237-43.
9. Κρεμαλής Κ. Δίκαιο Κοινωνικών Ασφαλίσεων. Αθήνα: Εκδόσεις Σάκκουλα 1985.
10. Σκουτέλης Γ. Κοινωνικές Ασφαλίσεις. Ανάπτυξη και κρίση. Αθήνα: Κέντρο Κοινωνικών Επιστημών της Υγείας, 1990.
11. Clark P, Spengler JJ. The economics of individual and population aging. Cambridge: Cambridge University Press 1980.
12. Έμκε Πουλοπούλου Η. Δημογραφική γήρανση, φτώχεια και εισοδήματα των ηλικιωμένων στην Ελλάδα. Στο: Γ. Κυριόπουλος, Ε. Γεωργούση, Γ. Σκουτέλης Υγεία και κοινωνική προστασία στην τρίτη ηλικία. Αθήνα: Κέντρο Κοινωνικών Επιστημών Υγείας 1994: 331-59.
13. Μόσιαλος Η, Δαρδαβέσης Θ, Γρηγοριάδου Α, Κατσουγιανόπουλος Β. Ιδιωτικές δαπάνες υπερηλίκων στην Ελλάδα. Επιστημονική Επετηρίδα Τμήματος Ιατρικής Α.Π.Θ. 1992, 19,1: 123-8.
14. Δαρδαβέσης Θ. Η διατροφή των υπερηλίκων Στο: Α. Κωσταρίδου-Ευκλείδη (Επιμ.). Θέματα Γηραιψυχολογίας και Γεροντολογίας. Αθήνα: Εκδόσεις Ελληνικά Γράμματα 1999: 143-58.
15. E.S.Y.E. Στατιστική Επετηρίδα της Ελλάδος 1994, 1995. Αθήνα: E.S.Y.E. 1996: 91.
16. E.S.Y.E. Στατιστική Επετηρίδα της Ελλάδος 2001. Αθήνα: E.S.Y.E. 2002: 93.
17. E.S.Y.E. Στατιστική Επετηρίδα της Ελλάδος 2003. Αθήνα: E.S.Y.E. 2004: 61.

**Αλληλογραφία:**

Θ. Δαρδαβέσης  
Αλ. Μιχαηλίδου 1  
546 40 Θεσσαλονίκη

**Corresponding Author:**

Th. Dardavassis  
1, Al. Michaelidou Str.  
546 40 Thessaloniki  
Greece

## Παρουσίαση πέντε νευρολογικών περιπτώσεων με αίτιο λοιμογόνο παράγοντα

Μ. Παπέ<sup>1</sup>, Κ. Μανδραβέλη<sup>1</sup>, Δ. Παπαδοπούλου<sup>1</sup>, Μ. Πασχαλίδου<sup>2</sup>,  
Ν. Τάσκος<sup>2</sup>, Σ. Αλεξίου-Δανιήλ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Μικροβιολογικό Εργαστήριο ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup> Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση πέντε νευρολογικών περιπτώσεων, με αίτιο συγκεκριμένο λοιμογόνο παράγοντα. Κατά τη διετία 2005-2006, διερευνήθηκαν 60 ασθενείς, νοσηλευόμενοι λόγω νευρολογικών διαταραχών στη Β' Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ. Έγινε εξέταση διπλών δειγμάτων αίματος και ENY, ένα κατά την αρχή της νόσου και ένα κατά τη φάση της ανάρρωσης. Τα δείγματα ορού και ENY εξετάστηκαν με τις μεθόδους ELISA και IFA έναντι των κυτταρομεγαλοϊού (CMV), Epstein-Barr (EBV), απλού έρπητα (HSV), ανεμευλογιάς - έρπητα ζωστήρα (VZV), αναπνευστικού συγκυτίου (RSV), Mycoplasma pneumoniae, Coxiella burnetii, Chlamydia pneumoniae, Rickettsia typhi/conori, Bartonella henselae/quintana. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε η αλυσιδωτή αντιδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (Real-time PCR) για την αναζήτηση γενετικού υλικού διαφόρων παραγόντων σε ορό, πλάσμα, ENY. Στο υλικό μας δε συ-

μπεριελήφθησαν ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς. Σε πέντε από τους 60 ασθενείς η διάγνωση της λοιμωξης τέθηκε από την ανεύρεση ειδικών αντισωμάτων και από τη μεταβολή του τίτλου στα δύο δείγματα που ελήφθησαν. Οι αιτιολογικοί παράγοντες που απομονώθηκαν και οι διαταραχές που προκάλεσαν ήταν Chlamydia pneumoniae (2 περιπτώσεις ασύμμετρης πολυνευροπάθειας), Coxiella burnetii (μία περίπτωση οπτικής νευρίτιδας και μία περίπτωση πολυνευροπάθειας), Bartonella henselae (1 περίπτωση οπτικής νευρίτιδας). Τα μη λοιμογόνα αίτια αποκλείστηκαν από την κλινική εξέταση, τον πλήρη παθολογικό - ανοσολογικό - ενδοκρινολογικό έλεγχο και τη νευροαπεικόνιση. Συμπεράσματα: Υπάρχει συσχέτιση κλινικών συνδρόμων του νευρικού συστήματος με λοιμογόνους παράγοντες και αυτοί θα πρέπει να διερευνώνται με ορολογικές και με μεθόδους μοριακής βιολογίας.

Ελλην. Ιατρ. 2007, 73: 136 - 141.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι νευρολογικές παθήσεις μπορούν να διαχωριστούν σε μεγάλες νοσολογικές οντότητες με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ως προς την έναρξη και την πορεία της νόσου, την εντόπιση της βλάβης και τη διαγνωστική προσέγγιση που πρέπει να ακολουθηθεί. Αναλυτικότερα στη νοσολογία του νευρικού συστήματος εκτός των αγγειακών παθήσεων, των απομιελινωτικών καταστάσεων, των χωροκατητηκών εξεργασιών, των νευρομυικών παθή-

σεων, των εκφυλιστικών, μεταβολικών και κληρονομικών καταστάσεων, συμπεριλαμβάνονται και οι λοιμώξεις.

Οι λοιμώξεις του νευρικού συστήματος, ανάλογα με την αιτιολογία διακρίνονται σε κοινές και άτυπες. Ως άτυπες χαρακτηρίζονται αυτές που δεν οφείλονται σε συνηθισμένους βακτηριακούς παράγοντες, όπως ο μηνιγγιτιδόκοκκος και ο αιμόφριλος της γρίπης. Στα αίτια που προκαλούν άτυπες λοιμώξεις συμπεριλαμβάνονται το *Mycoplasma*

*pneumoniae*<sup>1,2</sup>, το *Chlamydia pneumoniae*<sup>3,4</sup>, η *Coxiella burnetii*<sup>5,6</sup>, η *Bartonella henselae/quintana*<sup>7,8</sup>, η *Rickettsia typhi/conorii*<sup>9,10</sup> και οι ιοί *CMV*<sup>11,12</sup>, *EBV*<sup>13,14</sup>, *HSV*<sup>15,16</sup> και *VZV*<sup>17,18</sup>.

Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζονται πέντε με νευρολογική συνδρομή, από τις οποίες δύο οφειλονται σε *Chlamydia pneumoniae*, δύο σε *Coxiella burnetii* και ένα σε *Bartonella henselae*, και περιγράφονται τα οφέλη που προκύπτουν όταν η προσέγγιση και η θεραπεία είναι καθαρά αιτιολογική.

### ΥΔΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Τα έτη 2005-2006 εξετάστηκαν διπλά δείγματα αίματος από 60 ασθενείς, άντρες και γυναίκες (μέσης ηλικίας 44 ετών), οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στη Β' Νευρολογική Κλινική του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, με κλινική εικόνα λοιμωξης του νευρικού συστήματος. Οι ασθενείς ήταν άντρες και γυναίκες όλων των ηλικιών.

Δύο δείγματα αίματος ελήφθησαν, το ένα κατά την οξεία φάση της νόσου και το άλλο κατά τη φάση της ανάρρωσης, δηλαδή με μεσοδιάστημα 2-3 εβδομάδων και στάλθηκαν στο εργαστήριο. Επίσης, στην οξεία φάση πραγματοποιήθηκε λήψη και αποστολή στο εργαστήριο ENY και από τους 60 ασθενείς.

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: α) εξέταση των δειγμάτων ENY με καλλιέργεια και χρώση Gram, με προσδιορισμό κυττάρων, σακχάρου, λευκώματος, και ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων β) η ανοσοενζυμική μέθοδος ELISA (Ridascreen) και ο έμμεσος ανοσοφθορισμός IFA (Focus) για την ανίχνευση IgM και IgG αντισωμάτων σε ορό και ENY γ) η μέθοδος της Real-time PCR (LightCycler) για την αναζήτηση γενετικού υλικού σε ορό και ENY (Πίν. 1).

Τα ζεύγη των δειγμάτων ορού εξετάστηκαν παράλληλα και τα κριτήρια για την ορολογική διάγνωση ήταν η ανεύρεση ειδικών IgM αντισωμάτων και η τετραπλάσια αύξηση του τίτλου στα δύο δείγματα ή ο μονίμως υψηλός τίτλος IgG αντισωμάτων ( $\geq 1: 256$ ) και στα δύο δείγματα.

Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών πραγματοποιήθηκαν γενικές εργαστηριακές εξετάσεις, αιματολογικές, βιοχημικές, ανοσολογικές (CRP, RF, CIC, C3, C4, IgG, IgM, IgA, ANA, p-ANCA, c-ANCA, ENA, Anti-DNA). Σε επιλεγμένες μάλιστα περιπτώσεις, προς αποκλεισμό της σκλήρυνσης κατά πλάκας, διενεργήθηκε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI).

**Πίνακας 1.** Εφαρμογή μεθόδων ELISA και IFA για την ανίχνευση IgM/IgG αντισωμάτων στον ορό και στο ENY και η Real-time PCR για την αναζήτηση γενετικού υλικού διαφόρων παραγόντων σε ορό και ENY.

	Ανίχνευση IgM/IgG αντισωμάτων με ELISA	Ανίχνευση IgM/IgG αντισωμάτων με IFA	Αναζήτηση γενετικού υλικού με Real Time PCR
CMV, EBV, HSV, VZV	Ορός- ENY	Ορός- ENY	Ορός-ENY
RSV	Ορός- ENY	Ορός- ENY	-
Mycoplasma pneumoniae	Ορός- ENY	Ορός- ENY	-
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Ορός- ENY	Ορός- ENY	-
<i>Coxiella burnetii</i>	Ορός- ENY	Ορός- ENY	-
<i>Bartonella henselae/quintana</i>	Ορός- ENY	Ορός- ENY	-

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε 5 (8%) από τους 60 νοσηλευόμενους ασθενείς που παρουσίασαν κλινική εικόνα προσβολής του νευρικού συστήματος, διαπιστώθηκε ορολογικά η παρουσία ενός από τους προαναφερόμενους παραγόντες. Αναλυτικότερα διαπιστώθηκαν 1 περίπτωση οπτικής νευρίτιδας και 1 πολυνευροπάθειας από *Coxiella burnetii*, 2 περιπτώσεις ασύμμετρης πολυνευροπάθειας από *Chlamydia pneumoniae*, 1 περίπτωση οπτικής νευρίτιδας από *Bartonella henselae*.

Η πρώτη περίπτωση οπτικής νευρίτιδας αφορά νεαρή γυναίκα, ηλικίας 27 ετών, με ιστορικό κληρονομικής αμφιβληστροειδοπάθειας (fundus flavimaculatus). Η ασθενής προσήλθε με κεφαλαλγία, αιμωδίες άνω και κάτω άκρων και μείωση της οπτικής οξύτητας και στους δύο οφθαλμούς. Η έναρξη των συμπτωμάτων προσδιορίζεται ένα μήνα πριν την εισαγωγή. Εμπύρετο δεν αναφέρεται. Η κλινική εξέταση, νευρολογική και οφθαλμολογική, έθεσε τη διάγνωση της οπτικής νευρίτιδας. Η απεικονιστική διερεύνηση (MRI), η εξέταση του ENY, και ο ανοσολογικός έλεγχος απέκλεισαν την ύπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας. Αποδείχτηκε λοιμωξη από *Coxiella burnetii* λόγω αύξησης του τίτλου των ειδικών αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου φάσης II και διαπίστωσης οροαναστροφής (αύξηση των ειδικών αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου φάσης I) σε ένα δεύτερο δείγμα, 15 μέρες αργότερα (Πίν. 2).

Η δεύτερη περίπτωση λοιμωξης από *Coxiella* αφορά μία περίπτωση πολυνευροπάθειας. Άντρας, ηλικίας 35 ετών, προσήλθε με μείωση της μυϊκής ισχύος στα άνω άκρα, απουσία τενόντιων αντανακλαστικών, χαλαρή παράλυση στα κάτω άκρα και διαταραχή της αισθητικότητας. Ο ασθενής δεν παρουσίασε παρεγκεφαλιδική σημειολογία. Έγινε λεπτομερής νευροφυσιολογικός έλεγχος χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα. Τα αποτελέσματα της MRI εγκεφάλου, ο ανοσολογικός έλεγχος και ο έλεγχος

Πίνακας 2. Αποτελέσματα ορολογικού ελέγχου για *Coxiella burnetii* (περιστατικό 1)

	IgG phase I ELISA	IgG phase I IFA	IgG phase II ELISA	IgG phase II IFA	IgM phase I/II ELISA/IFA
1ο Δείγμα	1,3 x cut off	1:64 (+)	44 IU/ml	1:512 (+)	–
2ο Δείγμα	1,8 x cut off	1:256 (+)	69 IU/ml	1:2048 (+)	–
3ο Δείγμα	2,4 x cut off	1:1024 (+)	38 IU/ml	1:256 (+)	–

του ENY (λήψη κατά την εισαγωγή) ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Η διάγνωση της λοίμωξης από *Coxiella* τέθηκε επίσης ορολογικά με την εξέταση δύο δειγμάτων αίματος, το ένα κατά την έναρξη της νόσου και το άλλο κατά τη φάση της ανάρρωσης (Πίν. 3). Οι ορολογικές δοκιμασίες και η εφαρμογή της Real-time PCR για τα υπόλοιπα παθογόνα ήταν αρνητικά.

Στο ιστορικό και των δύο ασθενών αναφέρεται επαφή με ζώα (αιγαπόδβατα), όχι όμως κατανάλωση νωπού γάλακτος ή μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων. Και οι δύο αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με τετρακυκλίνη, φάρμακο εκλογής για την *Coxiella burnetii*. Στον προγραμματισμένο επανέλεγχο, ένα μήνα μετά το πέρας της θεραπείας διαπιστώθηκε σημαντική κλινική βελτίωση, ενώ ο τίτλος των IgG αντισωμάτων προοδευτικά μειώθηκε.

Η δεύτερη περίπτωση οπτικής νευροίτιδας, αφορά άντρα, ηλικίας 65 ετών, ο οποίος μετά από εγχείρηση καταρράκτη και δραση 10/10 άμφω, παρουσίασε αιφοτερόπλευρο οίδημα θηλής. Στο ιστορικό του αναφέρεται η ύπαρξη γάτας στην κατοχή του, καθώς και περιστατικό δήγματος απ' αυτή. Κατά την εξέταση των οπτικών πεδίων αποκα-

λύφτηκαν διάχυτα σκοτώματα. Προκειμένου να αποκλειστεί η σκλήρυνση κατά πλάκας διενεργήθηκε CT και MRI εγκεφάλου, εξέταση ENY, και ανοσολογικός έλεγχος. Η διάγνωση της λοίμωξης από *Bartonella henselae* τέθηκε με την εξέταση διαδοχικών δειγμάτων ορού με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού (IFA). Συνολικά εξετάστηκαν τρία δείγματα σε μεσοδιάστημα 4 μηνών. Σε κανένα από αυτά δεν ανιχνεύτηκαν IgM αντισώματα ενώ οι τίτλοι των IgG αντισωμάτων ήταν οι ακόλουθοι (Πίν. 4). Ο ανοσολογικός έλεγχος καθώς και ο ορολογικός με την εφαρμογή των μεθόδων IFA και ELISA για τα υπόλοιπα παθογόνα απέβησαν αρνητικοί. Αρνητική ήταν επίσης, η αναζήτηση γενετικού υλικού των iών *CMV*, *EBV*, *HSV*, *VZV*, με τη μέθοδο της Real-time PCR σε ορό και δάκρυα. Ο ασθενής αντιμετωπίσθηκε με χορήγηση γ-σφαιρίνης και αντιβίωσης (τετρακυκλίνης). Τα συμπτώματα υποχώρησαν προοδευτικά και ο τίτλος των IgG αντισωμάτων μειώθηκε.

Τέλος οι δύο περιπτώσεις λοίμωξης από *Chlamydia pneumoniae*, αφορούσαν δύο γυναίκες, ηλικίας 24 και 45 ετών, οι οποίες εισήχθησαν στην νευρολογική κλινική προς διερεύνηση παρόμοιας συμπτωματολογίας (αδυναμία αριστερού άνω

Πίνακας 3. Αποτελέσματα ορολογικού ελέγχου για *Coxiella burnetii* (περιστατικό 2)

	IgG phase I ELISA	IgG phase I IFA	IgG phase II ELISA	IgG phase II IFA	IgM phase I/II ELISA/IFA
1ο Δείγμα	1,2 x cut off	1:64 (+)	75 IU/ml	1:1024 (+)	–
2ο Δείγμα	3,5 x cut off	1:2048 (+)	36 IU/ml	1:256 (+)	–
3ο Δείγμα	2,0 x cut off	1:1024 (+)	30 IU/ml	1:128 (+)	–

Πίνακας 4. Αποτελέσματα ορολογικού ελέγχου για *Bartonella henselae* / quintana

	1η μέρα μετά την εισαγωγή	20η μέρα μετά την εισαγωγή	2 μήνες μετά την εισαγωγή
Τίτλος IgG έναντι <i>B. henselae</i>	1:8192 (+)	1:8192 (+)	1:4096 (+)
Τίτλος IgG έναντι <i>B. quintana</i>	1:4096 (+)	1:2048 (+)	1:512 (+)
Τίτλος IgM έναντι <i>B. henselae</i>	(–)	(–)	(–)
Τίτλος IgM έναντι <i>B. quintana</i>	(–)	(–)	(–)

**Πίνακας 5.** Αποτελέσματα ορολογικού ελέγχου 1<sup>ου</sup> περιστατικού για Chlamydia pneumoniae

	1ο δείγμα	2ο δείγμα
Τίτλος IgM έναντι <i>C. pneumoniae</i>	1:40 (+)	< 1:10 (-)
Τίτλος IgG έναντι <i>C. pneumoniae</i>	1:32 (+)	1:1024 (+)

άκρου, αρχόμενης από 24ώρου χωρίς άλλα συνοδά συμπτώματα). Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε αδυναμία απαγωγής του βραχίονα στο οριζόντιο επίπεδο και υπαισθησία στην έξω επιφάνεια αυτού, κατάργηση των τενοντίων αντανακλάσεων και ήπια μείωση της εν τω βάθει αισθητικότητας του αριστερού άνω άκρου. Τα ευρήματα από το ηλεκτρομυογράφημα ήταν συμβατά με ασύμμετρη γενικευμένη πολυνευροπάθεια και νευρογενή βλάβη στο αριστερό άνω άκρο. Ο γενικός εργαστηριακός έλεγχος, η κ/α - κυτταροχημική - ηλεκτροφόρηση – ανοσοκαθήλωση του ENY ανευρέθησαν στα φυσιολογικά δρια. Τέθηκε η διάγνωση της λοιμωξης από *Chlamydia pneumoniae* λόγω θετικοποίησης των ειδικών IgM και ανερχόμενου τίτλου των IgG αντισωμάτων στον ορό. Τα IgM αρνητικοποιήθηκαν μετά από 20 ημέρες (Πίν. 5 και 6), ενώ τα συμπτώματα υποχώρησαν προοδευτικά μετά τη λήψη της θεραπείας (ενδοφλέβια χορήγηση γ-σφαιρίνης, από του στόματος χορήγηση τετρακυκλίνης). Ο ορολογικός έλεγχος (IFA και ELISA) απέβη επίσης αρνητικός για τα υπόλοιπα παθογόνα.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η προσβολή του νευρικού συστήματος κατά τη διάρκεια διαφόρων λοιμωδών καταστάσεων είναι ένα συχνό και συχνά επικίνδυνο γεγονός λόγω των ποικιλών, σοβαρών και ενδεχομένως μονίμων νευρολογικών διαταραχών.

Στοιχείο-κλειδί στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων του νευρικού συστήματος είναι η γνώση του τρόπου διείσδυσης των διαφόρων παθογόνων και της κλινικής εικόνας που προκαλούν. Σημαντικά βήματα έχουν γίνει στην κατανόηση των μηχανισμών δράσης γνωστών μικροβίων όπως ο στρεπτοκοκός, ο μηνιγγιτιδόκοκκος και ο αιμόφιλος της γρίπης<sup>19,20</sup>. Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά για τους ανάλογους μηχανισμούς καθώς και των κλινικών εκδηλώσεων των άτυπων παθογόνων όπως είναι η *Coxiella burnetii*, η *Bartonella henselae* και το *Chlamydia pneumoniae*.

Στην εργασία μας, σε 5 (8%) από τους 60 νο-

**Πίνακας 6.** Αποτελέσματα ορολογικού ελέγχου 2<sup>ου</sup> περιστατικού για Chlamydia pneumoniae

	1ο δείγμα	2ο δείγμα
Τίτλος IgM έναντι <i>C. pneumoniae</i>	1:40 (+)	< 1:10 (-)
Τίτλος IgG έναντι <i>C. pneumoniae</i>	1:16 (+)	1:512(+)

σηλευόμενους ασθενείς επιβεβαιώθηκε ορολογικά η παρουσία κάποιου από τους παράγοντες που προκαλούν άτυπη λοιμωξη. Αναλυτικότερα, διαπιστώθηκαν 2 περιστατικά από *Coxiella burnetii* (1 οπτικής νευροίτιδας και 1 πολυνευροπάθειας), 2 περιστατικά από *Chlamydia pneumoniae* (ασύμμετρη πολυνευροπάθεια) και 1 περιστατικό από *Bartonella henselae* (οπτική νευροίτιδα). Για τους υπόλοιπους ασθενείς, στους οποίους ο ορολογικός έλεγχος απέβη αρνητικός, δε γνωρίζουμε την τελική διάγνωση. Πιθανόν να έπασχαν από κοινή μικροβιακή λοιμωξη ή από κάποια άλλη νευρολογική πάθηση. Όλα τα περιστατικά αντιμετώπιστηκαν επιτυχώς με την κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση.

Η *Coxiella burnetii* είναι υπεύθυνη για την οξεία και χρόνια μιρφή του πυρετού Q. Σε αρκετές περιπτώσεις οξείας λοιμωξης η συμπτωματολογία απουσιάζει, ενώ στις σοβαρότερες είναι δυνατό να προκληθεί εμπύρετο, άτυπη πνευμονία, περικαρδίτιδα και ηπατίτιδα. Η ενδοκαρδίτιδα είναι η σοβαρότερη και η συχνότερη εκδήλωση της χρόνιας λοιμωξης. Τα νευρολογικά χαρακτηριστικά του πυρετού Q είναι μη ειδικά και περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων. Ο πονοκέφαλος θεωρείται η πιο συχνή νευρολογική διαταραχή (έως και 40%) ενώ σε μικρότερο ποσοστό (0,2-2%) αναφέρονται η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, η αφασία, η αταξία, η ψυχώση, η περιφερική νευροίτιδα και οι οπτικές διαταραχές<sup>21-23</sup>.

Ο μηχανισμός εισβολής στο νευρικό σύστημα δεν είναι απόλυτα γνωστός, θεωρείται όμως πιθανό ότι συμβαίνει από την κυκλοφορία "μολυσμένων" από την *Coxiella* μονοκυττάρων. Παρατεταμένη παραμονή της σ' αυτά συνδέεται με αυξημένη κυτταρική έκκριση TNF-α, IL-10 και transforming growth factor β1, παραγόντων που εντείνουν την βακτηριακή δράση έναντι των κυττάρων στόχων<sup>24,25</sup>.

Η *Bartonella henselae* αποτελεί την αιτία αρκετών λοιμώξεων στον άνθρωπο, όπως είναι η νόσος εξ ονύχων γαλής, λεμφαδενοπάθεια, ενδοκαρδίτιδα και διαλείπουσα βακτηριαιμία. Κατά τη

διάρκεια αυτών των καταστάσεων είναι δυνατή και η συμμετοχή του νευρικού συστήματος με κύριες εκδηλώσεις εγκεφαλοπάθεια, άσηπτη μηνιγγίτιδα, διαταραχές συμπεριφοράς, κατάθλιψη, οπτική νευρίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barre<sup>7,8</sup>. Οι νευρολογικές διαταραχές πιθανότατα οφείλονται σε προσβολή των μακροφάγων από την *Bartonella* και διασπορά αυτών στο κεντρικό νευρικό σύστημα, λόγω της ικανότητάς τους να διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η είσοδος του παθογόνου στον εγκέφαλο οδηγεί σε προσβολή των μικρογλοιακών κυττάρων, σε αυξημένη παραγωγή των κυτταροκινών IL-1 και TNF-α και σε άμεση, τοπική δράση αυτών στα νευρικά κύτταρα (π.χ. κύτταρα μυελίνης)<sup>26,27</sup>.

Το *Chlamydia pneumoniae* είναι ένα σύνηθες αίτιο βρογχίτιδας, πνευμονίας, λοιμώξεων των παραρρινικών κοιλοτήτων και πιθανόν αθηροσκλήρωσης. Τα τελευταία χρόνια έχει ενοχοποιηθεί και για αρκετές νευρολογικές διαταραχές όπως εγκεφαλίτιδα, σκλήρυνση κατά πλάκας, σύνδρομο Guillain-Barre<sup>3,4</sup>. Η δράση του οφείλεται και εδώ στη διασπορά προσβεβλημένων μονοκυττάρων στο νευρικό σύστημα, άμεση δράση στα κύτταρα της μικρογλοίας, παραγωγή κυτταροκινών και μεταλλοπρωτεΐνασης (MMP-9), με τελικό αποτέλεσμα την επαγωγή των φλεγμονώδων αντιδράσεων<sup>28</sup>. Τα τελευταία χρόνια έχει ενοχοποιηθεί και ένας δεύτερος μηχανισμός, η μοριακή ομοιότητα μεταξύ χλαμυδιακών πεπτιδών και νευρογενών αντιγόνων (MBP, MAG, GM1, MOG) με αποτέλεσμα την παραγωγή αυτοαντισωμάτων και την πρόκληση διασταυρούμενων αντιδράσεων<sup>29</sup>.

Η συμμετοχή των ανωτέρω παθογόνων στις λοιμώξεις που περιγράφηκαν ενισχύεται από την διαπίστωση οροαναστροφής στα δείγματα αίματος που ελήφθησαν, το ένα κατά την οξεία φάση της νόσου και το άλλο κατά τη φάση της ανάρρωσης, από την απουσία λοίμωξης από άλλα παθογόνα, η οποία επιβεβαιώθηκε ορολογικά και από την αναζήτηση γενετικού υλικού και τέλος από την υποχρηση των συμπτωμάτων μετά τη χορήγηση της ειδικής αντιιμορφικής αγωγής.

Η απουσία των IgM αντισωμάτων δεν είναι περίεργη δεδομένου ότι τα περιστατικά είναι χρόνια. Επίσης, στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι σε λοιμώξεις από *Bartonella* και *Coxiella* είναι συχνή η μη ανεύρεση IgM αντισωμάτων και η διάγνωση στηρίζεται στην οροαναστροφή.

Συμπερασματικά στην παρούσα εργασία επισημαίνεται ότι τα άτυπα παθογόνα θα πρέπει να

λαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση παρόμοιων περιστατικών και ότι η θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει να είναι καθαρά αιτιολογική.

## ABSTRACT

**Pape M, Mandraveli K, Papadopoulou D, Paschalidou M, Taskos N, Alexiou-Daniil S.** Neurological complications due to rare infections agents. *Hell Iatr* 2007, 73: 136-141.

The aim of our study was to investigate the frequency of rare infectious agents causing viral and atypical infections of the nervous system. Cerebrospinal fluid and paired blood samples taken in the acute and the convalescent phase from 60 patients, men and women of all ages, hospitalized in the AHEPA University Hospital for neurological manifestations, were sent for serological tests. Sera were tested for the presence of antibodies against *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella henselae/quintana*, CMV, EBV, HSV, VZV using the indirect immunofluorescent antibody (IFA) test and the enzyme-linked immunosorbent (ELISA) assay. Using real-time PCR, blood specimens and cerebrospinal fluid were tested for CMV, EBV, HSV, VZV, but no viral genome was detected. No immunocompromised patients were enrolled in our study. In 5 of the 60 patients (8%), the serological diagnosis was confirmed by seroconversion or a permanent high titer in both blood specimens, obtained in the acute and in the convalescent phase of the disease. The causative agents of neurological dysfunctions were found to be *Coxiella burnetii* (1 case of optic neuritis and 1 case of Guillain-Barre), *Chlamydia pneumoniae* (2 cases of polyneuropathy), *Bartonella henselae* (1 case of optic neuritis). Our findings were compared to those of other studies. Rare infectious agents causing viral or atypical infections should be considered in the differential diagnosis of nervous system disorders.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Daxboeck F. *Mycoplasma pneumoniae central nervous system infections*. Curr Opin Neurol 2006, 19(4): 374-8.
2. Tsiodra S, Kelesidis I, Kelesidis T, Stamboulis E, Giannarou H. Central nervous system manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections. J Infect 2005, 51(5): 343-54.
3. Stratton CW, Sirram S. Association of *Chlamydia pneumoniae* with central nervous system disease. Microbes Infect 2003, 5(13): 1249-53.

4. Horvath Z, Vescei L. The significance of Chlamydia pneumoniae in selected neurologic disorders. Idegyogy Sz 2006, 59(1-2): 4-16.
5. Kofteridis P, Mazokopakis E, Tselentis Y, Gikas A. Neurological complications of acute Q fever infection. Eur J Epidemiol 2004, 19: 1051-4.
6. Berinit E, Pouget J, Janbon F, et al. Neurological involvement in acute Q fever: A report of 29 cases and review of the literature. Arch Intern Med 2002, 162: 693-700.
7. Podsiadly E, Chmielewski T, Tylewska-Wierzbowska S. Bartonella henselae and Bartonella burgdorferi infections of the central nervous system. Ann N Y Acad Sci 2003, 990: 404-6.
8. Kawasaki A, Wilson DL. Mass lesions of the posterior segment associated with Bartonella henselae. Br J Ophthalmol 2003, 87(2): 248-9.
9. Tzavella K, Hatzidis IS, Vakali A, Mandraveli K, Zioutas D, Alexiou-Daniel S. Severe case of Mediterranean spotted fever in Greece with predominantly neurological features. J Med Microbiol 2006, 55(Pt 3): 341-3.
10. Aliqua Z, Bourazza A, Lamsyah H, et al. Neurologic feature of Mediterranean spotted fever: a study of four cases. Rev Med Interne 2003, 24(12): 824-9.
11. Tsutsui Y, Kosugi I, Kawasaki H. Neuropathogenesis in cytomegalovirus infection: indication of the mechanisms using mouse models. Rev Med Virol 2005, (15): 327-45.
12. Burzenidze E, Chundzadze M, Zhvania M, Chikovani M. Neurological symptoms of cytomegalovirus infection in children. Georgian Med News 2005, (122): 44-7.
13. Weinberg A, Bloch KC, Li S, Tang YW, Palmer M, Tyler KL. Dual infections of the central nervous system with Epstein-Barr virus infection. J Infect Dis 2005, 191(2): 234-7.
14. Volpi A. Epstein-Barr virus and human herpesvirus type 8 infections of the central nervous system. Herpes 2004, 11 Suppl 2: 120A-127A.
15. Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: Adolescents and adults. Antiviral Res 2006, 71(2-3): 17-28.
16. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. Herpes 2004, 11 Suppl 2: 48A-56A.
17. Koskinen M, Piiparin H, Rantalaio T, et al. Acute central nervous system complications in varicella zoster virus infections. J Clin Virol 2002, 25(3): 293-301.
18. Aberle SW, Puchhammer-Stockl E. Diagnosis of herpes virus infections of the central nervous system. J Clin Virol 2002, 25 Suppl 1: 79-85.
19. Huang S. H., Jong A. Cellular mechanisms of microbial proteins contributing to invasion of the blood-brain barrier. Cell Microbiol 2001, 3: 277-87.
20. Zhang JR, Tuomanen E. Molecular and cellular mechanisms for microbial entry into the CNS. J Neurovirol 1999, 5: 591-603.
21. Reilly S, Northwood JL, Caul EO. Q fever in Plymouth, 1972-1988. A review with particular reference to neurological manifestations. Epidemiol Infect 1990, 105: 391-408.
22. Rault D, Tissot-Dupont H, Foucault C, et al. Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiological features of 1383 infections. Medicine (Baltimore) 2000; 79: 109-23.
23. Berinit E, Pouget J, Janbon F, et al. Neurological involvement in acute Q fever: A report of 29 cases and review of the literature. Arch Intern Med 2002, 162: 693-700.
24. Dellacasagrande J, Ghigo E, Capo C, Raoult D, Mege J. L. Coxiella burnetii survives in monocytes from patients with Q fever endocarditis: involvement of tumor necrosis factor. Infect Immun 2000, 68: 3784-6.
25. Capo C, Zaffran Y, Zugun F, Houptikian P, Raoult D, Mege JL. Production of interleukin-10 and transforming growth factor beta by peripheral blood mononuclear cells in Q fever endocarditis. Infect Immun 1999, 64: 4143-7.
26. Selmaj JW, Raine CS. Tumor necrosis factor mediated myelin and oligodendrocyte damage in vitro. Ann Neurol 1988, 23: 339-46.
27. Tyor WR, Glass JD, Griffin JW, et al. Cytokine expression in the brain during the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Neurol 1992, 31: 349-60.
28. Ikejima H, Friedman H, Yamamoto Y. Chlamydia pneumoniae infection of microglial cells in vitro: a model of microbial infection for neurological disease. J Med Microbiol 2006, 55(Pt 7): 947-52.
29. Vojdani A, Campell AW, Anyanwu E, Kashanian A, Bock K, Vojdani E. Antibodies to neuron-specific antigens in children with autism: possible cross-reaction with encephalitogenic proteins. J Neuroimmunol 2002, 129(1-2): 168-77.

*Αλληλογραφία:*

Μ. Παπέ  
Φαέθωνος 2  
551 32 Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

M. Pape  
2, Faethonos Str.  
551 32 Thessaloniki  
Greece

## Παραθυρεοειδική κρίση ως πρώτη εκδήλωση πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού

Γ. Ντάιος, Χ. Σαββόπουλος, Α. Χατζητόλιος, Α. Χατζηνικολάου,  
Γ. Καιάφα, Ι. Οικονόμου, Ι. Σουλτάτη, Δ. Καραμήτσος

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Παρουσιάζουμε την περίπτωση ασθενούς 61 ετών με σοβαρή υπερασβεστιαιμία λόγω αδενώματος παραθυρεοειδούς αδένα. Η ασθενής εισήχθη στην κλινική μας με τυπική κλινική εικόνα υπερασβεστιαιμίας και υψηλό ασβέστιο ορού ( $Ca^{2+}$  17,6 mg/dl). Από τον περαιτέρω εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης ορού. Η ασθενής αντιμετωπίσθηκε αρχικά συντηρητικά, εώς ότου το ασβέστιο ορού επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα και στη συνέχεια υποβλήθηκε σε παραθυρεοειδεκτομή. Η κλινική εικόνα της βελτιώθηκε άμεσα ήδη από την

πρώτη μετεγχειρητική ημέρα. Η παραθυρεοειδική κρίση είναι μια σπάνια και σοβαρή επιπλοκή του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Λιγότερες από 200 περιπτώσεις έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία. Η πρόγνωση είναι μέτρια: η θνητότητα είναι 100% σε περιπτώσεις αδενωμάτων που δε χειρουργούνται, ενώ ακόμη και σε χειρουργημένους ασθενείς προσεγγίζει το 60%. Τονίζεται, συνεπώς, η ιδιαίτερη σημασία που έχει η έγκαιρη διάγνωση και η άμεση συντηρητική και χειρουργική αντιμετώπιση.

Ελλην Ιατρ 2007, 73: 142 - 145.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι συνηθέστερες αιτίες υπερασβεστιαιμίας είναι ο πρωτοπαθής υπεροπαραθυρεοειδισμός και τα κακοήθη νοσήματα<sup>1,2</sup>. Στην πρώτη περίπτωση το ασβέστιο ορού είναι συνήθως μόνο οριακά αυξημένο<sup>3</sup>, ενώ στη δεύτερη, συνήθως παρατηρείται σημαντική υπερασβεστιαιμία<sup>2</sup>. Σπάνια, ένα μικρό ποσοστό ασθενών με πρωτοπαθή υπεροπαραθυρεοειδισμό εμφανίζει σοβαρού βαθμού υπερασβεστιαιμία (>15 mg/dl). Πρόκειται για μια επείγουσα κατάσταση που ονομάζεται παραθυρεοειδική κρίση, συνοδεύεται συνήθως από νεφρική, γαστρεντερολογική και νευρολογική συμπετοχή και χρηζεί άμεσης και επιθετικής αντιμετώπισης<sup>4</sup>.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ασθενής γυναίκα, 61 ετών διακομίσθηκε στην κλινική μας από Περιφερικό Νοσοκομείο με συμπτωματολογία που πε-

ριελάμβανε βυθιότητα, αποποσανατολισμό σε χώρο και χρόνο, διαταραχές συμπεριφοράς, έντονη κεφαλαλγία, εμέτους και δυσκοιλιότητα. Τα συμπτώματα εγκαταστάθηκαν άμεσα σε διάστημα μικρότερο των δώδεκα ωρών. Η ασθενής δεν υπέφερε από κάποιο χρόνιο νόσημα, ούτε λάμβανε κάποια χρόνια φαρμακευτική αγωγή, επίσης δεν ανέφερε παλαιότερη νοσηλεία. Μάλιστα, μόλις πριν τέσσερις μήνες είχε υποβληθεί σε εργαστηριακό έλεγχο ουσιών με φυσιολογικά ευρήματα ( $Ca$  8,9 mg/dl,  $P$  3,8 mg/dl).

Ο εργαστηριακός έλεγχος κατά την εισαγωγή αποκάλυψε σοβαρού βαθμού υπερασβεστιαιμία ( $Ca^{2+}$  17,6 mg/dl), η οποία επιβεβαιώθηκε με διαδοχικές μετρήσεις. Ο υπόλοιπος εργαστηριακός έλεγχος ήταν εντός φυσιολογικών ορίων: HCT 40,3%, WBC 7800/mm<sup>3</sup>, PLT 354000/mm<sup>3</sup>, Ουρία 34 mg/dl, Κρεατινίνη 0,53 mg/dl, Na 138 mg/dl, P 2,7 mg/dl, K 4,3 mg/dl, LDH 302 u/l, SGOT=13 u/l, SGPT 23 u/l, CPK 26 u/l, Χολεσυθρίνη 0,42 mg/dl. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα διαπιστώθηκε φλεβοκομβικός ρυθμός με φυσιολογικού εύρους QT διαστήματα. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου ήταν φυσιολογική.

Η αρχική αντιμετώπιση της υπερασβεστιαιμίας στηρίχθηκε σε καλή ενυδάτωση, ενδοφλέβια χορήγηση διουρητι-

κών αγκύλης (φουροσεμίδη, 40 mg ημερησίως) και ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών (4mg ζολενδρονάτης). Τα επίπεδα ασβεστίου βελτιώθηκαν άμεσα όπως φαίνεται και στην εικόνα 1.

Η μέτρηση της παραθυροειδικής έθεσε την τελική διάγνωση της παραθυροειδικής κρίσης, καθώς ανιχνεύθηκε περίπου 8 φορές υψηλότερη από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα ( $\text{PTH}=56,6 \text{ pmol/l}$ , φ.τ.  $<6,9 \text{ pmol/l}$ ). Από τον υπερηχογραφικό έλεγχο διαπιστώθηκε υποηχοϊκό μόρφωμα στην κάτω ομάδα των παραθυροειδικών αδένων δεξιά, κάτι το οποίο επιβεβιώθηκε και με σπινθηρογράφημα, όπως φαίνεται στις εικόνες 2 και 3. Ο ακτινολογικός έλεγχος των οστών ήταν φυσιολογικός. Τέλος, η ασθενής υποβλήθηκε σε ολοσωματική αξονική τομογραφία με την οποία αποκλείσθηκε η πιθανότητα ύπαρξης ενδοκρινικών όγκων που ορισμένες φορές συνοδεύουν τα παραθυροειδικά αδενώματα (σύνδρομα πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας-MEN).

Η ασθενής υποβλήθηκε σε χειρουργική αφαίρεση του δεξιού κατώτερου παραθυροειδικού σωματίου την όγδοη μέρα νοσηλείας, ενώ το ασβέστιο ορού είχε ήδη προεγχειρητικά επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα. Στην ιστολογική εξέταση διαπιστώθηκαν διαυγή και κυρία κύτταρα σε πυκνή διάταξη, χωρίς στοιχεία κακοήθειας, ευρήματα συμβατά με αδένωμα. Τις τρεις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες διαπι-

στώθηκε υπασβεστιαμία, η οποία εκδηλώθηκε με αιμοδίξες των άκρων και περιστοματικά, καθώς και σπασμό στις πηγες-οκαρπικές αρθρώσεις άμφω, και η οποία αντιμετωπίστηκε με χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου. Τα επίπεδα της παραθυροειδικής ορού επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα ( $\text{PTH} 5,2 \text{ pmol/l}$ ) ήδη από την πρώτη μετεγχειρητική μέρα.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πρώτη περιγραφή της παραθυροειδικής κρίσης έγινε το 1923 από τους Dawson και Struthers<sup>5</sup>. Έκτοτε, στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν δημοσιευθεί λιγότερα από 200 περιστατικά<sup>6</sup>. Τις περισσότερες φορές αποτελεί επιπλοκή γνωστού ήδη πρωτοπαθούς υπερπαραθυροειδισμού<sup>7</sup>. Αυτό όμως δε φαίνεται να ισχύει στην περίπτωση που παρουσιάζουμε, καθώς:

- Πρώτον, ο πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός δεν αναφερόταν στο ιστορικό της ασθενούς

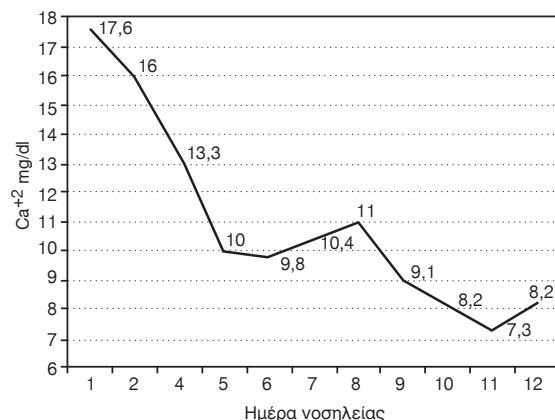
- Ο απεικονιστικός έλεγχος των οστών ήταν φυσιολογικός

- Δε διαπιστώθηκε νεφρική συμμετοχή

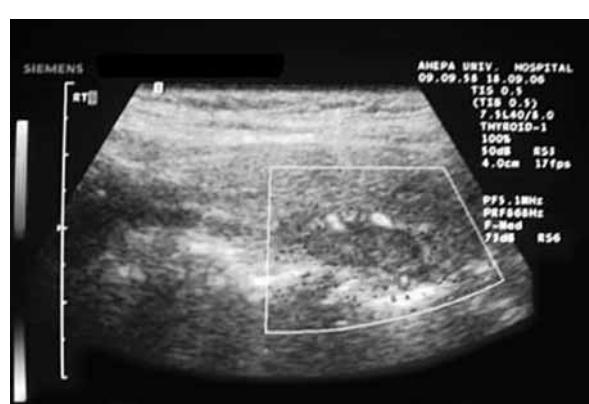
- Στον πρόσφατο (προ τετραμήνου) εργαστηριακό έλεγχο βρέθηκαν φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου.

Πρόκειται, συνεπώς, για την πρώτη εκδήλωση της νόσου που οδήγησε και στη διάγνωση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυροειδισμού.

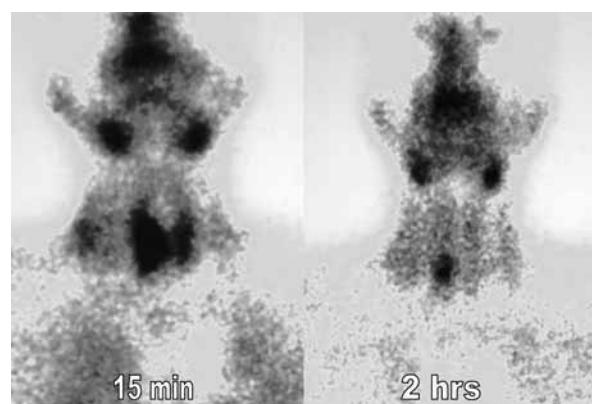
Σε μια έρευνα των Payne και Fitchett<sup>7</sup> μελετήθηκαν 70 περιπτώσεις παραθυροειδικής κρίσης. Η αναλογία των δύο φύλων ήταν σχεδόν 1:1, σε αντίθεση με το χρόνιο υπερπαραθυροειδισμό, όπου η αναλογία είναι τουλάχιστο 2:1 υπέρ των θήλεων. Ο μέσος ορος ηλικίας των ασθενών ήταν τα 46,87 έτη. Η μέση τιμή ασβεστίου ήταν 19,38 mg/dl. Σε 60 περιπτώσεις (85,7%) διαπιστώθηκε αδένωμα παραθυροειδούς, σε 7 (10%) υπερπλασία και των τεσσάρων αδένων, ενώ σε 2 περιπτώ-



Εικ. 1. Διακύμανση ασβεστίου ορού.



Εικ. 2. Υποηχοϊκό μόρφωμα στην κάτω ομάδα των παραθυροειδικών αδένων δεξιά.



Εικ. 3. Σπινθηρογραφική εικόνα αδενώματος κατώτερου δεξιού παραθυροειδικού σωματίου.

σεις (3%) καρκίνωμα. Σε 34 περιπτώσεις (61,8%) το αδένωμα εντοπίσθηκε δεξιά, σε 14 (25,4%) αριστερά και σε 7 (12,7%) στο μεσοθωράκιο.

Σε μια μεταγενέστερη έρευνα των Wang και Guyton<sup>4</sup> μελετήθηκαν 14 περιστατικά. Η κλινική εικόνα των ασθενών παρουσίασε μεγάλη ποικιλομορφία: η πλειοψηφία εμφάνισε αδυναμία, καταβολή, αποπροσανατολισμό σε χώρο και χρόνο, λήθαργο ως και κώμα. Παράλληλα, αρκετά συχνά (50% των περιπτώσεων) ήταν και τα συμπτώματα από το γαστρεντεροκό σύστημα με ναυτία και δυσκοιλιότητα, ενώ 5 ασθενείς εμφάνισαν ρουκετειδείς εμετούς. Οχτώ ασθενείς εκδήλωσαν συμπτώματα από το ουροποιητικό, όπως πολυουρία και νυκτουργία, ενώ έξι εμφάνισαν αιματουργία.

Η παραθυρεοειδική κρίση συνήθως αποτελεί επιπλοκή ήδη γνωστού πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι Payne και Fitchett<sup>7</sup> αναφέρουν ότι στην πλειοψηφία των περιστατικών προϋπήρχε χρόνιος υπερπαραθυρεοειδισμός, χωρίς όμως να δίνουν ακριβή στοιχεία. Σε μια αναδρομική μελέτη των Fitzpatrick και Bilezikian<sup>8</sup> σε 48 ασθενείς με παραθυρεοειδική κρίση, διαπιστώνεται ότι στο 69% των περιπτώσεων υπήρχε οστική νόσος, ενώ σε 53% νεφρολιθίαση, ευρήματα ενδεικτικά χρόνιου υπερπαραθυρεοειδισμού. Ανάλογα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στη μελέτη των Wang και Guyton<sup>4</sup>, όπου 6 ασθενείς (42.8%) εμφάνισαν αιματουργία λόγω νεφρολιθίασης.

Η ασθενής που παρουσιάζουμε μπορεί εύκολα να θεωρηθεί ως μια τυπική περίπτωση παραθυρεοειδικής κρίσης: Το ασβέστιο ορού ήταν αρκετά κοντά στη μέση τιμή που υπολογίσθηκε στην μελέτη των Payne και Fitchett<sup>7</sup>. Παράλληλα, το αίτιο ήταν αδένωμα του παραθυρεοειδισμούς, όπως παρατηρήθηκε στο 85,7% των περιπτώσεων της ίδιας μελέτης, ενώ η εντόπιση του αδενώματος ήταν δεξιά, όπως και στο 61,8% των περιπτώσεων<sup>7</sup>. Η συμπτωματολογία της ασθενούς, όπως ήδη παρουσιάσθηκε, περιλαμβάνει τα συνηθέστερα συμπτώματα που περιγράφονται στη μελέτη των Wang και Guyton<sup>4</sup>, με την εξαίρεση ότι δεν παρουσίασε ενοχλήσεις από το ουροποιητικό. Η μόνη διαφορά, όπως ήδη αναφέρθηκε, είναι το γεγονός ότι πρόκειται για την πρώτη εκδήλωση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, σε αντίθεση με την πλειονότητα των περιπτώσεων<sup>4,7,8</sup>.

Η αντιμετώπιση της παραθυρεοειδικής κρίσης στηρίζεται στην καλή ενυδάτωση καθώς και σε φαρμακευτικούς παράγοντες όπως η φουροσεμίδη, η καλσιτονίνη, τα διφωσφονικά και η μιθραμ-

κίνη. Τα κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι δεν βοηθούν καθόλου<sup>4</sup>.

Τα διφωσφονικά άλατα (χυρίως παμιδρονάτη ή ζολενδρονάτη) ασκούν αντιοστεοκλαστική δράση και ελαττώνουν σημαντικά το ασβέστιο ορού μέσα σε 48-72 ώρες. Συνηθέστερα, πλέον, χρησιμοποιείται η ζολενδρονάτη σε δοσολογία 4 mg IV χορηγούμενη μέσα σε 15 λεπτά<sup>9</sup>.

Η καλσιτονίνη αφενός αναστέλλει τη δράση των οστεοκλαστών και αφετέρου αυξάνει τη νεφρική απέκριση του ασβέστιου<sup>10</sup>. Χορηγείται υποδορίως ή ενδομυικώς σε δόση 4 iu/kg κάθε 12 ώρες<sup>11</sup>. Η δράση της ξεκινά άμεσα μέσα σε 4 μόλις ώρες. Η αποτελεσματικότητά της περιορίζεται μετά τις 48 ώρες και θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της<sup>12</sup>.

Η χειρουργική επέμβαση όμως φαίνεται να είναι μονόδομος, καθώς σε όλες τις μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω, όλοι οι ασθενείς οι οποίοι δε χειρουργήθηκαν απεβίωσαν<sup>4,7,8</sup>. Από τους 35 ασθενείς που χειρουργήθηκαν (μεταξύ των συνολικά 70) στη μελέτη των Payne και Fitchett<sup>7</sup>, επέζησαν οι 28 (80%). Η συνολική θνητότητα άγγιξε το 60%.

Στην περίπτωση της ασθενούς που παρουσιάζουμε χρησιμοποιήθηκαν φουροσεμίδη, καλή ενυδάτωση και ζολενδρονάτη. Σαν αποτέλεσμα, το ασβέστιο ορού υποχώρησε σε φυσιολογικά επίπεδα ήδη από την 5<sup>η</sup> ημέρα, καθιστώντας δυνατή τη χειρουργική εξαίρεση του αδενώματος την 8<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας.

Μετεγχειρηστικά, η κλινική εικόνα των ασθενών βελτιώνεται ραγδαία. Το ασβέστιο ορού επιστρέφει άμεσα σε φυσιολογικά επίπεδα, όπως επίσης και η παραθυρομόνη<sup>4</sup>. Σε ορισμένες περιπτώσεις παραθυρεοειδεκτομής, όπως και αυτή που παρουσιάζεται, παρατηρείται πρόσκαιρη υπασβεσταιμία, η οποία αντιμετωπίζεται εύκολα με τη χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου<sup>13</sup>. Αντίθετα, σε περιπτώσεις στις οποίες ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός προϋπάρχει για αρκετό χρονικό διάστημα προκαλώντας οστική βλάβη, η παραθυρεοειδεκτομή μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση του “συνδρόμου πεινασμένου οστού” με υπασβεσταιμία, υποφωσφαταιμία, υπομαγνησιαιμία και υπερκαλιαιμία<sup>14</sup>.

Εντύπωση προκαλεί το φυσιολογικό QT διάστημα, όπως αυτό διαπιστώθηκε στο ηλεκτροκαρδιογράφημα της ασθενούς, το οποίο δε συμβαδίζει με την κλασική γνώση ότι η υπερασβεσταιμία συνοδεύεται από ελάττωση του QT. Όμως, σε μια με-

λέτη των Wortsman και Frank<sup>15</sup> σε 13 ασθενείς με σοβαρή υπερασβεστιαιμία, συμπεριλαμβάνεται ότι το QT διάστημα δεν αποτελεί πάντοτε ασφαλή και αξιόπιστο δείκτη υπερασβεστιαιμίας.

Συνοψίζοντας, η ασθενής που παρουσιάζεται εκδήλωσε την τυπική εικόνα υπερασβεστιαιμίας. Ο βιοχημικός και απεικονιστικός έλεγχος που ακολούθησε οδήγησε στη διάγνωση της παραθυροειδικής κρίσης, η οποία αντιμετώπισθηκε επιτυχώς. Πρόκειται για μια σπάνια κλινική οντότητα που χρήζει επείγουσας αντιμετώπισης. Η θνητότητά της ακόμη και σήμερα είναι ιδιαίτερα υψηλή και προσεγγίζει το 60%<sup>7</sup>. Τονίζεται, λοιπόν, η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και της επείγουσα χειρουργικής αντιμετώπισης.<sup>7</sup>

## ABSTRACT

**Daios G, Savopoulos Ch, Xatzitolios A, Xatzinikolaou A, Kaiafa G, Ikonomou J, Soutlati J, Karamitsos D.** Hyperparathyroid crisis as first manifestation of primary hyperparathyroidism. *Hell Iatr* 2007, 73: 142-145.

We present the case of a 61 years old female patient suffering from serious hypercalcaemia due to a parathyroid gland adenoma. The patient was admitted to our clinic with a typical clinical picture of hypercalcaemia and high serum calcium ( $\text{Ca}^{2+}$  17.6 mg/ml). Further laboratory evaluation revealed particularly increased levels of serum parathyroid hormone. The patient was initially treated conservatively, until serum calcium returned to normal levels; afterwards she was submitted to parathyroidectomy. Her clinical picture was improved immediately, already by the first postsurgical day. Parathyroid crisis is an infrequent and serious complication of primary hyperparathyroidism. Less than 200 cases have been described up today in the international literature. Its prognosis is modest: mortality reaches 100% in cases of adenomas not submitted to surgery, while in patients submitted to surgery it approaches 60%. It is consequently emphasized, the particular importance of the early diagnosis as well as of the immediate conservative and surgical treatment.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Burkhardt E, Kistler HJ. Hypercalcemia in hospitalized patients. Diagnostic and prognostic aspects. Schweiz Med Wochenschr 1981, 111: 2017-23.
- Ziegler R. Hypercalcemic crises. J Am Soc Nephrol 2001, 12 (Suppl. 17): S3-9.
- Hamidi S, Soltani A, Hedayat A, Kamalian N. Primary hyperparathyroidism: A review of 177 cases. Med Sci Monit 2006, 12(2): CR86-89.
- Wang CA, Guyton SW. Hyperparathyroid crisis: clinical and pathologic studies of fourteen patients. Ann Surg 1979, 190: 782-90.
- Dawson J, Struthers J. Generalized osteitis fibrosa with parathyroid tumour and metastatic calcification. Edinburgh Med J 1923, 30: 421.
- Sherwood J, Garcia M, Ackroyd F, Glick H, Minervini D, Goldstone R. Hyperparathyroid crisis reviewed: a role for parenteral cimetidine. Am Surg 1986, 52(6): 320-32.
- Payne R, Fitchett C. Hyperparathyroid crisis: Survey of the literature and a report of two additional cases. Ann Surg 1965, 161: 737.
- Fitzpatrick LA, Bilezikian JP. Acute primary hyperparathyroidism. Am J Med 1987, 82(2): 275-82.
- Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol 2001, 19(2): 558-67.
- Bilezikian JP. Clinical review 51: management of hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab 1993, 77(6): 1445-9.
- Fatemi S, Singer FR, Rude RK. Effect of salmon calcitonin and etidronate on hypercalcemia of malignancy. Calcif Tissue Int 1992, 50(2): 107-9.
- Wisneski LA. Salmon calcitonin in the acute management of hypercalcemia. Calcif Tissue Int 1990, 46 Suppl: S26-30.
- Fitzpatrick LA, Arnold A. Hypoparathyroidism, In: DeGroot, LJ, ed. Endocrinology, 3rd ed. Philadelphia: Saunders 1995: 1123.
- Brassier A, Nussbaum S. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery Am J Med 1988, 84(4): 654-60.
- Wortsman J, Frank S. The QT interval in clinical hypercalcemia. Clin Cardiol 1981 1981, 4(2): 87-90.

Αλληλογραφία:

Γ. Ντάος  
Α' Προπ. Παθολογική Κλινική ΑΠΘ  
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ  
Σ. Κυριακίδη 1  
546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

G. Daios  
A' Medical Propedeutic Department  
Aristotle University  
AHEPA Hospital  
1, Kyriakidi Str.  
546 36 Thessaloniki  
Greece

## Διερεύνηση περίπτωσης οπτικής νευρίτιδας από *Coxiella burnetii*

Μ. Παπέ<sup>1</sup>, Κ. Μανδραβέλη<sup>1</sup>, Μ. Πασχαλίδου<sup>2</sup>, Ο. Καντά<sup>2</sup>,  
Σ. Αλεξίου-Δανιήλ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Μικροβιολογικό Εργαστήριο ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

<sup>2</sup> Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

**Περιληψη.** Σκοπός της εργασίας είναι η παρουσίαση περιστατικού νεαρής γυναίκας, ηλικίας 27 ετών, με ιστορικό κληρονομικής αμφιβληστροειδοπάθειας (fundus flavimaculatus), η οποία αιφνιδίως παρουσίασε σημεία οπτικής νευρίτιδας λόγω λοιμωχής από *Coxiella burnetii*. Η ασθενής προσήλθε με κεφαλαλγία, αιμοδίες άνω και κάτω άκρων και μείωση της οπτικής οξύτητας. Η κλινική εξέταση, νευρολογική και οφθαλμολογική, έθεσε τη διάγνωση της οπτικής νευρίτιδας. Η απεικονιστική διερεύνηση (MRI), η εξέταση του ENY, και ο ανοσολογικός έλεγχος απέκλεισαν την ύπαρξη σκλήρυνσης κατά πλάκας. Ο ορολογικός έλεγχος των πιθανών λοιμωδών

και μη αιτιών για οπτική νευρίτιδα δεν κατέδειξε πρόσφατη λοίμωξη από αυτά. Αντίθετα, αποδείχτηκε λοίμωξη από *Coxiella burnetii* λόγω αύξησης του τίτλου των ειδικών αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου φάσης II και διαπίστωσης οροαναστροφής με αύξηση των ειδικών αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου φάσης I σε ένα δεύτερο δείγμα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιελάμβανε την χορήγηση κορτιζόνης σε συνδυασμό με τετρακυκλίνη, με αποτέλεσμα την σταδιακή βελτίωση της νευρολογικής και οφθαλμολογικής εικόνας της ασθενούς.

Ελλην. Ιατρ 2007, 73: 146 - 149.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οπτική νευρίτιδα είναι μια απομυελινωτική ή φλεγμονώδης διαταραχή του οπτικού νεύρου. Αν και σε ορισμένους ασθενείς δεν συνυπάρχει κλινικά έκδηλη συστηματική νόσος, ωστόσο υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ οπτικής νευρίτιδας και σκλήρυνσης κατά πλάκας<sup>1,2</sup>. Επίσης, μπορεί να εμφανιστεί μετά από εμβολιασμούς ή κατά τη διάρκεια λοιμώξεων από ιογενή και μη αίτια, όπως λοιμωχή από τον ιό της ιλαράς (*Measles*), τον ιό της παρωτίτιδας (*Mumps*), τον ιό του απλού έπορτα (*HSV*), τον ιό *Epstein-Bar* (*EBV*), τον κυτταρομεγαλοϊό (*CMV*), τον ιό ανεμευλογιάς και ζωστήρα (*VZV*), την *Bordetella pertussis*, την *Bartonella henselae*, την *Coxiella burnetii*<sup>3-5</sup>. Η πάθηση εκδηλώνεται με οξεία απώλεια όρασης, συχνά αμφοτε-

ρόπλευρη και μπορεί να συνοδεύεται από ποικίλες νευρολογικές διαταραχές, όπως αδυναμία, κεφαλαλγία και διαταραχές της αισθητικότητας.

Η πρόκληση οπτικής νευρίτιδας από *Coxiella burnetii* αποτελεί, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, σπάνια περίπτωση<sup>6</sup>. Μια τέτοια περίπτωση περιγράφεται στην παρούσα εργασία.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα ηλικίας 27 ετών, προσήλθε την άνοιξη του 2005 στο Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α. με οπισθοβολβικό άλγος και μείωση της οπτικής οξύτητας και στους δύο οφθαλμούς. Η ασθενής αναφέρει έναρξη των συμπτωμάτων ένα μήνα πριν την εισαγωγή της, αρχικά στο δεξιό οφθαλμό και προοδευτική εγκατάσταση στον αριστερό εντός ολίγων ημερών. Στα ανωτέρω συμπτώματα προστέθηκαν προοδευτικά μετωπιαία κεφαλαλγία και αιμοδίες άνω και κάτω άκρων, εντοπιζόμενες κυρίως στο δεξιό ημιμέρος. Από το ατομικό αναμνηστικό

αναφέρεται η ύπαρξη αληρονομικής αμφιβληστροειδοπάθειας (*fundus flavimaculatus*).

Από την κλινική εξέταση, νευρολογική και οφθαλμολογική, διαπιστώθηκε οίδημα θηλών άμφω, με οπτική οξύτητα 1/10 ΔΕΞΙΑ (ΔΕ) και 7/10 ΑΡΙΣΤΕΡΑ (ΑΡ) και διαταραχή της αισθητικότητας στο δεξιό ήμισυ.

Στην MRI εγκεφάλου δεν παρατηρήθηκαν εστίες παθολογικής έντασης σήματος στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, ούτε παρουσία παθολογικού εμπλουτισμού μετά από i.v. χορήγηση σκιαστικού. Επίσης, το κοιλιακό σύστημα και ο υπαραχνοειδής χώρος του εγκεφάλου απεικονίστηκαν φυσιολογικά, και η μελέτη των οπισθιοβιβικών χώρων και των οπικών νεύρων ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Τα προαναφερθέντα στοιχεία απέκλεισαν απομυελινωτική νόσο του ΚΝΣ.

Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της ασθενούς πραγματοποιήθηκε γενικός εργαστηριακός έλεγχος, αιματολογικός, βιοχημικός, ανοσολογικός, ο οποίος ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.

Η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) έδειξε κύτταρα 0-1/mm<sup>3</sup>, λεύκωμα 7 mg/dl, (φυσιολογικές τιμές <50 mg/dl), σάλχαρο 94 mg/dl. Η ηλεκτροφρόνηση των λευκωμάτων στο ENY ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Πραγματοποιήθηκε επίσης ορολογικός έλεγχος με τις μεθόδους ELISA (Ridascreen) και IFA (Focus) για την ανίχνευση IgM (cutoff: 1:20) και IgG (cutoff: 1:64) αντισωμάτων έναντι ιών και άλλων παθογόνων, ύποπτων για πρόκληση οπικής νευρίτιδας, στον ορό και στο ENY (Πίν. 1, 2).

Από τις ορολογικές εξετάσεις δεν διαπιστώθηκε πρόσφατη λοιμωξή για κανένα από τα προαναφερθέντα παθο-

γόνα. Αρνητική ήταν επίσης, η αναζήτηση γενετικού υλικού των ιών *CMV*, *EBV*, *HSV* και *VZV* με τη μέθοδο της Real-time PCR (LightCycler) σε ορό και δάκρυα.

Η διάγνωση της λοιμωξης από *Coxiella burnetii* τέθηκε με την εξέταση διαδοχικών δειγμάτων ορού με τις μεθόδους ELISA και IFA. Συνολικά εξετάστηκαν τρία δείγματα σε μεσοδιάστημα 3 μηνών. Σε κανένα από αυτά δεν ανιχνεύτηκαν IgM αντισωμάτα ενώ οι τίτλοι των IgG αντισωμάτων περιγράφονται στον πίνακα 3.

Στο ιστορικό της ασθενούς αναφέρεται διαμονή σε αγροτική περιοχή και επαφή με ζώα (αιγοπρόβατα), όχι όμως κατανάλωση νωπού γάλακτος ή μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων. Επίσης, δεν ανέφερε εμβολιασμό ή την ύπαρξη άλλων συμπτωμάτων που να δικαιολογούν την πιθανότητα λοιμωξης από άλλο παθογόνο.

Το σύνολο των στοιχείων που προέκυψαν από την κλινική εξέταση, τον εργαστηριακό έλεγχο και το ιστορικό οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η ασθενής πάσχει από οπική νευρίτιδα λόγω λοιμωξης από *Coxiella burnetii* σε έδαφος κληρονομικής αμφιβληστροειδοπάθειας.

Το θεραπευτικό σχήμα που ακολουθήθηκε περιελάμβανε: α) από του στόματος χορήγηση πρεδνιζολόνης για 5 μέρες. β) από του στόματος χορήγηση τετρακυκλίνης για 10 μέρες.

Στον προγραμματισμένο επανέλεγχο, ένα και δύο μήνες μετά το πέρας της θεραπείας παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση ως προς την διαταραχή της αισθητικότητας στο δεξιό ήμισυ, επάνοδος της οπικής οξύτητας χωρίς όμως πλήρη αποκατάσταση (6/10 ΔΕ, 9/10 ΑΡ), ενώ ο τίτλος των IgG αντισωμάτων προοδευτικά μειώθηκε (Πίν. 3).

**Πίνακας 1.** Ανίχνευση αντισωμάτων έναντι λοιμογόνων παραγόντων με ELISA

	IgG Ορού	IgM ορού	IgG ENY	IgM ENY
M. pneumoniae	Αρνητικά	Αρνητικά	Αρνητικά	Αρνητικά
CMV	Αρνητικά	Αρνητικά	Αρνητικά	Αρνητικά
EBV	180 Au/ml	Αρνητικά	Αρνητικά	Αρνητικά
HSV	30 Au/ml	Αρνητικά	Αρνητικά	Αρνητικά
VZV	25 Au/ml	Αρνητικά	Αρνητικά	Αρνητικά
RSV	210 Au/ml	Αρνητικά	Αρνητικά	Αρνητικά

**Πίνακας 2.** Ανίχνευση αντισωμάτων έναντι λοιμογόνων παραγόντων με IFA.

	IgG ορού	IgM ορού	IgG ENY	IgM ENY
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1:64(+)	< 1:20	< 1:64	< 1:20
<i>Bartonella henselae</i>	< 1:64	< 1:20	< 1:64	< 1:20
<i>Bartonella quintana</i>	< 1:64	< 1:20	< 1:64	< 1:20
<i>Rickettsia typhi</i>	1:64(+)	< 1:20	< 1:64	< 1:20
<i>Rickettsia conori</i>	< 1:64	< 1:20	< 1:64	< 1:20

**Πίνακας 3.** Αποτελέσματα ορολογικού ελέγχου για *Coxiella burnetii*

	IgG phase I ELISA	IgG phase I IFA	IgG phase II ELISA	IgG phase II IFA
1ο Δείγμα	1,3 x cut off	1:64 (+)	44 IU/ml	1:512 (+)
2ο Δείγμα	1,8 x cut off	1:256 (+)	69 IU/ml	1:2048 (+)
3ο Δείγμα	2,4 x cut off	1:1024 (+)	38 IU/ml	1:256 (+)

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η *Coxiella burnetii* έχει απομονωθεί από 40 περίπου είδη κροτώνων, από φθείρες και μύγες καθώς και από πολλά άγρια και οικιακά είδη θηλαστικών, ιδιαίτερα βοοειδή, πρόβατα, αίγες, τρωκτικά, πτηνά, ψάρια, γάτες και σκύλους<sup>7</sup>.

Ο πυρετός Q στα θηλαστικά είναι συνήθως ασυμπτωματικός. Η *Coxiella* αποβάλλεται από τα ζώα στο περιβάλλον με τα ούρα, τα κόπρανα, το γάλα και κυρίως με τα λόχεια. Η μέγιστη διασπορά στη φύση παρατηρείται κατά τους μήνες Μάρτιο, Απρίλιο και Μάιο<sup>7</sup>.

Ο άνθρωπος μολύνεται κυρίως με την εισπνοή μιλυσμένων σταγονιδίων ή σκόνης. Η έκθεση είναι είτε άμεση, κυρίως λόγω επαγγελματικής επαφής με τα ζώα, είτε έμμεση με τον αέρα που περιέχει μιλυσμένη σκόνη και προέρχεται από τις αγροτικές περιοχές. Η επαφή με τα ζώα κατά τη διάρκεια του τοκετού είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη, καθώς οι πλακούντες περιέχουν σε αφθονία τον μικροοργανισμό. Η μάλινη του ανθρώπου πραγματοποιείται επίσης με το νωπό μη παστεριωμένο γάλα που προέρχεται από μιλυσμένα ζώα ή με τα γαλακτοκομικά προϊόντα<sup>7</sup>.

Η μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο με μετάγγιση, με σεξουαλική επαφή ή κατόπιν επαφής με άρρωστο είναι εξαιρετικά σπάνια. Σπάνια είναι επίσης και η λοιμωξη των εργαζομένων σε μικροβιολογικά εργαστήρια<sup>8,9</sup>.

Η *C. burnetii* προκαλεί στον άνθρωπο οξεία και χρόνια μορφή του πυρετού Q. Σε αρκετές περιπτώσεις λοιμωξης η συμπτωματολογία απουσιάζει, ενώ σε ορισμένες μπορεί να είναι ήπια και αυτοπεριοριζόμενη. Στις σοβαρές καταστάσεις οξείας λοιμωξης είναι δυνατόν να προκληθεί άτυπη πνευμονία, ικτερική και μη ηπατίτιδα, οπισθογχική κεφαλαλγία, μυαλγίες, πυρετός, μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα, λεμφαδενίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, νευρολογικές διαταραχές<sup>10</sup>. Οι νευρολογικές διαταραχές της λοιμωξης παρουσιάζουν μεγάλο εύρος και αφορούν τα ακόλουθα: κεφαλαλγία, αιμωδίες, μηνιγγίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, αφασία, αταξία, σύνδρομο Guillain-Barre, οπτικές νευρίτιδες<sup>11</sup>.

Η ενδοκαρδίτιδα είναι η σοβαρότερη και η συχνότερη εκδήλωση χρόνιας λοιμωξης, παρατηρείται δε σχεδόν αποκλειστικά σε άτομα με προϋπάρχουσα βαλβιδοπάθεια<sup>12</sup>.

Στην Βόρειο Ελλάδα μέχρι σήμερα έχουν γίνει ελάχιστες μελέτες για τη διάγνωση των λοιμώξεων από την *C. burnetii*. Οι πληροφορίες δε που

συγκεντρώθηκαν από τις παραπάνω εργασίες αφορούσαν σε περιορισμένες γεωγραφικές περιοχές και δεν παρείχαν επαρκή στοιχεία για τη συχνότητα και το είδος των λοιμώξεων από *Coxiella* στον γενικό πληθυσμό<sup>13</sup>.

Η οπτική νευρίτιδα ιδιαιτέρως αποτελεί μια σπάνια εκδήλωση της λοιμωξης από *Coxiella*<sup>14,15</sup> και συνήθως συνοδεύεται και από άλλα νευρολογικά συμπτώματα. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνεται και στο αναφερόμενο περιστατικό (η ασθενής αναφέρει κεφαλαλγία, οπισθοβολβικό άλγος, διαταραχές της αισθητικότητας). Στοιχεία επίσης τα οποία συνηγορούν υπέρ της λοιμωξης από *Coxiella*, είναι η εκδήλωση του περιστατικού την άνοιξη, η επαφή της ασθενούς με αιγοπρόβατα, ο εργαστηριακός και κλινικός αποκλεισμός των άλλων πιθανών αιτιών της οπτικής νευρίτιδας (ανοσολογικών και μη), η ανεύρεση ειδικών αντισωμάτων έναντι της *C. Burnetii*, η διαπίστωση οροαναστροφής καθώς επίσης και η επιτυχής θεραπεία με τετρακυκλίνη, φάρμακο εκλογής για το συγκεκριμένο παθογόνο.

Συμπερασματικά, στην παρούσα εργασία επισημαίνεται ότι η *C. burnetii* θα πρέπει να λαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση παρόμοιων περιστατικών.

### ABSTRACT

Pape M, Mandraveli K, Paschalidou M, Kanta O, Alexiou-Daniil S. Q fever infection associated with bilateral optic neuritis. Hell Iatr 2007; 73: 146-149.

The aim of this study was to present our medical evaluation of Q fever infection as a cause of optic neuritis. We describe a case of a young woman, 27 years old who presented with headache, progressive mononeuritis multiplex involving the right arm and leg, and a progressive decrease of visual acuity in both eyes. Ophthalmological examination revealed visual acuity 1/10 (RE) and 7/10 (LE). Neurological examination and a computer tomographic scan showed no apparent abnormalities. The examination of the cerebrospinal fluid (CSF) disclosed no evidence of virus infection or oligoclonal bands. The results of laboratory evaluations were within the normal limits and the tests for antinuclear antibodies were negative. There was no serological evidence of infection with CMV, EBV, HSV, VZV, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Rickettsia, Bartonella henselae. Concerning *Coxiella burnetii* the detection of seroconversion in two

blood samples (acute and convalescent) strongly supported Q fever infection. So a diagnosis of ocular coxiellosis was made, and the patient was treated with cortisol and tetracycline. On ophthalmic examination after the treatment was completed the visual acuity was improved. We conclude that Q fever infection should be considered as a possible etiology of optic neuritis.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΕΣ

1. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, et al. Is the frequency of MRI abnormalities in isolated optic neuritis related to the prevalence of multiple sclerosis? A global comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006, 77(9): 1070-2.
2. Sotgiu S, Arru G, Soderstrom M, Mameli G, Serra C, Dolei A. Multiple sclerosis-associated retrovirus and optic neuritis. *Mult Scler* 2006, 12(3): 357-9.
3. Riikinen R. The role of infection and vaccination in the genesis of optic neuritis and multiple sclerosis in children. *Acta Neurol Scand* 1989, 80(5): 425-31.
4. Kazarian EL, Gager WE. Optic neuritis complicating measles, mumps, and rubella vaccination. *Am J Ophthalmol* 1978, 86(4): 544-7.
5. Mansour AM. Cytomegalovirus optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol* 1997, 117(7): 929-37.
6. Sommer JB, Schoerner C, Heckmann JG, Neundoerfer B, Hilz MJ. Mononeuritis multiplex caused by *Coxiella burnetii* infection. (Q fever). *Acta Neurol Scand* 2002, 106(6): 371-3.
7. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999, 12: 518-53.
8. Fishbein DB, Raoult D. A cluster of *Coxiella burnetii* infections associated with exposure to vaccinated goats and their unpasteurized dairy products. *Am J Trop Med Hyg* 1992, 47: 35-40.
9. Anonymous. Comment on Q fever transmitted by blood transfusion-United States. *Can Dis Weekly Rep* 1977, 3: 210.
10. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, et al. Q fever 1985-1998 – Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine (Baltimore)* 2001, 79: 109-23.
11. Reilly S, Northwood JL, Caul EO. Q fever in Plymouth, 1972-1988. A review with particular reference to neurological manifestations. *Epidemiol Infect* 1990, 105: 391-408.
12. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin. Microbiol Rev* 2001, 14(1): 177-207.
13. Alexiou-Daniil S, Antoniadis A, Pappas K, Doutsos J, Malisiovas N, Papapanagiotou I. Λοιμώξεις από *Coxiella burnetii* σε ασθενείς με νόσο του ανατνευστικού συστήματος. *Ελληνική Ιατρική* 1990, 56: 251-5.
14. Sommer JB, Schoerner C, Heckmann JG, Neundoerfer B, Hilz MJ. Mononeuritis multiplex caused by *Coxiella burnetii* infection. *Acta Neurol Scand* 2002, 106(6): 371-3.
15. Schuil J, Richardus JH, Baarsma GS, Schaap GJ. Q fever as a possible cause of bilateral optic neuritis. *Br J Ophthalmol* 1985, 69(8): 580-3.

*Αλληλογραφία:*

Μ. Παπέ  
Φαέθωνος 2  
551 32 Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

M. Pape  
2, Faethonos Str.  
551 32 Thessaloniki  
Greece

## Η επίδραση της μετάγγισης αίματος και των φίλτρων λευκαφαίρεσης στη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση

Θ. Γεωργιάδου<sup>1</sup>, Κ. Φιλιππόπουλος<sup>1</sup>, Π. Τσιαούσης<sup>2</sup>,  
Δ. Παπαδημητρίου<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Αναισθησιολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς» Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup> Β' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς» Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Η ανοσοκατασταλτική επίδραση της μετάγγισης αίματος σχετίζεται με την αυξημένη συχνότητα της υποτροπής της κακοήθους νόσου και των μετεγχειρητικών λοιμώξεων, καθώς επίσης και με την καθυστερημένη επούλωση των τραυμάτων σε χειρουργημένους ασθενείς. Ο σημαντικός ρόλος των λευκοκυττάρων στη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση έχει αποδειχθεί από πολλές κλινικές μελέτες, οι οποίες εδραιώνουν την άποψη ότι η απουσία αυτών των ενεργοποιημένων κυττάρων περιορίζει τη βαρύτητα των μετεγχειρητικών επιπλοκών και βελτιώνει τη λειτουργία των αντίστοιχων συστημάτων του οργανισμού. Τα φίλτρα λευκαφαίρεσης φαίνεται να σχετίζονται με την απο-

τροπή ή μείωση της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης από τον οργανισμό κατά τις μεταγγίσεις αίματος. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι να γίνει μια εκτενής παρουσίαση των υπεύθυνων παθοφυσιολογικών μηχανισμών για την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και να εξεταστεί ο βαθμός συσχέτισης μεταξύ φίλτρων λευκαφαίρεσης και φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού. Επιπλέον, αναλύεται η δομή των φίλτρων λευκαφαίρεσης και παρατίθενται τα πλεονεκτήματα της χρήσης τους, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οριακές καρδιοπνευμονικές εφεδρείες.

Ελλην Ιατρ 2007, 73: 150 - 156.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κάθε χρόνο στις Η.Π.Α. πραγματοποιούνται περισσότερες από 60.000 χειρουργικές επεμβάσεις αποκατάστασης καρδιακών βαλβίδων σε καρδιοπαθείς, με ποσοστό θνητότητας που αγγίζει το 10%, εξαιτίας μετεγχειρητικών επιπλοκών, όπως γενικευμένο οίδημα, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και καταστολή του μυοκαρδίου<sup>1</sup>. Η δυσλειτουργία των επιμέρους συστημάτων έχει αποδοθεί εν μέρει στην ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων, ως αποτέλεσμα της επαφής του αίματος με τις εσωτερικές επιφάνειες του κυκλώματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Ο σημαντικός ρόλος των λευκοκυττάρων στη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση έχει αποδειχθεί από πολλές κλινικές

μελέτες, οι οποίες εδραιώνουν την άποψη ότι η απουσία αυτών των ενεργοποιημένων κυττάρων περιορίζει τη βαρύτητα των μετεγχειρητικών επιπλοκών και βελτιώνει τη λειτουργία των αντίστοιχων συστημάτων του οργανισμού<sup>2,3</sup>. Η μετάγγιση αίματος, επιπλέον, ενοχοποιείται για ανοσοκατασταλτική δράση και πιθανολογείται η συμβολή της στη μετεγχειρητική ανοσοκαταστολή. Κλινικές εκδηλώσεις αυτής της επίδρασης θεωρούνται η αυξημένη συχνότητα υποτροπής του καρκίνου με μείωση της επιβίωσης, η αυξημένη συχνότητα μετεγχειρητικών λοιμώξεων με πιθανή επιρρεπεια στην πολυοργανική ανεπάρκεια και η αυξημένη επιβίωση μοσχευμάτων μετά από μεταμόσχευση οργάνων<sup>4-6</sup>. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση μεταξύ μετάγγισης αίματος, υποτροπής της νό-

σου και εμφάνισης δευτερογενών μεταστάσεων, συχέτιση που συνδέεται με τη δράση των λευκοκυττάρων<sup>7,8</sup>. Βέβαια, υπάρχουν μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία που αμφισβήτησαν την παραπάνω συχέτιση, διότι θεωρούν ότι οι κλινικές παραμέτροι που μελετήθηκαν μπορούν να επηρεαστούν και από ποικιλία άλλων παραγόντων δύσκολα συσχετίζομενων, όπως η σταδιοποίηση και η διασπορά του άγκου και οι διάφορες περιεγχειρητικές επιπλοκές<sup>9,10</sup>.

Η χρήση των φιλτρών λευκαφαίρεσης αρχικά είχε περιοριστεί στην πρόληψη των επιπλοκών της μετάγγισης από τους δότες αίματος. Μελέτες όμως για τη χρήση των φιλτρών λευκαφαίρεσης ανέδειξαν νέες επιστημονικές κατευθύνσεις και επέτρεψαν τη χρήση τους κατά τη διάρκεια διαφόρων επεμβάσεων με σκοπό τη μείωση του αριθμού των κυαλοφορούντων ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων.

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι να γίνει μια εκτενής παρουσίαση των υπεύθυνων παθοφυσιολογικών μηχανισμών για την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και να εξεταστεί ο βαθμός συσχέτισης μεταξύ φιλτρών λευκαφαίρεσης και φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού. Επιπλέον, αναλύεται η δομή των φιλτρών λευκαφαίρεσης και παρατίθενται τα πλεονεκτήματα της χρήσης τους, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οριακές καρδιοπνευμονικές εφεδροίες.

### ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ – Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ

Η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση που εκδηλώνεται μετεγχειρητικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των λευκοκυττάρων και της αλληλεπίδρασης τους με το αγγειακό ενδοθήλιο. Τα τελευταία χρόνια, με την αλματώδη ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας, έχουν μελετηθεί εκτενώς οι υπεύθυνοι μηχανισμοί για την παραπάνω αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος και έχουν αναγνωριστεί και ταυτοποιηθεί οι ειδικοί υποδοχείς που εκφράζονται στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων και του ενδοθηλίου.

Οι υποδοχείς των λευκοκυττάρων τοξινομούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τον υποδοχέα  $\beta_2$ -integrins και τον υποδοχέα L-selectin<sup>12</sup>.

Ο  $\beta_2$ -integrins υποδοχέας διαθέτει στη δομή του μια αλυσίδα  $\beta$  [CD18] που συνδέεται με μη ιο-

ντικούς δεσμούς με διαφορετικές αλυσίδες [CD11a, CD11b, CD11c]. Η σύνδεση αυτών των τριών αλυσίδων με την αλυσίδα  $\beta$  επιτρέπει τη σύνθεση και έκφραση τριών διαφορετικών υποδοχέων στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων<sup>12</sup>. Οι υποομάδες [CD11b/CD18] και [CD11c/CD18] παίζουν καθοριστικό ρόλο στην προσκόλληση των ανοσολογικών κυττάρων. Συγκεκριμένα, ο [CD11c/CD18] υποδοχέας υποβοήθα την πρόσφυση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο, ενώ ο [CD11b/CD18] ισχυροποιεί τη σύνδεση αυτή και προάγει την αποκοκκίωση των κυττάρων και την απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων και ελευθέρων ριζών<sup>12</sup>. Αντίθετα, η υποομάδα [CD11a/CD18] παίζει περιορισμένο ρόλο στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο. Η διαπίστωση αυτή έχει υποστηριχθεί από κλινικές μελέτες στις οποίες η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων ενάντια στον παραπάνω υποδοχέα στάθηκε ανεπαρκής στην αναστολή της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο<sup>11</sup>.

Ο L-selectin υποδοχέας είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη στην επιφάνεια των λευκών αιμοσφαιριών, που φαίνεται ότι παίζει αποφασιστικό ρόλο στην επιβράδυνση της ταχύτητας προσκόλλησης των κυττάρων αυτών στην επιφάνεια του ενδοθηλίου. Η παρατήρηση αυτή έχει υποστηριχθεί από μία σειρά μελετών, στις οποίες η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων ενάντια στον υποδοχέα L-selectin εμπόδισε την επιβράδυνση της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων<sup>13,14</sup>. Όσον αφορά στους υποδοχείς στην επιφάνεια του ενδοθηλίου, αυτοί ανήκουν στην οικογένεια των ανοσοσφαιρινών και είναι ο ICAM-1 και πιθανότατα ο ICAM-2. Είναι υπεύθυνοι για την ισχυρή ένωση με τους υποδοχείς  $\beta_2$ -integrins των ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων<sup>15</sup>.

Η ένωση των ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων με το ενδοθήλιο είναι μια διαδικασία που ολοκληρώνεται σε τρία στάδια. Το πρώτο στάδιο, του οποίου η εύρουσθη λειτουργία ωθείται εν μέρει από κυτταροκίνες, συγκεκριμένα την IL-1 $\beta$  και τον TNF, χαρακτηρίζεται από την επιβράδυνση της θορής των λευκοκυττάρων κατά μήκος του αγγειακού τοιχώματος με τη βοήθεια της πρωτεΐνης L-selectin. Το δεύτερο στάδιο ελέγχεται εν μέρει από την IL-8 και χαρακτηρίζεται από την ένωση των λευκοκυττάρων με τους υποδοχείς των τοιχωμάτων του ενδοθηλίου. Το τρίτο ή τελικό στάδιο περιλαμβάνει την αποκοκκίωση των κυττάρων και την απελευθέρωση ενζύμων, τα οποία και κατα-

στρέφουν την ακεραιότητα του τοιχώματος του ενδοθηλίου<sup>16</sup>.

Ο ρόλος των κυτταροκινών στα παραπάνω στάδια της φλεγμονώδους αντίδρασης είναι ευρύς και ιδιαίτερα σημαντικός. Οι κυτταροκίνες είναι πρωτεΐνες μικρού μοριακού βάρους που συντίθενται στους ιστούς και δρουν κυρίως σαν αγγελιοφόροι μηνυμάτων μεταξύ ενεργοποιημένων κυττάρων. Αν όμως το ερεθίσμα για την παραγωγή των κυτταροκινών είναι ιδιαίτερα ισχυρό, αυτές εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία, δρώντας αρνητικά στη φυσιολογική λειτουργία των πνευμόνων, του καρδιαγγειακού συστήματος, του κεντρικού νευρικού συστήματος και του μηχανισμού της πτήσης. Οι κλινικές εκδηλώσεις της συστηματικής απελευθέρωσης των κυτταροκινών περιλαμβάνουν τον πυρετό, την αιμοδυναμική αστάθεια, την καρδιακή καταστολή και την απώλεια του επιπέδου συνείδησης. Οι κυτταροκίνες που συχνά εμπλέκονται σε αυτή την φλεγμονώδη αντίδραση είναι οι TNF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 και IL-10<sup>16</sup>.

Πιο συγκεκριμένα, ο TNF είναι από τους πιο σημαντικούς αγγελιοφόρους της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης. Παραγέται από τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, προκαλώντας υπόταση, πυρετό, αύξηση των πρωτεΐνων της οξείας φάσης και μείωση των επιπέδων της αλβουμίνης του ορού.

Η IL-1 προκαλεί την παραγωγή άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως της ιντερλευκίνης-6 και μοιράζεται πολλές από τις κλινικές επιπτώσεις του TNF, όπως ο πυρετός, η υπόταση και η υπνηλία. Επιπλέον, προκαλεί την παραγωγή των προσταγλανδίνων και αιξάνει τη σύνθεση των πρωτεΐνων της οξείας φάσης. Παρουσιάζει δύο ισομερή, την IL-1 α και την IL-1 β και επειδή περισσότερο από το 80% της μορφής β βρίσκεται ενδοκυττάρια, η εμφάνισή της στην κυκλοφορία αντανακλά την καταστροφή ιστών.

Η IL-2 είναι κυτταροκίνη υπεύθυνη για την εύρυθμη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Παίζει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή και στη διαφοροποίηση των T-κυττάρων. Αναστολή της σύνθεσης της κυτοκίνης έχει καταστροφικά αποτελέσματα στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και στην αντιμετώπιση διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών λοιμώξεων. Συνεργός της δράσης της IL-2 είναι η IL-6, η οποία εμφανίζεται στο πλάσμα 30 λεπτά με 2 ώρες αργότερα από το ερεθίσμα και συνεισφέρει στην ενεργοποίηση των T-κυττάρων και στην τελική διαφοροποίηση και απελευ-

θέρωση των αντισωμάτων από τα B-κύτταρα.

Η IL-8 παίζει σημαντικό ρόλο στην χρημειοταξία των πολυμορφοπύρηνων, ωθώντας τη διαμεμβρανική διαπίδυση των ουδετερόφιλων δια του ενδοθήλιου και ίσως διευκολύνει την ανάπτυξη της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Η εμφάνιση της IL-8 στο πλάσμα κατά την διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων είναι συνυφασμένη με την αύξηση της ελαστάσης, μιας πρωτεΐνης που περιέχεται στα λευκοκύτταρα. Η παρουσία αυτού του ενζύμου αντανακλά τη δυσλειτουργία οργάνων και πιθανώς συσχετίζεται με αρνητική κατάληξη ασθενών με οριακές καρδιοπνευμονικές εφεδρείες.

Τέλος, η IL-10 έχει σημαντική αντιφλεγμονώδη δράση και τα αυξημένα επίπεδά της σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ίσως αντιπροσωπεύουν μια ενδογενή απάντηση του οργανισμού που αποβλέπει στον περιορισμό της φλεγμονώδους απάντησης.

Η ανοσοκαταστολή του οργανισμού κατά την μετάγγιση άιματος οφείλεται στην ύπαρξη των λευκών αιμοσφαιρίων και είναι το αποτέλεσμα του συνδυασμού διαφόρων μη ειδικών ανοσολογικών μηχανισμών, όπως:

1. Η καταστολή της δραστηριότητας των NK κυττάρων (αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας εναντί των καρκινικών κυττάρων)<sup>17</sup>.

2. Η αυξημένη παραγωγή ανοσοκαταστατικών κυτταροκινών, όπως οι ιντερλευκίνες IL-2, IL-4, IL-10 και η προσταγλαδίνη E<sub>2</sub><sup>18,19</sup>.

3. Η ελάττωση της φαγοκυτταρικής ικανότητας των μακροφάγων και των μονοπύρηνων<sup>20-22</sup>.

4. Η μείωση του αριθμού των CD45RO T-λευκών αιμοσφαιρίων μνήμης<sup>23</sup>.

5. Η ελάττωση του αριθμού των τοξικών CD8 T-λευκών αιμοσφαιρίων<sup>23</sup>.

Κατανοώντας τους μηχανισμούς της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης και αυτούς της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, έχουμε τη δυνατότητα καλύτερης θεραπευτικής παρέμβασης. Έτσι, ανάμεσα στις ποικίλες και πολυάριθμες προσεγγίσεις που έχουμε στη θεραπευτική μας φαρέτρα, τα φίλτρα λευκαφαίρεσης λαμβάνουν τη θέση τους στον τομέα της γενικής χειρουργικής και κυρίως της καρδιοχειρουργικής.

## ΦΙΛΤΡΑ ΛΕΥΚΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

Η χρήση των κορτικοστεροειδών, των αντιοξειδωτικών και των μιονοκλωνικών αντισωμάτων κατά το παρελθόν δεν κατάφερε να περιορίσει, πόσο μάλ-

λον να εξαλείψει, τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού στη μετεγχειρητική φάση. Από την άλλη, τα φιλτρα λευκαφαίρεσης αρχικά χρησιμοποιήθηκαν από τις τράπεζες αίματος, ενώ εισήχθησαν στην κλινική πρακτική σε μία προσπάθεια ελάττωσης του αριθμού των εμβόλων που παράγονταν κατά την εξωσωματική κυκλοφορία, αλλά και για την καταχράση των ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Το φιλτρο αποτελείται από μια πολυεστερική επιφάνεια για την απομάκρυνση των μικροεμβόλων και από ένα πυκνό και συμπαγές πλαίσιο ινών για το εκλεκτικό φιλτράρισμα των λευκοκυττάρων. Τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα ερχόμενα σε επαφή με το πλαίσιο υφίστανται χωροταξικές μεταβολές στην κυτταρική τους μεμβράνη, αναπτύσσοντας μικρολαχνώδεις προεκβολές, με αποτέλεσμα την προσκόλλησή τους στο πυκνό πλαίσιο ινών<sup>1</sup>.

Υπάρχει πλήθωρα κλινικών μελετών που ερευνούν το ρόλο των φιλτρών λευκαφαίρεσης. Ορισμένες από αυτές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα φιλτρα λευκαφαίρεσης όχι μόνο αποτυγχάνουν να καταχρατήσουν τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα, αλλά μπορεί να ενισχύσουν ακόμη περισσότερο την ενεργοποίηση των τελευταίων<sup>24-27</sup>. Οι περισσότερες μελέτες όμως παρουσιάζουν ελπιδοφόρα αποτελέσματα για το μέλλον, αποδεικνύοντας ότι τα φιλτρα μειώνουν αφενός τον αριθμό των ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων<sup>1-3,15,28</sup> και αφετέρου το βαθμό ενεργοποίησης των υποδοχέων L-selectin και της υποομάδας CD11b/ CD18 των  $\beta_2$ -integrins στην επιφάνεια τους<sup>12,29</sup>.

Τα κλινικά πλεονεκτήματα αυτής της εφαρμογής είναι πολλαπλά και εστιάζονται κυρίως σε ασθενείς με οριακές καρδιοπνευμονικές εφεδρείες που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Όπως και στο σύνδρομο της αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων, στη μετεγχειρητική πνευμονική δυσλειτουργία αυτών των ασθενών συμβάλλει, εκτός από τις προϋπάρχουσες πνευμονικές παθήσεις, την ανεπαρκή μετεγχειρητική αναλγησία, τη δυσλειτουργία του φρενικού νεύρου και τις εκτεταμένες χειρουργικές τομές<sup>22</sup>, και η αυξημένη διαπερατότητα της ενδοθηλιακής τριχοειδικής μεμβράνης από τη δράση των ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων. Αποτέλεσμα αυτής της αυξημένης διαπερατότητας είναι και η διακίνηση ουσιών στον εξω-αγγειακό χώρο. Αυτές οι μεταβολές προκαλούν διαταραχές στη σχέση αερισμού-αιμάτωσης και αύξηση του ενδοπνευμονικού

shunt. Επομένως, η χρήση των φιλτρών λευκαφαίρεσης θα μπορούσε να βελτιώσει αισθητά την ανταλλαγή των αερίων στην τριχοειδοκυψελιδική μεμβράνη και κατ' επέκταση την μερική πίεση O<sub>2</sub> στο αφηριακό αίμα. Πράγματι, η μετεγχειρητική αναπνευστική λειτουργία αυτών των ασθενών βελτιώνεται σημαντικά με τη χρήση των φιλτρών λευκαφαίρεσης<sup>1-3</sup>, μειώνοντας έτσι τον χρόνο νοσηλείας τους τόσο στη μονάδα εντατικής θεραπείας όσο και στο νοσοκομείο.

Επιπλέον, τα φιλτρα λευκαφαίρεσης φαίνεται ότι προστατεύουν το μυοκαρδίο από φαινόμενα ισχαιμίας, γιατί η χρήση τους προκαλεί αφενός μείωση του αριθμού των ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων που προσκολλώνται στο ενδοθήλιο και αφετέρου μείωση της παραγωγής ελεύθερων ριζών που βλάπτουν τη δομική ακεραιότητα του τελευταίου<sup>30</sup>. Οι μελέτες δείχνουν ότι τα φιλτρα λευκαφαίρεσης βελτιώνουν την δυσλειτουργία του μυοκαρδίου ασθενών που υποβλήθησαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, δυσλειτουργία που εκτιμάται εμμέσως (αλλά όχι με αρρίβεια, γιατί εξαρτάται και από άλλους παράγοντες, όπως το pH, το προφόρτιο, το μεταφόρτιο, η θερμοκρασία του σώματος και η χρήση διουρητικών και αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων) από την ικανότητα του ισχαιμικού μυοκαρδίου να απαντά στην ινότροπη υποστήριξη<sup>22</sup>. Θα πρέπει να σημειωθεί δε ότι τα φιλτρα δεν επηρεάζουν την μετεγχειρητική αιμόσταση, διότι δεν καταχρατούν τα αιμοπετάλια του αίματος που συνήθως μεταγγίζεται στους ασθενείς αυτούς, ελαχιστοποιώντας με αυτό τον τρόπο τις απώλειες αίματος, με όλα τα θετικά τα οποία συνεπάγεται το γεγονός αυτό σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις<sup>3,15,28</sup>.

Επιπρόσθετα, τα τελευταία χρόνια τα φιλτρα λευκαφαίρεσης χρησιμοποιούνται όλο και πιο συχνά κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων ασθενών με κακοήθη νοσήματα. Η γνώση της επίδρασης του ανοσοποιητικού συστήματος στην καταστολή του καρκίνου και στην απελευθέρωση κυτταρινών που μπορούν να εμποδίσουν την ανάπτυξη μεταστάσεων, καθώς επίσης και η γνώση της πρόκλησης ανοσολογικής απάντησης σε ορισμένους τύπους καρκίνου όπως του προστάτη και του ορθοισιγμοειδούς<sup>31</sup>, επιβάλλει τη χρήση των παραπάνω φιλτρών. Πάντως, παραμένει σημείο προστριβής στη διεθνή βιβλιογραφία ο ρόλος των φιλτρών λευκαφαίρεσης στις μετεγχειρητικές υποτροπές της νόσου μετά από ογκολογικές επεμβάσεις,

σε συνδυασμό με τη μετάγγιση αίματος. Είναι γνωστές οι κλινικές μελέτες που δείχνουν ότι οι μεταγγίσεις αίματος αυξάνουν το ποσοστό υποτροπής του καρκίνου<sup>7,8,32,33</sup> και μάλιστα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο<sup>34</sup>. Υπάρχουν κλινικές μελέτες, μεγάλο ποσοστό των οποίων αφορούν σε χειρουργημένους ασθενείς για καρκίνο του παχέος εντέρου, στις οποίες, παρά τη χοήση των φιλτρων λευκαφαίρεσης για την κατακράτηση των λευκοκυττάρων, οι μεταγγίσεις αίματος θεωρήθηκαν υπεύθυνες για αύξηση της συχνότητας υποτροπής του καρκίνου. Σε αυτούς τους ασθενείς οι μεταγγίσεις αίματος και όχι η χοήση φιλτρων λευκαφαίρεσης, συσχετίστηκαν θετικά με τοπική υποτροπή του καρκίνου, αλλά όχι με απομακρυσμένες μεταστάσεις<sup>31</sup>. Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και σε μία άλλη έρευνα, στην οποία εκτιμήθηκε η σχέση μεταξύ της διεγχειρητικής χορήγησης αίματος και της υποτροπής ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ηπατεκτομές. Αποδείχθηκε ότι η βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών συσχετίζόταν με τη μείωση της διεγχειρητικής απώλειας αίματος και άρα μετάγγισης και όχι με τη χοήση των φιλτρων λευκαφαίρεσης<sup>20</sup>. Ο μόνος τύπος καρκίνου στον οποίο η περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος με φίλτρο λευκαφαίρεσης φαίνεται ότι μειώνει τη συχνότητα υποτροπής του είναι ο μη μικροκυτταρικός τύπος καρκίνου του πνεύμονα<sup>21</sup>. Για δε τον καρκίνο του προστάτη οι μεταγγίσεις αίματος με φίλτρα λευκαφαίρεσης συσχετίστηκαν με μικρότερη επιβίωση παρά με υποτροπή της νόσου<sup>6,9</sup>.

Τέλος, η μετάγγιση αίματος και η πιθανή περιεγχειρητική ανοσοκαταστατική δράση της, ίσως συνδέεται και με την εμφάνιση μετεγχειρητικών λοιμώξεων και την καθυστερημένη επούλωση των τραυμάτων σε χειρουργημένους ασθενείς. Η αιτία φαίνεται ότι είναι τα λευκοκύτταρα του μεταγγιζόμενου αίματος που προκαλούν μακράς διάρκειας καταστολή της δραστηριότητας των NK κυττάρων και της Th2 υποομάδας των T-κυττάρων, αυξημένη παραγωγή ανοσοκαταστατικών κυτταροκινών, όπως οι IL-4, IL-10 και η προσταγλαδίνη E<sub>2</sub> και μείωση της παραγωγής της ιντερφερόνης-γ. Αποτέλεσμα των παραπάνω δράσεων είναι η μείωση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας και η έλλειψη λεμφοκυττάρων, αντισωμάτων και κυτταροκινών που έχουν αντιφλεγμονώδη δράση<sup>6,7,8,31</sup>. Γίνεται φανερό από τα παραπάνω ότι η χοήση των φιλτρων λευκαφαίρεσης είναι παραπάνω από επιτακτική, για την μετεγχειρητική πορεία των ασθενών.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν στα αποτελέσματα τους ως προς την σχέση των φιλτρων λευκαφαίρεσης και της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης, η οποία αναπτύσσεται μετεγχειρητικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις και μεταγγίζονται. Ανάλογη σύγκλιση σημειώνεται και στη συσχέτιση της χοήσης των φιλτρων και της εμφάνισης μεταστάσεων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ογκολογικές επεμβάσεις, καθώς επίσης και της εμφάνισης μετεγχειρητικών λοιμώξεων στα πλαίσια της προκαλούμενης ανοσοκαταστολής. Η χοήση αυτών των φιλτρων είναι μία θεραπευτική στρατηγική που συμβάλλει στη μετεγχειρητική βελτίωση της καρδιοπνευμονικής λειτουργίας των ασθενών, στη μείωση της εμφάνισης υποτροπών της νόσου στους χειρουργημένους καρκινοπαθείς και στην ελάττωση των μετεγχειρητικών λοιμώξεων. Περαιτέρω έρευνες θα μας δώσουν και στοιχεία κόστους-αποτελέσματος, ώστε να καθοριστούν με ακρίβεια οι ομάδες μεταγγιζόμενων ασθενών που θα ευεργετηθούν από την επιλογή της χοήσης των φιλτρων.

## ABSTRACT

**Georgiadou Th, Filippopoulos K, Tsiaousis P, Papadimitriou D. The impact of blood transfusion and of leukocyte depletion filters on the systemic inflammatory response. Hell Iatr 2007; 73: 150-156.**

The immunosuppressive impact of blood transfusion relates to the increased frequency of malignancy relapse and post-operative infections, as well as to the delayed wound closure in surgical patients. The crucial role of leukocytes in the systemic inflammatory response has been proven in a number of studies, all of whom consolidate the initial assumption that the absence of these activated cells reduces the severity of postoperative infections. Leukocyte depletion filters seem to be related to a remission of the systemic inflammatory response during blood transfusion. The aim of this paper is to make an extensive presentation of the leukocytes' pathophysiological mechanisms of activation in the context of the systemic inflammatory response. Moreover, leukocyte depletion filters' structure is analyzed and their relation to the systemic inflammatory response, especially in surgical patients with marginal cardiopulmonary reserves, is pointed out.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sutton SW, Patel AN, Chase VA, et al. Clinical benefits of continuous leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass in patients undergoing valvular repair or replacement. *Perfusion* 2005, 20(1): 21-9.
2. Alexiou C, Tang AA, Sheppard SV, et al. The effect of leukodepletion on leukocyte activation, pulmonary inflammation and respiratory index in surgery for coronary revascularization: a prospective randomized study. *Eur Cardiothorac Surg* 2004, 26(2): 294-300.
3. Guy J, de Vries AJ, Boonstra PW, van Oeveren W. Leukocyte depletion results in improved lung function and reduced inflammatory response after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996, 112(2): 494-500.
4. Rzyman W, Dziadziszko R, Skokowski J, et al. The influence of blood transfusion on survival in operated non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003, 126: 755-60.
5. Motoyoma S, Saito R, Kamata S, et al. Survival advantage of using autologous blood transfusion during surgery for oesophageal cancer. *Surg Today* 2002, 32: 951-8.
6. Anneke Brand. Review. Immunological aspects of blood transfusions. *Transplant Immunology* 2002, 10: 183-90.
7. Lapierre V, Auperin A, Tiberghein P. Transfusion-induced immunomodulation following cancer surgery: Fact or Fiction? *Journal of the National Cancer Institute* 1998, (90): 8.
8. Blajchman MA. Transfusion immunomodulation or TRIM: What does it mean clinically? *Hematology* 2005, 10(suppl 1): 208-14.
9. van de Watering LM, Brand A, Houbries JEA, et al, for the Cancer Recurrence And Blood transfusion (CRAB) study group. Perioperative blood transfusions, with or without allogeneic leukocytes, relate to survival, not to cancer recurrence. *Br J Surg* 2001, 88: 267-72.
10. Vamvakas EC. Transfusion-associated cancer recurrence and postoperative infection: meta-analysis of randomised, controlled clinical trials. *Transfusion* 1996, 36: 175-86.
11. Leter DJ, Shandelya SHL, Serrano CV, Becker LC, Kuppusamy P, Zwier JL. Cardioprotective actions of a monoclonal antibody against CD18 in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 1993, 88: 1779-87.
12. Chen YF, Tsai WC, Lin CC, et al. Leukocyte depletion attenuates expression of neutrophil adhesion molecules during cardiopulmonary bypass in human beings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002, 123(2): 218-24.
13. Von Andrian UH, Chambers JD, McEvoy LM, Bargatze RF, Arfors KE, Butcher EC. Two-step model of leukocyte-endothelial cell interaction in inflammation: distinct roles for LECAM-1 and the leukocyte b2 integrin in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, 88: 7538-42.
14. Smith CW, Kishimoto TK, Abbass O, et al. Chemotactic factors regulate lectin adhesion molecule 1 (LECAM-1) – dependent neutrophil adhesion to cytokine-stimulated endothelial cells in vitro. *J Clin Invest* 1991, 87: 607-18.
15. Chen YF, Tsai WC, Lin CC, et al. Effect of leukocyte depletion on endothelial cell activation and transendothelial migration of leukocytes during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2004, 78(2): 634-42, discussion 642-3.
16. Hall RI, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997, 85: 766-82.
17. Yokoyama W. Natural Born Killers: NK cells drafted into the cancer fight. *Journal of the National Cancer Institute* 2005, 96(9).
18. Rouger P. Transfusion induced immunomodulation: myth or reality? Editorial. *Trans Clin Biol* 2004, 11: 115-6.
19. Castellone MD, Teramoto H, Williams BO, Druey KM, Gutkind JS. Prostaglandin E<sub>2</sub> promotes colon cancer cell growth through a Gs-Axin-b-Catenin Signaling Axis. *Science* 2005, 310: 1504-9.
20. Makino Y, Yomano A, Kimoto T, El-Assal ON, Kohno H, Nogasve N. The influence of perioperative blood transfusion on intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000, 95: 1294-300.
21. Hino M, Kohchi C, Nishizawa T, et al. Innate immune therapy for lung carcinoma based on tissue-macrophage activation with lipopolysaccharide. *Anticancer Research* 2005, 25: 3747-54.
22. Goto S, Kaneko T, Miyamoto Y, et al. Combined immunocell therapy using activated lymphocytes and monocyte-derived dendritic cells for malignant melanoma. *Anticancer Research* 2005, 25: 3741-6.
23. Pages F, Berger A, Camus M, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005, 353: 2654-66.
24. Scholz M, Siman A, Matheis G, et al. Leukocyte filtration fails to limit functional neutrophil activity during cardiac surgery. *Inflamm Res* 2002, 51(7): 363-8.
25. Ilmakunnus M, Pesonen EJ, Ahonen J, et al. Activation of neutrophils and monocytes by a leukocyte-depleting filter used throughout cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005, 129(4): 851-9.
26. Sahlman A, Ahonen J, Salo JA, Ramo OJ. No impact of a leukocyte depleting arterial line filter on patient recovery after cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001, 45: 558-63.
27. Baksaas ST, Videm V, Mollnes TE, et al. Leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass hardly changed leukocyte counts and did not influence myeloperoxidase, complement, cytokines or platelets. *Perfusion* 1998, 13: 429-36.
28. Efstathiou A, Vlachelis M, Tsionis G, Asteri T, Psarakis A, Fessatidis IT. Does leukodepletion during elective cardiac surgery really influence the overall clinical outcome? *J Cardiovasc Surg* 2003, 44: 197-204.
29. Hurst T, Johnson D, Cujec B, et al. Depletion of activated neutrophils by a filter during cardiac valve surgery.

- Can J Anaesth 1997, 44(2): 131-9.
30. Sheldon Magder. Review. Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life? Critical Care 2006, 208(10) (doi: 10.1186/cc3992).
31. Houbiers JGA, Busch ORC, van de Watering LMG, et al. Blood Transfusion in Cancer Surgery: A consensus statement. Eur J Surg 1995, 161: 307-14.
32. Chiarugi M, Buccianti P, Disarli M, Galatioto C, Cavina E. Effect of blood transfusions on disease-free interval after rectal cancer surgery. Hepatogastroenterology 2000, 47: 1002-5.
33. Taniguchi Y, Okura M. Prognostic significance of perioperative blood transfusion in oral cavity squamous cell carcinoma. Head Neck 2003, 25: 931-6.
34. Amato A, Pescatori M. Effect of perioperative blood transfusions on recurrence of colorectal cancer: meta-analysis stratified on risk factors. Dis Colon Rectum 1998, 41: 570-85.

*Αλληλογραφία:*

Π. Τσιαούσης  
Κατσιμίδη 32  
546 38 Θεσσαλονίκη

*Corresponding author:*

P. Tsiaousis  
32, Katsimidi Str.  
546 38 Thessaloniki  
Greece

## Επιθύμιο σταδιοδρομίας

Κ.Λ. Παπαδόπουλος

Β' Καρδιολογική Κλινική Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

**Ομιλία (Αντιφώνηση) κατά το προς τιμήν  
του Συμπόσιο με θέμα «Αντιμετώπιση  
Αρρυθμιών» Θεσσαλονίκη, Τετάρτη 10  
Ιανουαρίου 2007**

Κυρίες και κύριοι

Όταν ανέλαβα την Διεύθυνση της Κλινικής καθώς και όταν ανηγορεύθην πρωτοβάθμιος Καθηγητής δεν συνηθιζόταν πλέον να δίδεται πανηγυρική εναρκτήρια διάλεξης, όπως στα χρόνια των διδασκαλών μας Καθηγητών. Ας είναι αυτή μία ευκαιρία για να δώσω μία, τρόπον τινά, καταληκτήρια ομιλία, προς το εκλεκτό ακροατήριο της βραδιάς. Το θέμα της είναι η συνοπτική παρουσίαση όσων απεκόμισα φεύγοντας από την ενεργό Πανεπιστημιακή και Νοσοκομειακή υπηρεσία.

Την Ιατρική πρέπει να την δούμε ταυτόχρονα ως Επάγγελμα, ως Λειτουργημα και ως Επιστήμη.

Είναι επάγγελμα γιατί από την ενάσκησή της προσπορίζεται ο ιατρός τα προς το ζήν, και ενδεχομένως, αλλά όχι απαραιτήτως ευημερείν, για τον ίδιο και την οικογένειά του.

Είναι λειτουργημα επειδή οι ιδιαίτερες συνθήκες εξασκήσεως της που αφετηριάζονται από το ανεπανάληπτο του δώρου της ζωής, την μοναδικότητα της προσωπικότητος, τον πόνο και την αγωνία του πάσχοντος ανθρώπου και του περιβάλλοντος του και το δέος προ του θανάτου έχουν ως αποτέλεσμα την καθιέρωση ιδιομόρφων κανόνων δεοντολογίας και ηθικής οι οποίοι θέτουν σε δευτερεύουσα μοίρα την διασφάλιση των προσωπικών συμφερόντων και ανέσεων του ιατρού.

Είναι τέλος επιστήμη διότι περιλαμβάνει το τρίτυχο: Διδασκαλία, Γνώση Τεχνολογίας, Έρευνα.

Η επάρκεια για διδασκαλία προϋποθέτει την βαθειά γνώση και την κυριαρχική κατοχή (mastery) του γνωστικού αντικειμένου· να είναι δηλαδή κανείς μαγίστρως (μετέων) κοινώς μάστορας. Η διδασκαλία πρέπει να συνιστά την μεθοδική ειλικρινή και πλήρη μετάδοση όχι μόνο των συμβατικών γνώσεων, αλλά των προσωπικών εμπειριών, σκέψεων και απόψεων του δασκάλου, ούτως ώστε να φέρει την προσωπική του σφραγίδα. Ότι με δυσκολία κατώρθωσα να καταλάβω ή ότι ημπόρεσα να ερμηνεύσω πληρέστερα από όσο το βρήκα στα βιβλία που μελετούσα, θεωρούσα ότι είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον να το διδάξω με επιμονή, με την επιθυμία να βγάλω από ανάλογη δύσκολη θέση τους νεώτερους σπουδαστές της επιστήμης. Πιστεύω ότι η διδασκαλία διευκολύνεται με παραβολές και όχι μόνο με μηνημοτεχνικά σχήματα και γραφικές παραστάσεις. Χρειάζεται περισσότερο χρόνο ο διδάσκων να βλέπει το ακροατήριο στα μάτια και να μαντεύει τις σκέψεις και τις αντιδράσεις του, παρά να δείχνει στον πίνακα με την πλάτη εστραμμένη προς την αίθουσα. Η διδασκαλία πρέπει να παρέχεται σε κάθε ευκαιρία, όχι μόνο στα αμφιθέατρα και τα φροντιστήρια, αλλά δίπλα στον άρρωστο, εξηγώντας τον τρόπο σκέψεως και ενεργείας και δείχνοντας την τεχνική, αν κάποια τέτοια θα πρέπει να εφαρμοσθεί. Πρέπει να βεβαιωνόμεθα ότι γίναμε κατανοητοί και να επιμένουμε στην εμπέδωση των απαραιτήτων γνώσεων.

Η γνώση της τεχνολογίας, λόγω της ευρείας εκτάσεως που καταλαμβάνει, της ταχείας διευρύνσεως και ανανεώσεως είναι κατ' ανάγκη σήμερα περιορισμένη σε στενούς τομείς εφαρμογής. Δεν πρέπει όμως να φυλακίζει, στους στενούς αυτούς τομείς, τα ενδιαφέροντα και την σκέψη του επιστήμονος.

Η έρευνα πρέπει να αναπτύσσεται κατ' αναλογία σε βάθος αλλά και σε έκταση· η έρευνα σε έκταση πραγματοποιείται με την συνεργασία ομαδοποιημένων επιστημόνων που διαχειρίζονται διαφορετικά τεχνολογικά πεδία, αλλά έχουν επαρκή διορατικότητα για να αντιληφθούν την σημασία της συνθέσεως του ερευνητικού έργου και να πειθαρχήσουν στους κανόνες της συνεργασίας. Η έρευνα και η μελέτη των νόμων και μηχανισμών σε έκταση συνδέουν την μία επιστήμη με τις υπόλοιπες προχωρώντας από τις συγγενικές στις περιφερειακά κείμενες με τελική απόληξη την φιλοσοφία που συνδέει και συνθέτει όλες τις επιστήμες. Ξεκινώντας από την μελέτη των πολυπλόκων φαινομένων που συναντά κανείς στο γνωστικό του αντικείμενο προσπαθεί, επιστρατεύοντας τις γενικώτερες γνώσεις που μπορεί να αποκτήσει στον χρόνο που διαθέτει, να συλλάβει μια ιδέα για το θαυμαστό σύνολο δομών, νομοτελειών, μηχανισμών και λειτουργιών που απαρτίζουν τον κόσμο που μας περιβάλλει αλλά και συνιστά τον δικό μας εαυτό· μια ιδέα που είναι αρκετή μόνον για να γεμίσει την σκέψη με ανικανοπόιητη απορία. Έτσι κατόρθωσα και εγώ μέσω των βασικών επιστημών της ιατρικής να ξαναβρώ και να ισχυροποιήσω τους δεσμούς που από τα παιδικά και εφηβικά μου χρόνια κρατούσαν τα ενδιαφέροντά μου στην αστροφυσική, την παλαιοντολογία και την παλαιοανθρωπολογία καθώς και τις ευρύτερες συνθετικές προεκτάσεις τους.

Ως επιμύθιο των όσων έμαθα και είπα μέχρι τώρα στα πλαίσια των αναζητήσεών μου θα μπορύσα, χωρίς να διεκδικώ τίτλους εις την φιλοσοφία πέρα του εραστού της, να διατυπώσω τις παρακάτω σκέψεις :

Μελετώντας απλώς την καρδιοαγγειακή φυσιολογία χωρίς καν να πλησιάσει την μεγαλειώδη νευροφυσιολογία του ΚΝΣ, θαυμάζει κανείς βλέποντας ότι υπάρχει πολυσυνθετότης, ποικιλότης, πολυπλοκότης και εφεδρεία μηχανισμών για την επίτευξη ενός στόχου και την ασφάλεια διεκπεραιώσεως της κάθε λειτουργίας, παρά τις ποικιλλες ενδογενείς και εξωγενείς τυχαίες ή νοσηρές παρεμβάσεις· ακόμη υπάρχει αξιόλογη μερική προστασία από μεθοδευμένες παρεμβάσεις. Υπάρχει επιπρόσθετα ανακύκλωσις και επανορθωσιμότης των μηχανισμών.

Πολυάριθμα συστήματα αλληλορρυθμίσεως και ανατροφοδοτήσεως, βασιζόμενα σε συγκεκριμένες γενικές μεθοδεύσεις υφίστανται σε διαδοχικά επίπεδα. Διαπιστώνται ομολογία μηχανισμών αλλά και εξειδίκευσις δράσεων ομοειδών μηχανι-

σμών αναλόγως προς τους ιστούς, τα όργανα και την ηλικία. Τούτα μαρτυρούν οικονομία στην «επινόηση» και ανάπτυξη μηχανισμών, καθώς και εκπλήρωση πολλαπλών λειτουργιών με ομολόγους θεμελιώδεις μηχανισμούς: είναι αξιοθαύμαστη η ύπαρξη συντονισμού μεταξύ φαινομενικώς ανεξαρτήτων λειτουργιών που συμβάλλουν σε κοινό αποτέλεσμα. Όμως, παρά την ανεκλαλήτως αξιοθαύμαστη και με τις σημερινές δυνατότητες ακόμη απελώς προσεγγιζόμενη και εις το έσχατο βάθος ακατάληπτη οργάνωση, τα πάντα υπόκεινται στην εκφύλιση και φθορά, ώστε η αθανασία να είναι ουτοπία και να διασφαλίζεται η αναγέννησης και μέσω αυτής η εξέλιξης εις την φύσιν.

Η ερμηνεία των φαινομένων και η αναζήτησης ελλειπόντων βημάτων ή παραγόντων σε μία αλληλουχία μηχανισμών γίνονται με τελεολογική σκέψη, αισχέτως αν οι κρατούσες επιστημονικές απόψεις κατά το πλείστον θεωρούν τα πάντα ως προϊόν αυτοοργανώσεως, τυχαίων μεταλλάξεων, δοκιμών και απορρήψεων, στην πορεία μακρόχρονης εξελικτικής διαδικασίας κατά την Δαρβινική αντίληψη. Μήπως άραγε ό,τι η αντίληψης αυτή περιλαμβάνει πραγματοποιείται μέσα σε πλαίσια που πράγματι ενέχουν τελεολογία την οποία συγκρατημένα αποδίδει κατά τις ομαλίες ο αιμήχανος ρήτωρ εις την «φύση»;

Η αυτοοργάνωσης, αρχίζοντας από τα δομικά στοιχεία της ανόργανης ύλης, προϋποθέτει την παρουσία συγκεκριμένων ανομοιογενειών αγνώστου φύσεως, δίκην πόλων, εις τις επίσης αγνώστου φύσεως έσχατες μονάδες της ύλης. Πολικότης σημαίνει ύπαρξη περιοχής (πόλος) σε ένα σωματίδιο όπως το χαρακτηρίζουμε με την δική μας αντιληπτική ικανότητα, ή ό,τιδήποτε άλλο ακατάληπτο ον είναι στην πραγματικότητα, με εντοπισμένη ιδιότητα που επιτρέπει την αλληλεπίδραση με κατάλληλη περιοχή (πόλο) σε άλλο «ον» ή σωματίδιο, η οποία περιοχή αναγνωρίζει τον πρώτο πόλο (συμπληρωματικότης). Έτσι επιτυγχάνεται αναγνώρισης και συναρμογή κατά τέτοιο τρόπο ώστε να είναι δυνατή η αυτοοργάνωση σε μεγαλύτερα σύνολα με λειτουργική αξία, διηγεκώς εκτεινόμενη περαιτέρω σε πολυπλοκώτερους σχηματισμούς.

Η ιδιοστροφορμή των υποατομικών οντοτήτων, ακόμη και αν δεν ανταποκρίνεται εις την ακριβή έννοιαν του όρου, μαρτυρεί είδος πολικότητος. Εις το επίπεδο του ατόμου είναι ήδη σαφής η ύπαρξη της πολικότητος υπό την μορφή των ηλεκτρονικών τροχιακών που επιτρέπει τον σχηματισμό των μορίων, αξιοθαύμαστη δε είναι η πολυπο-

λικότης στα μεγάλα οργανικά μόρια που επιτρέπει την οικοδόμηση των εμβίων όντων. Στους ανεπτυγμένους οργανισμούς είναι εμφανεστάτη η πολυπλοκότης. Επεκτείνεται ούμως ακόμη πέρα των καθ'έκαστα οργανισμών και στις κοινωνικές ομάδες των οποίων καθιστά δυνατή την οργάνωση.

Σε κάθε επίπεδο οργανώσεως δημιουργούνται, με την εκμετάλλευση των θεμελιώδων νόμων και φυσικών σταθερών, νέες τάξεις αντικειμένων ή οργανισμών που διέπονται από καινοφανείς νόμους οι οποίοι επιτρέπουν την αλληλεπίδραση προς δημιουργίαν ακόμη ανωτέρας τάξεως αντικειμένων, που εμφανίζουν πάλι καινοτόμους νόμους συμπεριφοράς κ.ο.κ. Εκ των προτέρων δεν είναι δυνατόν να προβλεφθούν οι νομοτέλειες που θα διέπουν την αναδυόμενη ανώτερη τάξη δημιουργημάτων· ωστόσο οι νομοτέλειες αυτές βασίζονται στις νομοτέλειες που διέπουν τα κατωτέρων τάξεων συστατικά· ούμως ο αναγωγισμός, ενώ εξηγεί τις λεπτομέρειες των επί μέρους μηχανισμών αδυνατεί να προβλέψει επαγωγικά την δόμηση, τις ιδιότητες και την συμπεριφορά του ανωτέρας τάξεως δημιουργήματος. Πολύ περισσότερο την εμφάνιση της συνειδήσεως, των συνειδητών διανοητικών λειτουργιών, της ηθικής και του πολιτισμούν. Υπάρχει συνεπώς από της χαμηλοτάτης οντότητος εις την κλίμακα της υπάρξεως, εν σπέρματι, η πολικότης δομημένη τοιουτορόπως, ώστε δια συνεχών αναβαθμίσεων της δημιουργίας να σχηματίζεται ο υπαρκτός κόσμος και το, τις οίδε ποιο, απώτερο μέλλον. Είναι προφανές ότι άνευ ολίγων στοιχειώδων αλλά πανίσχυρων σε δυνατότητες νόμων ούτε η Διαρρίνειος επιλογή θα ίσχυε. Πως ούμως διαμορφώθησαν οι νόμοι; Υπάρχει Λόγος προς τούτο; Η απάντησις στα έσχατα αυτά φιλοσοφικά ερωτήματα παραμένει κρυμμένη μέσα στον θαυμασμό αλλά και το δέος για το Τέλος (ως σκοπό και τέρμα) που συνέχει τον μελετητή, παρέχοντας χώρο εις την Πίστη.

## ABSTRACT

**Papadopoulos KL.** Philosophical thoughts as a moral at the denouement of an academic medical career. *Hell Iatr* 2007, 73: 157-159.

## ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Arntz W, et al. Τι Στο “Μπιατ” Ξέρουμε; Αθήνα: Ορφέας 2006.
2. Βάρβογλης Χ. Ιστορία και Εξέλιξη των Ιδεών στη Φυσική. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Α.Π.Θ. 2005.
3. Barrow et al, eds. Η Ανθρωπική Αρχή. Αθήνα: Λεξημα,

1999.

4. Γραμματικάκης Γ. Η Αυτοβιογραφία του Φωτός. Πανεπ. Ηράκλειο: Εκδ. Κρήτης 2005.
5. Cushing J. Φιλοσοφικές Έννοιες στην Φυσική. Αθήνα: Leader Books 2003.
6. Δανέζης Μ. Θεοδοσίου Στρ. Η Κοσμολογία της Νόησης. Αθήνα: Δίαυλος 2003.
7. Dawkins. Ο Τυφλός Ωρολογοποιός. Αθήνα: Κάτοπτρο 2001.
8. Grawford R. Τι είναι Θρησκεία. Αθήνα: Σαββάλας 2004.
9. Hawking St., Mlodinow L. Ένα Συντομότερο Χρονικό του Χρόνου. Αθήνα: Κάτοπτρο 2005.
10. Κανελλόπουλος Π. Μεταφυσικής Προλεγόμενα. Αθήνα: Βιβλ. Εστίας 2003.
11. Καπογιαννόπουλος Στ. Η Οδύσσεια των Ανθρωπίνων Ερωτημάτων. Αθήνα: Δίαυλος 2004.
12. Κονταράτου Α. Αναζητώντας Νόημα Ζωής. Αθήνα: Γκοβόστης 2003.
13. Κονταράτου Α. Υπαρξιακός Προβληματισμός και Επιστημονικές Προσεγγίσεις. Αθήνα: Γκοβόστης 2004.
14. Λιγομενίδης Π. Η Φλούδα του Βερίκοκου. Αθήνα: Ελληνικά Γράμματα 2002.
15. Μανουσάκης Γ. Η Σοφία του Κόσμου. Αθήνα: Πατάκης 2006.
16. Μπαλογιάννης Στ. Νευρολογία. Θεσσαλονίκη: Πουρνάρας 2004.
17. Μπιτσάκη Εντ. Διαλεκτική και Νεώτερη Φυσική. Αθήνα: Δαιδαλός 2001.
18. Μπιτσάκης Ε. Η Φύση στη Διαλεκτική Φιλοσοφία. Αθήνα: Ελληνικά Γράμματα 2003.
19. Penrose R. The Road to Reality. London: Vintage 2005.
20. Penrose R. Ο Νέος Αυτοκράτορας, Αθήνα: Γκοβόστης.
21. Penrose R. Σκιές του Νου. Αθήνα: Γκοβόστης.
22. Redhead M. Από τη Φυσική στη Μεταφυσική. Πανεπ. Ηράκλειο: Εκδ. Κρήτης 2006.
23. Stannard R. The God Experiment. London: Faber & Faber 1999.
24. Ταμπάκης Ν. Από τη Φυσική στη Μεταφυσική. Αθήνα: Δαιδαλός 2003.
25. Templeton JM. How Large is God. Philadelphia: Templeton 1999.
26. Wolfram St. A New Kind of Science. Wolfram Med., USA Champaign 2002.

Αλληλογραφία:

Κ. Παπαδόπουλος  
Βασ. Όγλας 83  
546 42 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Κ. Papadopoulos  
83, Vas. Oglas Str.  
546 42 Thessaloniki  
Greece

Θεσσαλονίκη 6 Ιουνίου 2007

Προς τον Διευθυντή Σύνταξης  
της Ελληνικής Ιατρικής  
Ενταύθα

Κύριε Διευθυντά,

Με κάθε σεβασμό προς τον Καθηγητή κ. Γραμματικό, θα ήθελα να μου επιτραπεί ένα σχόλιο στην επιστολή του που δημοσιεύθηκε στην «Ελληνική Ιατρική» (2006, 72 (4): 339), για ένα σημείο που πιστεύω πως έχει γενικότερο ενδιαφέρον.

Συγκεκριμένα, στις επισημάνσεις του αναφέρει ότι ο «πλατειασμός» ισοδυναμεί με το «plagiarism» των αγγλοφώνων και απαγορεύεται. Ο «πλατειασμός» (=περιττολογία, πολυλογία, επανάληψη των ιδίων πραγμάτων, θεμάτων ή λέξεων μέσα σε ένα κείμενο) μπορεί να είναι άκομψος για τον γράφοντα και κουραστικός για τον αναγνώστη, δεν αποτελεί όμως αδίκημα και δεν απαγορεύεται παρά μόνο από τους κανόνες της καλαισθησίας. Ο αγγλικός όρος «plagiarism» (που δεν είναι ελληνική λέξη, αλλά σύμφωνα με τα λεξικά προέρχεται από το Λατινικό *plagiūm* = απαγωγή) αναφέρεται στην οικειοποίηση και παράθεση ξένου κειμένου ή δεδομένων ή στοιχείων ξένης εργασίας χωρίς αναφορά της προέλευσης. Ισοδυναμεί με κλοπή πνευματικής ιδιοκτησίας, αποτελεί συγγραφικό παράπτωμα (δυστυχώς όχι ασυνήθιστο ακόμη και στην διεθνή επιστημονική βιβλιογραφία) που ως ελάχιστη ποινή επισύρει την μη δημοσίευση του κειμένου και αποδίδεται στα ελληνικά με τον όρο «λογοκλοπή».

Είναι φανερό ότι οι δύο έννοιες δεν έχουν καμία σχέση μεταξύ τους. Η διαφορά τους θα πρέπει να είναι σαφής τόσο στους συγγραφείς όσο και στους αναγνώστες, ώστε να μη συγχέουν το περιττό με το παράνομο.

Με τιμή

Αντώνιος Παπαγιάννης  
Πνευμονολόγος