



Τριμηνιαία Ιατρική Έκδοση
Εκδίδεται από το 1927 - Δ' Περίοδος Όργανο της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης
Έπαινος Ακαδημίας Αθηνών

Ιδιοκτήτης – Εκδότης
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
Δημοσθένους 4, 546 24 Θεσσαλονίκη
Στοιχειοθεσία – Εκτύπωση
UNIVERSITY STUDIO PRESS
Αρμενοπούλου 32, 546 35 Θεσσαλονίκη

Quarterly Publication
Official Journal of Thessaloniki Medical Society

First published in 1927 – Fourth period

Subscription rates (foreign countries) 60 €

Correspondence should be addressed to the Medical Society of Thessaloniki,
4, Dimosthenous Street, 546 24 Thessaloniki, Greece

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Πρόεδρος Π. Νικολαΐδης
Α' Αντιπρόεδρος Γ. Ηλονίδης Β' Αντιπρόεδρος Π. Αργυροπούλου-Πατάκα
Γεν. Γραμματέας Α. Καμπαρούδης
Ταμίας Σ. Μεταλλίδης Ειδ. Γραμματέας Δ. Γάκης
Έφορος Στέγης Μ. Βλαχογιάννης Έφορος Βιβλιοθήκης Θ. Δαρδαβέσης
Μέλη Κ. Κοτζάμπαση, Ν. Μαλισόβας, Μ. Δανιηλίδης
Αναπλ. Μέλη Δ. Καπουκρανίδου, Β. Παπανικολάου, Χ. Παπανικολάου
Ελεγκτική Επιτροπή Μ. Αθανασίου-Μεταξά, Κ. Καλλαράς, Ι. Στυλιάδης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος

Μ. Σιών

Επίτιμος Διευθυντής Συντάξεως

Ν. Ασημής

Διευθυντής Συντάξεως

Μ. Σιών

Αναπλ. Διευθυντής Συντάξεως

Κ. Καλλαράς

Επίκουροι Συντάκτες

Θ. Δαρδαβέσης, Ε. Μανδαλά, Χ. Παπανικολάου

Επιμέλεια Αγγλικών Κειμένων

Μ. Αρμενάκα

Μέλη

Α. Αηδόνης, Μ. Αθανασίου-Μεταξά, †Σ. Αλεξίου-Δανιήλ, Κ. Ατματζίδης, Α. Δρεβελέγκας,
Χ. Ζαμπούλης, Χ. Καλέκου-Γρέκα, Α. Κώτσης, Π. Νικολαΐδης, Δ. Παπαδημητρίου, †Κ. Ράμμος, Μ. Τσολάκη

Ετήσιες Συνδρομές: Γιατροί μη μέλη Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης 50 €
Μέλη Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης (Συνδρομή Εταιρείας και αποστολή περιοδικού) 60 €
Φοιτητές Ιατρικής 30 €, Ιδρύματα, Οργανισμοί κ.λπ. 50 €, Συνδρομή εξωτερικού 60 €

Υπεύθυνος τυπογραφείου: Λεωνίδας Α. Μιχάλης

Αρμενοπούλου 32, 546 35 – Θεσσαλονίκη

Αλληλογραφία, εργασίες για δημοσίευση

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ, Διευθυντή Συντάξεως

Αρμενοπούλου 32, 546 35 – Θεσσαλονίκη

Εγγραφές, Εμβάσματα (συνδρομών), Διαφημίσεις

ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Δημοσθένους 4, 546 24 – Θεσσαλονίκη

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ, στη νέα της εκδοτική περίοδο, θα δημοσιεύει εργασίες όλων των ειδικοτήτων όπως επίσης και αυτές που προέρχονται από τις βασικές βιολογικές επιστήμες και την ιατρική εκπαίδευση, με κύριο σκοπό την καλλίτερη και πληρέστερη ενημέρωση του γιατρού.

Κάθε εργασία ακολουθεί μια αυστηρή δομή και ανήκει σ' ένα τύπο άρθρου. Μεικτές κατηγορίες εργασιών δε γίνονται δεκτές.

Αναλυτικότερα το περιοδικό δημοσιεύει:

Ανασκοπήσεις: Γράφονται από ένα συγγραφέα, κατ' εξαίρεση από δύο όταν το θέμα απαιτεί συγγραφέες δύο διαφορετικών ειδικοτήτων. Ο συγγραφέας πρέπει να είναι ιδιαίτερα εξοικειωμένος με το θέμα, ώστε η ενημέρωση του αναγνώστη να είναι πλήρης και ουσιαστική. Η ενημέρωση αυτή αφορά όλους τους σταθμούς που πέρασαν οι γνώσεις στο θέμα με κύρια έμφαση όμως στις σύγχρονες απόψεις, τεκμηριωμένες από τη διεθνή βιβλιογραφία.

Η έκταση του άρθρου πρέπει να είναι 15 έως 25 δακτυλογραφημένες σελίδες στις οποίες περιλαμβάνονται η εικονογράφηση, η βιβλιογραφία και η περιληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.

Επίκαιρα θέματα - Ενημερωτικά άρθρα: Το αντικείμενο των άρθρων της κατηγορίας αυτής μπορεί να είναι διαγνωστικού ή θεραπευτικού περιεχομένου ή και να αφορά οποιοδήποτε τομέα της ιατρικής επιστήμης. Γράφονται για να κάνουν ευρύτερα γνωστό ένα πρόσφατο επίτευγμα στον τομέα που έχουν επιλέξει οι συγγραφείς. Τα άρθρα αυτά υποβάλλονται στο περιοδικό κατόπιν συνεννοήσεως με την Επιτροπή Συντάξεως.

Η έκταση του άρθρου πρέπει να περιορίζεται σε 5-10 περίπου δακτυλογραφημένες σελίδες με 8-10 βιβλιογραφηκές παραπομπές και τον τίτλο στην αγγλική. Τα ενημερωτικά άρθρα πρέπει να συνοδεύονται από περιληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.

Ερευνητικές εργασίες: Έχουν κλινικό-εργαστηριακό περιεχόμενο. Το κείμενο περιλαμβάνει βραχεία εισαγωγή, όπου αναφέρεται ο σκοπός της εργασίας, περιγραφή του υλικού και των μεθόδων, έκθεση των αποτελεσμάτων, συζήτηση στην οποία περιλαμβάνονται και τα τελικά συμπεράσματα καθώς και περιληψη στα ελληνικά και αγγλικά και τη βιβλιογραφία. Η περιληψη πρέπει να είναι αυτοτελής και να περιέχει το σκοπό της εργασίας, τις βασικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τα κύρια ευρήματα και τα σημαντικότερα συμπεράσματα.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Σ' αυτές παρουσιάζονται σπάνιες περιπτώσεις με κλινικές εκδηλώσεις που πε-

ριγράφονται για πρώτη φορά, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νέες διαγνωστικές ή θεραπευτικές μέθοδοι ή διατυπώνονται νέες απόψεις για την παθογένειά τους.

Έχουν έκταση 2-4 δακτυλογραφημένες σελίδες και περιλαμβάνουν σύντομη εισαγωγή, περιγραφή της περιπτώσεως, πίνακες ή σχήματα (έως 4), τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα, βραχύ σχόλιο-συζήτηση, περιορισμένη βιβλιογραφία (5-10 παραπομπές) και περιληψη στα ελληνικά και αγγλικά.

Γενικά θέματα: Εδώ υπάγονται ποικίλα θέματα που αφορούν την ιατρική εκπαίδευση και δεοντολογία, την οργάνωση και τον προγραμματισμό της υγείας σ' όλες τις βαθμίδες της καθώς και ιατρικά θέματα με ευρύτερο κοινωνικό ενδιαφέρον. Μπορούν να γραφούν κάτω από τον τίτλο “Ειδικό άρθρο”, “Γενικά θέματα”, “Πρόσδοι ο στην Ιατρική” κ.τ.λ.).

Το άρθρο της κατηγορίας αυτής δεν απαιτεί ειδική δομή κατά τη σύνταξή του.

Όλες οι εργασίες (μιας με τις φωτογραφίες τους) που αποστέλλονται στο περιοδικό συστένονται απαραίτητα από ένα δεύτερο αντίγραφο και μια επιστολή προς τη Συντακτική Επιτροπή, όπου δηλώνεται ότι η εργασία δεν έχει δημοσιεύτει σε άλλο περιοδικό και επίσης ότι έχει την έγκριση για δημοσίευση όλων των συγγραφέων που συμμετέχουν. Μετά τον έλεγχο και εφόσον η εργασία εκπληρώνει τις οδηγίες για τους συγγραφείς, στέλνεται για διπλή κρίση σε δύο αριθμόσιους επιστημονικούς συμβούλους του περιοδικού.

Όταν επιστρέψει (ο χρόνος δεν μπορεί να προκαθοριστεί) συμπληρώνεται από τους συγγραφείς (αν χρειαστεί) σύμφωνα με τις υποδείξεις των συμβούλων και τελικά παίρνει σειρά δημοσιεύσεως.

‘Όταν η εργασία αρχίζει να τυπώνεται αποστέλλεται στους συγγραφείς, για έλεγχο, δοκίμιο της α' διορθώσεως. Στο δοκίμιο αυτό δεν είναι δυνατή καμιά απολύτως προσθήκη, αλλαγή, βελτίωση κ.λ.π., παρά μόνον η διόρθωση λαθών του τυπογραφείου.

Το δοκίμιο της πρώτης διορθώσεως συνοδεύεται και από ειδικό έντυπο, στο οποίο ο συγγραφέας σημειώνει το συνολικό αριθμό των ανατύπων.

Οι εργασίες που δημοσιεύονται στην ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ αποτελούν πτευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η αναδημοσίευση μερική ή ολική επιτρέπεται μόνο ύστερα από έγγραφη άδεια του περιοδικού.

Η τήρηση των παραπάνω οδηγιών είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη δημοσίευση της εργασίας.

Ανάτυπο με τις αναλυτικές οδηγίες προς τους συγγραφείς μπορείτε να ξητήσετε από τον εκδότη,
UNIVERSITY STUDIO PRESS. Αρμενοπούλου 32, Τηλ. 209 837, 209 637 - Θεσσαλονίκη.

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 77 • Τεύχος 1-4
Ιανουάριος – Δεκέμβριος 2011

Περιεχόμενα

<i>Ενημερωτικά άρθρα</i>	9	Αξιολόγηση και βασικές αρχές αντιμετώπισης της χρόνιας ηπατίτιδας Β <i>E. Χολόγκιτας, G. Ηλονίδης</i>
	17	Διαγνωστική προσέγγιση των HIV οροθετικών και HIV οροαρνητικών ασθενών με περιφερική νευροπάθεια <i>I. Νικολαΐδης, N. Τάσκος</i>
	40	Κυνική ίνωση: Νέες θεραπευτικές προοπτικές <i>M. Σιωνίδου, I. Κιουμής</i>
	51	Μεθοδολογίες και κλινικές εφαρμογές πρωτεωμικής ανάλυσης <i>G. Μελέτης, N. Βαβάτση-Χριστάκη</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	57	Προγνωστικοί παράγοντες για την ανάπτυξη χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας <i>L. Σιχλετίδης, Δ. Σπυράτος, A. Τσιότσιος, M. Χάιδιτς, I. Γκανίδης, Δ. Χλωρός</i>
	65	Τροφική αλλεργία και υπερευασθησία σε ενήλικες ασθενείς ενός εξωτερικού ιατρείου <i>Θ. Αλεξανδρόπουλος, Θ. Δαρδαβέσης, AM. Χάιδιτς, Δ. Δανιηλίδης, M. Αρβανιτίδου-Βαγιωνά</i>
	74	Ο θάνατος στην παιδική ηλικία ως αποτέλεσμα κακοποίησης και παραμέλησης. Επιδημιολογική διερεύνηση του φαινομένου βάσει ιατροδικαστικών εκθέσεων και ευρημάτων <i>E. Αντωνιάδου, Θ. Δαρδαβέσης, E. Παύλου, E. Ζαγγελίδου, K. Κουτσαμπασόπουλος, S. Ντούγκου</i>
	79	Ο ρόλος της κολπικής ισχαιμίας και της φλεγμονώδους αντίδρασης στην εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη <i>A. Βλάχου, B. Χάτσιου, X. Φυτίλη, Θ. Κοντακιώτης, K. Αναστασιάδης, X. Παπακωνσταντίνου, P. Σπανός</i>
<i>Ενδιαφέρονσες περιπτώσεις</i>	87	Τοξική επιδερμική νευρόλυση (σύνδρομο Lyell) από αλλοπουρινόλη <i>A. Θεοδώρου, G. Μπουντούρης, E. Χολόγκιτας, G. Ηλονίδης</i>

91	Χυλομικροναυμικό σύνδρομο: Οξεία παγκρεατίτιδα από υπερτριγλυκεριδαιμία σε ασθενή 34 ετών <i>A. Θεοδώρου, Γ. Μπουντούρης, E. Χολόγκιτας, Γ. Ηλονίδης</i>
95	Ιατρονοστηλευτική περίθαλψη ασθενών στην αρχαία Ελλάδα – Οπτική μέσω των έργων τέχνης <i>E. Αθανασάκης, Σ. Καραβασίλειάδου</i>
103	Κοκαΐνη: από τους γηγενείς της Νότιας Αμερικής στην Ευρώπη του 19^{ου} αιώνα <i>E. Παρλαπάνη, N. Ράικος, Σ. Καρούνης, K. Παπαδοπούλου, Σ. Ντούγκου, B. Παρλαπάνης</i>
<i>Bιβλιοπαρουσίαση</i>	115

Helleniki Iatriki

Volume 77 • No 1-4
January – December 2011

Contents

<i>Brief reviews</i>	9	Evaluation and basic principles of treatment of chronic hepatitis B <i>E. Cholopitas, G. Ilonidis</i>
	17	Diagnostic approach of HIV positive and HIV negative patients with peripheral neuropathy <i>J. Nikolaidis, N. Taskos</i>
	40	Cystic fibrosis <i>M. Sionidou, I. Kioumis</i>
	51	Methodologies and clinical applications of proteomics <i>G. Meletis, N. Vavatsi-Christaki</i>
<i>Investigative papers</i>	57	Prognostic factors for development of chronic obstructive pulmonary disease <i>L. Sichletidis, D. Spyros, A. Tsoutsios, A-B. Haidich, I. Ganidis, D. Chloros</i>
	65	Food allergy and hypersensitivity in adults of an outpatient clinic <i>Th. Alexandropoulos, Th. Dardavessis, AB. Haidich, M. Daniilidis, M. Arvanitidou-Vagiona</i>
	74	Death in childhood as a result of abuse and neglect. Epidemiological investigation of the phenomenon based on forensic reports and other findings <i>E. Antoniadou, Th. Dardavessis, E. Paulou, E. Zaggelidou, K. Koutsampasopoulos, S. Njau</i>
	79	The role of atrial ischemia and inflammatory response in the development of atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting <i>A. Vlachou, V. Chatziou, X. Fytilli, Th. Kontakiotis, K. Anastasiadis, Ch. Papakonstantinou, P. Spanos</i>
<i>Case reports</i>	87	Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) due to allopurinol <i>A. Theodorou, G. Bountouris, E. Chologkitas, G. Ilonidis</i>
	91	Cholomicronemia syndrome: Acute pancreatitis due to hypertriacylglyceridemia to a 34 year old patient <i>A. Theodorou, G. Bountouris, E. Chologkitas, G. Ilonidis</i>

<i>Special article</i>	95	Health care of patients in Ancient Greece. An art work aspect <i>E. Athanasakis, S. Karavasiliadou</i>
	103	Cocaine: from natives of South America to Europe of 19th century <i>E. Parlapani, N. Raikos, S. Kaprinis, K. Papadopoulou, S. Dougkou, B. Parlapanis</i>
<i>Book review</i>	115	

Επιστολή προς τους συγγραφείς και αναγνώστες του περιοδικού

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Το Διοικητικό Συμβούλιο της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης, όργανο της οποίας αποτελεί το περιοδικό «Ελληνική Ιατρική», αποφάσισε την έκδοση ενός μονήρους τεύχους-τόμου (υπ' αρ. 77) για το 2011 με 12 εργασίες. Η αιτία της υποβολής και δημοσιεύσεως μικρού αριθμού εργασιών είναι διττή. Οφείλεται πρώτον στον κατακερματισμό των εργασιών σε πολλά περιοδικά «ειδικότητας» και δεύτερον στο γεγονός ότι η «Ελληνική Ιατρική» όπως και άλλα ιατρικά περιοδικά που εκδίδονται στην ελληνική γλώσσα δεν περιλαμβάνονται σε διεθνείς βάσεις δεδομένων.

Παρόλα αυτά, το Διοικητικό Συμβούλιο της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης θεωρεί ότι επιβάλλεται η συνέχιση της εκδόσεως του περιοδικού αφενός μεν για τη διατήρηση και τον εμπλουτισμό της ιατρικής βιβλιογραφίας στην ελληνική γλώσσα και αφετέρου για τη διάδοση των αποτελεσμάτων της ελληνικής ιατρικής έρευνας (βασικής και κλινικής) στον ελλαδικό χώρο, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό ιδίως για τους γιατρούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, τόσο από ενημερωτική όσο και από διδακτική άποψη.

Η τρέχουσα εθνική οικονομική δυσπραγία σε συνδυασμό με την απροθυμία των φαρμακευτικών εταιρειών για χρηματοδότηση του περιοδικού με τη μορφή της καταχωρήσεως διαφημίσεων, ώστε να ελαττωθεί το κόστος εκδόσεως, οδήγησε το Διοικητικό Συμβούλιο της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης στην απόφαση ηλεκτρονικής εκδόσεως. Έτσι, με το τεύχος-τόμο 77 του 2011 κλείνει άλλος ένας εκδοτικός κύκλος του περιοδικού και προσεχώς αρχίζει η ηλεκτρονική έκδοσή του με δυνατότητα πλέον ηλεκτρονικής υποβολής των εργασιών, για κρίση και δημοσίευση, σε ξεχωριστή ιστοσελίδα (<http://www.Helliniki-Iatritiki.gr>), ώστε να γίνεται ευκολότερα και ταχύτερα η διακίνηση των υποβαλλόμενων εργασιών και να συντομευθεί ο χρόνος εκδόσεως των τευχών του περιοδικού, γεγονός που θα οδηγήσει και σε επικαιροποίησή του, αλλά και σε σημαντική ελάττωση του κόστους εκδόσεώς του.

Θεσσαλονίκη, Ιούλιος 2012

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς
Για το Διοικητικό Συμβούλιο
της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης
Ο Πρόεδρος

Καθηγητής Παύλος Νικολαΐδης

Αξιολόγηση και βασικές αρχές αντιμετώπισης της χρόνιας ηπατίτιδας Β

Ευάγγελος Χολόγκιτας, Γεώργιος Ηλονίδης

Δ' Παθολογική Κλινική, Α.Π.Θ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Η χρόνια ηπατίτιδα Β (XHB) αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, της οποία η νοσηρότητα και θνητότητα σχετίζονται με το συνεχή ιικό πολλαπλασιασμό και την εξέλιξη σε κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Η αντιμετώπιση της προϋποθέτει αρχικά τη σωστή αξιολόγηση του ασθενούς με XHB που περιλαμβάνει την επιβεβαίωση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV DNA) ως το αίτιο της χρόνιας ηπατοπάθειας, την εκτίμηση της βαρύτητας της XHB και την καθορισμό για την ανάγκη αντιπηκής αγωγής. Η βιοψία ήπατος για την εκτίμηση των ιστολογικών βλαβών αποτελεί χρήσιμο εργαλείο αρχικής αξιολόγησης, παρακολούθησης και εκτίμησης της θεραπευτικής απάντησης στην αντιπηκή αγωγή των ασθενών με XHB. Δύο είναι οι εγκεκριμένες θεραπευτικές επιλογές: η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα (PEG-IFN) που δίνεται μία φορά εβδομαδιαίως με υποδόρια χορήγηση, και τα

νουκεοσ(τ)ιδικά ανάλογα (NUCs: λαμιβουδίνη, τενοφοβίρη, εντεκαβίρη, αδεφοβίρη και τενοφοβίρη) που δίνονται από το στόμα μία φορά ημερησίως. Τα κύρια πλεονεκτήματα της PEG-IFN είναι η απουσία ανάπτυξης αντοχής και η χορήγηση για ορισμένο χρονικό διάστημα (48 εβδομάδες). Αν και τα NUCs έχουν πολύ λίγες παρενέργειες, συνήθως η χορήγηση τους είναι μακροχρόνια και υπάρχει ο κίνδυνος ανάπτυξης ιικής αντοχής. Ο τελευταίος είναι μικρότερος για την τενοφοβίρη και την εντεκαβίρη, που έχουν την ισχυρότερη αντιπηκή δράση και τον υψηλότερο γενετικό φραγμό. Οι ασθενείς με XHB υπό αντιπηκή αγωγή χρειάζεται να βρίσκονται υπό παρακολούθηση για την πιθανότητα εμφάνισης παρενέργειών, ιολογικής ανταπόκρισης και ανάπτυξης ιικής αντοχής.

Ελλην. Ιατρ. 2011, 77: 9 - 16.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Υπολογίζεται ότι 350 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως νοσούν από χρόνια λοιμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV)^{1,2}. Αν και η φυσική πορεία της HBV λοιμωξης ποικίλει, είναι καλά τεκμηριωμένη εδώ και πολλά χρόνια η σχέση μεταξύ του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV DNA) και της ανάπτυξης κιρρωσης, επιτλοκών αυτής και ηπατοκυτταρικού καρκίνου (HKK)³. Σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα, 8%-20% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β (XHB) αναπτύσσουν κιρρωση στα επόμενα 5 έτη⁴. Υπολογίζεται ότι οι ασθενείς με HBV κιρρωση εμφανίζουν: α) HKK με ετήσια επίπτωση 2%-5% και β) εμφάνιση επιτλοκών σε ποσοστό 20%

τα επόμενα 5 έτη, όπως κιρσορραγία, ασκίτη και εγκεφαλοπάθεια⁵. Οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κιρρωση έχουν δυσμενή πρόγνωση (επιβίωση μόλις 14%-35% στα επόμενα 5 έτη). Υπολογίζεται ότι 1 εκατομμύριο θάνατοι ετησίως σχετίζονται με την παρουσία τελικού σταδίου ηπατοπάθειας λόγω HBV λοιμωξης ή HKK, ενώ 5-10% των μεταμοσχεύσεων ήπατος πραγματοποιούνται λόγω HBV κιρρωσης⁶.

Η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην εξέλιξη της XHB και η αντιμετώπιση της έχουν γνωρίσει σημαντική εξέλιξη τα τελευταία έτη, καθώς νέα αντικα θεραπευτική αντιμετώπι-

ση. Σκοπός της ανασκόπησης είναι η αναφορά των κυριότερων αρχών αξιολόγησης και των βασικών αρχών αντιμετώπισης της χρόνιας ηπατίτιδας Β.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

Η αξιολόγηση κάθε ασθενούς με XHB θα πρέπει να κινείται σε τέσσερις βασικούς άξονες: α) την επιβεβαίωση του HBV (μέσω του HBV DNA και των ορολογικών δεικτών) ως το αίτιο της χρόνιας ηπατικής νόσου, β) την κατάταξη του ασθενούς σε συγκεκριμένη φάση της XHB, γ) την εκτίμηση της βαρύτητας της χρόνιας ηπατοπάθειας αξιολογώντας τα διαθέσιμα ευρήματα από την κλινική εξέταση μέχρι τις ιστολογικές βλάβες από τη βιοψία ήπατος και δ) τη λήψη απόφασης για την έναρξη αντικής αγωγής.

Επιβεβαίωση HBV λοίμωξης

Ο πρώτος αυτός άξονας θα πρέπει να βασίζεται στο αναλυτικό και λεπτομερές ιστορικό και την συστηματική φυσική εξέταση¹. Το ιστορικό αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο, όπου θα πρέπει να καταγραφούν βασικά δημιογραφικά στοιχεία του ασθενούς (π.χ. ηλικία, φύλο) αλλά και συνήθειες και τρόπος ζωής. Η ακριβής ποσότητα, συχνότητα και χρόνο κατανάλωσης αλκοόλ πρέπει να στηριχθούν σε αυτά που αναφέρει όχι μόνο ο ασθενής αλλά και το οικείο του περιβάλλον, και θα επιτρέψουν την ακριβή αξιολόγηση της συμμετοχής του αλκοόλ στην χρόνια ηπατοπάθεια. Επιπλέον, το κάπνισμα αποτελεί μια σημαντική παράμετρο, καθώς είναι γνωστό ότι αποτελεί έναν καλά τεκμηριωμένο παράγοντα ηπατοκαρκινογένεσης⁷, κατά συνέπεια θα πρέπει να συμβουλεύουμε τη διακοπή του καπνίσματος, ενός επιπρόσθετου παράγοντα ηπατοκαρκινογένεσης. Επίσης, θα πρέπει ο ασθενής να ερωτάται για τις σεξουαλικές του συνήθειες ή αν πρόκειται για πρώην ή ενεργό χρήστη ναρκωτικών ουσιών, προκειμένου να διερευνηθεί η συνύπαρξη άλλων ιογενών λοιμώξεων, όπως με τον ίδιο της ηπατίτιδας C ή/και HIV. Η φυσική εξέταση πρέπει να είναι ενδελεχής, χωρίς να περιοριζόμαστε μόνο στα σημεία της χρόνιας ηπατικής νόσου. Κατά την φυσική εξέταση, θα πρέπει να αναζητούνται μεταξύ άλλων σημεία πυλαίας υπέρτασης, όπως η ύπαρξη σπληνομεγαλίας, αραχνοειδών σπιλων, κτλ.

Στον εργαστηριακό έλεγχο θα πρέπει να αποκλεισθούν άλλα αίτια χρόνιας ηπατικής νόσου (π.χ. με έλεγχο αυτοαντισωμάτων, ποσοτικό προσ-

διορισμό ανασοσφαιρινών, αντι-HCV), ενώ πρέπει να εξετασθεί η ύπαρξη αντισωμάτων έναντι του ιού της ηπατίτιδας δέλτα (HDV)^{8,9}. Τελικά, η διάγνωση της XHB θα στηριχθεί στους ορολογικούς δείκτες του HBV (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBcore), καθώς και στον προσδιορισμό του υπού φορτίου (HBV DNA)¹⁰. Ο τελευταίος θα πρέπει να γίνεται πάντα με real time PCR, η οποία έχει υψηλή ακρίβεια, καθώς και δυνατότητα ανίχνευσης μεγάλου εύρους συγκεντρώσεων του ιού (από μόλις 10-15 IU/mL μέχρι >10⁷ IU/mL)¹¹. Να σημειωθεί ότι η μέτρηση των συγκεντρώσεων του HBV γίνεται σε IU/mL αντικαθιστώντας τις παλαιότερες μονάδες που ήταν σε copies/mL (1 IU/mL αντιστοιχεί περίπου σε 5,2-5,4 copies/mL), ενώ είναι σημαντικό να χρησιμοποιείται η ίδια μέθοδος στις διαδοχικές μετρήσεις κατά την παρακολούθηση του ασθενούς με XHB. Ο ακριβής προσδιορισμός του HBV DNA είναι σημαντικός στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων και σημαντικό προγνωστικό παράγοντα ανάπτυξης επιπλοκών, όπως είναι ο ΗKK. Μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν δείξει ότι όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα του HBV DNA τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗKK τα επόμενα 10-15 έτη. Μάλιστα, ο κίνδυνος αυτός φαίνεται ότι αυξάνει ιδιαίτερα όταν ο ασθενής έχει HBV DNA ορού πάνω από 2000-20000 IU/mL¹².

Καθορισμός φάσης HBV λοίμωξης

Η XHB διακρίνεται σε τέσσερις φάσεις: α) ανοσοανοχής, β) HBeAg(+) XHB, γ) ανενεργού φορέα και δ) HBeAg(-) XHB¹³. Και οι τέσσερις φάσεις της XHB χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη θετικού αντιγόνου επιφανείας (HBsAg). Η φάση της ανοσοανοχής χαρακτηρίζεται από φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες, υψηλά επίπεδα HBV DNA και HBeAg(+)/antiHBe(-). Η HBeAg(+) XHB χαρακτηρίζεται από υψηλές αμινοτρανσφεράσες, υψηλά επίπεδα HBV DNA και HBeAg(+)/antiHBe(-). Η φάση του ανενεργού φορέα από φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες, πολύ χαμηλό ή μη ανιχνεύσιμο HBV DNA και HBeAg(-)/antiHBe(+). Τέλος, η HBeAg(-) XHB χαρακτηρίζεται από υψηλές αμινοτρανσφεράσες, υψηλά επίπεδα HBV DNA και HBeAg(-)/antiHBe(+)¹⁴⁻¹⁸.

Για τον καθορισμό της φάσης της XHB είναι σημαντικός ο διαχωρισμός αν ο ασθενής πάσχει από HBeAg(+) XHB ή HBeAg(-) XHB¹⁸. Η τελευταία είναι η πιο συχνή μορφή της XHB στη χώ-

ρα μας^{18,19}. Εκτός από τους ορολογικούς δείκτες, άλλες εξετάσεις που συμβάλλουν στην αξιολόγηση του ασθενούς είναι ο προσδιορισμός των αμινοτρανσφερασών και του HBV DNA. Η βιοψία ήπατος και οι μη επεμβατικές μέθοδοι προσδιορισμού της ηπατικής ίνωσης, όπως το Fibroscan, το Fibrotest και το AST-to-Platelet Ratio Index (APRI) score αποτελούν πολύ χρήσιμα εργαλεία αρχικής αξιολόγησης, παρακολούθησης και εκτίμησης της θεραπευτικής απάντησης στην αντική αγωγή των ασθενών με XHB. Ο σκοπός της βιοψίας ήπατος είναι η αξιολόγηση της βαρύτητας των ιστολογικών βλαβών (νεκρο-φλεγμονώδους δραστηριότητας και ίνωσης), καθώς και ο αποκλεισμός άλλων αιτιών χρόνιας ηπατικής νόσου (π.χ. στεάτωση ή στεατοπατίτιδα). Η ιστολογική εξέταση μπορεί να βοηθήσει ιδιαίτερα σε ασθενείς με XHB, για τους οποίους δεν είναι ξεκάθαρη η ανάγκη χροήγησης αντικής αγωγής. Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος (EASL)¹, η βιοψία ήπατος πρέπει να συστήνεται σε κάθε ασθενή με XHB και παθολογικές αμινοτρανσφεράσες και/ή HBV-DNA >2000 IU/mL, ενώ δεν συστήνεται σε ασθενείς με κλινικά επιβεβαιωμένη κίρρωση ή όταν υπάρχει ανάγκη αντικής θεραπείας ανεξάρτητα από την βαρύτητα των ιστολογικών ευρημάτων¹. Οι μη επεμβατικές μέθοδοι αξιολόγησης της ίνωσης έχουν εισέλθει δυναμικά στην αξιολόγηση της XHB αποφεύγοντας αρκετές φορές την ανάγκη διενέργειας βιοψίας ήπατος ιδιαίτερα κατά την παρακολούθηση των ασθενών με XHB.

Εκτίμηση της βαρύτητας της XHB

Η εκτίμηση της βαρύτητας της XHB βασίζεται στο ιστορικό, τη φυσική εξέταση (π.χ. ύπαρξη σημείων πυλαίας υπέρτασης), και τα εργαστηριακά/απεικονιστικά ευρήματα. Η ανεύρεση θρομβοκυτταροπενίας ή παγκυτταροπενίας είναι ενδεικτικά σπληνομεγαλίας και πυλαίας υπέρτασης. Επισημαίνεται ότι σε προχωρημένη ηπατική νόσο οι αμινοτρανφεράσες μπορεί να είναι φυσιολογικές, ή μπορεί να υπάρχει υπεροχή της ασπαρτικής αμινοτρανφεράσης (AST) σε σχέση με την αλανινική αμινοτρανφεράση (ALT), δηλαδή AST/ALT>1. Παρότι την χρόνου προθρομβίνης, καθώς και πτώση της λευκωματίνης ορού απαντώνται σε πολύ προχωρημένα στάδια της ηπατικής νόσου και την κίρρωση. Από τις απεικονιστικές εξετάσεις, το υπερηχογράφημα μπορεί να αναδείξει κιρρωτική διαμόρφωση ήπατος ή σπληνομεγαλία, ενώ η ελα-

στογραφία (Fibroscan) μπορεί να προσφέρει μια αδρή εκτίμηση της ίνωσης του ηπατικού παρεγχύματος. Όμως, η βιοψία ήπατος αποτελεί την καλύτερη προσέγγιση για την ακριβή εκτίμηση της νεκροφλεγμονής και της ίνωσης, με την προϋπόθεση ότι το βιοψικό υλικό είναι ικανοποιητικό μεγέθους, δηλαδή να έχει μήκος μεγαλύτερο των 20 mm ή να περιέχει τουλάχιστον 11 πλήρη πυλαία διαστήματα^{20,21}. Διαφορετικά, υπάρχει ο κίνδυνος υπεκτίμησης των πραγματικών ιστολογικών βλαβών του ηπατικού παρεγχύματος.

Ανάγκη χορήγησης αντικής αγωγής

Η θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από τον HBV παρουσιάζει μια ιδιαιτερότητα, καθώς με τα υπάρχοντα φάρμακα συνήθως δεν επιτυγχάνεται η εκρίζωση του ιού²². Για το λόγο αυτό, επιλέγουμε παρεμβατική θεραπεία σε εκείνους τους ασθενείς με XHB που έχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών, όπως είναι η εγκατάσταση κίρρωσης ή η εμφάνιση επιπλοκών όπως είναι η ανάπτυξη ΗΚΚ²². Ασθενείς που βρίσκονται στην φάση της ανοσοανοχής ή του «ανενεργού φορέα» δεν χρήζουν αντικής αγωγής.

Πιο αναλυτικά, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του EASL, η επιλογή των ασθενών που πληρούν τα κριτήρια χροήγησης αντικής αγωγής στηρίζεται σε 3 άξονες: τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών, το ιακό φορτίο (HBV DNA) και η βαρύτητα των ιστολογικών βλαβών¹. Πιο συγκεκριμένα, σε κάθε ασθενή με XHB θα πρέπει να εφαρμόσουμε τη θεραπευτική παρέμβαση όταν οι αμινοτρανσφεράσες είναι άνω του διπλάσιου της ανώτερης φυσιολογικής τιμής και/ή το HBV DNA είναι πάνω από 2000 IU/mL (που ισοδυναμεί σε 10000 copies/mL) και η βιοψία ήπατος ανέδειξε τουλάχιστον μέτρια φλεγμονή και/ή ίνωση¹.

Βέβαια, αυτά δεν είναι τα μοναδικά κριτήρια, καθώς θα πρέπει να συνεκτιμώνται και άλλοι παράγοντες, όπως είναι η ηλικία του ασθενούς, η ύπαρξη κίρρωσης (αντιρροπούμενης ή όχι) και η τυχόν χροήγηση ανοσοκαταστολής κατά το επόμενο χρονικό διάστημα^{23,24}. Ασθενείς που βρίσκονται στη φάση της ανοσοανοχής [συνήθως πρόσκειται για άτομα νεαρής ηλικίας με HBeAg(+), φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες και πολύ υψηλά επίπεδα HBV DNA] και χωρίς εικόνα κίρρωσης ή οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ, δεν χρειάζεται να λάβουν αντική αγωγή, καθώς η τελευταία δεν θα είχε καμιά επίδραση στη φυσική πορεία της νόσου

και δε θα ωφελούσε τον ασθενή²². Από την άλλη, ασθενείς με κίρρωση (π.χ. με σπληνομεγαλία, κιρρούς οισοφάγου) θεωρείται ότι θα πρέπει να λάβουν αντική αγωγή ανεξαρτήτως επιτεδων αμινοτρανσφερασών ή HBV DNA²⁵. Ειδικότερα σε ασθενείς με άρση της αντιρρόπτησης (π.χ. ασκίτη, κιρροδιραγία ή εγκεφαλοπάθεια) η έναρξη της αντικής αγωγής πρέπει να γίνει άμεσα, με στόχο την αποφυγή περαιτέρω επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας²⁶. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα τελευταία χρόνια οι ασθενείς που πρόκειται να λάβουν ανοσοκατασταλτική αγωγή λόγω ογκολογικών ή αιματολογικών νοσημάτων. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να ελέγχονται για την ύπαρξη XHB πριν από την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να λάβουν αντική θεραπεία ακόμα και αν βρίσκονται στη φάση του “ανενεργού φορέα”, ειδικά αν πρόκειται να λάβουν ανοσοτροποητικούς παράγοντες, όπως είναι η ριτουξιμάπη με ή χωρίς κορτικοειδή¹.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

Στόχοι αντικής αγωγής

Όπως και σε κάθε θεραπευτική παρέμβαση, έτσι και στην XHB, ο κύριος στόχος της αντικής θεραπείας είναι η βελτίωση της επιβίωσης και η πρόληψη των επιπλοκών. Στην περίπτωση της XHB, αυτό επιτυγχάνεται μέσω μείωσης του ρυθμού εξέλιξης σε κίρρωση (αντιρρόποιμενη ή μη) και της εμφάνισης HKK¹. Στην πράξη όμως, κατά την διάρκεια της αντικής αγωγής αυτοί οι μακροπρόθεσμοι στόχοι προσεγγίζονται μέσω της επίτευξης των βραχυχρόνιων στόχων που είναι: α) η βιοχημική ανταπόκριση με ομαλοποίηση των αμινοτρανσφερασών, β) η ιολογική/ορολογική ανταπόκριση με μείωση και/ή αρνητικοποίηση του HBV DNA (και στην περίπτωση των ασθενών με HBeAg(+) XHB την αρνητικοποίηση του αντιγόνου HBeAg με ή χωρίς την εμφάνιση του anti-HBe), και γ) η ιστολογική ανταπόκριση με βελτίωση των ιστολογικών βλαβών (βελτίωση κατά 2 τουλάχιστον βαθμούς της φλεγμονής και/ή τουλάχιστον σταθερή ίνωση μεταξύ πρώτης και δεύτερης βιοψίας ήπατος)^{1,27}. Να σημειωθεί ότι η εκτίμηση της ιστολογικής ανταπόκρισης απαιτεί την διενέργεια 2 βιοψιών (πριν και μετά το τέλος της αντικής θεραπείας), κάτι που δεν είναι πάντα εύκολα αποδεκτό από τον ασθενή, ενώ όπως αναφέρθηκε, ακριβής ι-

στολογική εκτίμηση προϋποθέτει βιοψικό υλικό ιανοποιητικού μεγέθους (δηλαδή κύλινδρο ηπατικού ιστού μήκους >20 mm ή βιοψία με τουλάχιστον 11 πλήρη πυλαία διαστήματα). Ένας «ιδεατός» στόχος αποτελεί η αρνητικοποίηση του HBsAg με ή χωρίς την εμφάνιση anti-HBs, που όμως συμβαίνει αρκετά σπάνια, τουλάχιστον με τις υπάρχουσες θεραπείες^{28,29}. Συνεπώς, στην κλινική πράξη, κατά την αντική αγωγή εκτιμώνται συνήθως οι δύο πρώτοι βραχυχρόνιοι στόχοι, δηλαδή η επίτευξη βιοχημικής και ιολογικής/ορολογικής ανταπόκρισης³⁰.

Θεραπευτικές επιλογές στην XHB

Από τη στιγμή που αποφασιστεί ότι ο ασθενής έχει ανάγκη χορήγησης αντικής αγωγής, δύο είναι οι εγκεκριμένες θεραπευτικές επιλογές: ιντερφερόνη-α πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (PEG-IFNα) που δίνεται μία φορά εβδομαδιαίως με υποδόσια χορήγηση], και τα νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα (NUCs), που δίνονται από το στόμα μία φορά ημερησίως^{31,32}. Τα NUCs έχουν δυναμική παρουσία τα τελευταία χρόνια στη θεραπεία της XHB και περιλαμβάνουν 5 συνολικά εγκεκριμένα φάρμακα: 3 νουκλεοσιδικά (λαμιβουδίνη, τελμπιτιβουδίνη, εντεκαβίρη) και 2 νουκλεοτιδικά (αδεφοβίρη και τενοφοβίρη³³). Τα περισσότερα NUCs είχαν ήδη μελετηθεί χορηγούμενα σε ασθενείς με HIV λοίμωξη πριν λάβουν έγκριση στην XHB. Η λαμιβουδίνη ήταν το πρώτο χορηγούμενο από το στόμα αντικό φάρμακο που πήρε επίσημα έγκριση στην θεραπεία της XHB.

Και οι δύο εγκεκριμένες θεραπευτικές επιλογές έχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα (Πίν. 1). Πιο συγκεκριμένα, η PEG-IFN έχει το πλεονέκτημα ότι δίνεται για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα (48 εβδομάδες) και χωρίς να υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης υπήκοης αντοχής, όπως συμβαίνει με τα νουκλεοσ(τ)ιδικά παράγωγα³⁴. Επίσης, φαίνεται ότι η PEG-IFN χορηγούμενη για 1 έτος (48 εβδομάδες) επιτυγχάνει συχνότερα αρνητικοποίηση του HBsAg και του HBeAg, σε σχέση με ένα έτος χορήγησης των νουκλεοσ(τ)ιδικών παραγώγων¹. Παρά τα εμφανή πλεονεκτήματα, η υποδόσια χορήγηση της PEG-IFN δεν είναι εύκολα αποδεκτή από τον ασθενή, και συνοδεύεται από τις παρενέργειες της ιντερφερόνης (π.χ. πυρετό, γριππώδη συνδρομή, λευκοπενία, θρομβοπενία), οι οποίες όμως εμφανίζονται λιγότερο συχνά σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν PEG-IFN λόγω λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C³⁵. Επιπλέον, η PEG-IFN δεν μπορεί να δοθεί σε ειδικές ομάδες

Πίνακας 1. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της πεγκυλιωμένης ιντρεφερόνης (PEG-IFN) και νουκλεοσ(τ)ιδικών αναλόγων στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B

PEG-IFN	Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα		
Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
<ul style="list-style-type: none"> • Ορισμένη περίοδος • Όχι αντίσταση • Συχνότερη απώλεια HBeAg στο 1 έτος • Συχνότερη απώλεια HBsAg (ειδικά σε γονότυπο A) 	<ul style="list-style-type: none"> • Υποδόρια • Συχνές παρενέργειες • Όχι σε κίρωση 	<ul style="list-style-type: none"> • Από το στόμα • Σπάνια παρενέργειες • Ναι σε κίρωση 	<ul style="list-style-type: none"> • Μακροχρόνια χορήγηση • Αντίσταση

ασθενών με XHB, όπως ασθενείς με κίρρωσης (αντιρροπούμενη ή μη) ή κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης³⁶. Από την άλλη, τα βασικά πλεονεκτήματα των NUCs είναι η χορήγηση τους από το στόμα, οι λιγότερο συχνές παρενέργειες και η δυνατότητα χορήγησης ακόμα και σε τελικά στάδια ηπατικής νόσου, όπως σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση³⁷. Επίσης, όλα τα NUCs, με εξαίρεση την αδεφοβίρη, έχουν ισχυρότερη αντικαρδιαστική σε σχέση με την PEG-IFN, επιτυγχάνοντας υψηλότερα ποσοστά αρνητικοποίησης του HBV DNA μετά από ένα έτος χορήγησης²². Από την άλλη, τα NUCs τις περισσότερες φορές δίνονται μακροχρόνια, ειδικά σε ασθενείς με HBeAg(-) XHB ή με HBeAg(+) XHB που δεν επιτυγχάνουν ορομετατροπή (αρνητικοποίηση του HBeAg). Επιπλέον, τα NUCs συνδέονται με την ανάπτυξη υπήκοης αντοχής, όπου μετά από ένα ορισμένο χρονικό διάστημα χορήγησης ή και από την αρχή της χορήγησης, το αντικό φάρμακο παύει να είναι δραστικό και ο υπός πολλαπλασιασμός δεν μπορεί να κατασταλεί³⁸. Η υπήκοη αντοχή παρατηρείται συχνότερα με τη λαμβουδίνη, και λιγότερο συχνά με τα νεότερα και πιο ισχυρά αντικαρδιαστικά, όπως είναι η εντεκαβίρη και η τενοφορβίρη³⁹.

Τίθεται λοιπόν το ερώτημα με ποια κριτήρια θα επιλέξουμε μεταξύ των δύο θεραπευτικών επιλογών (PEG-IFN ή NUCs). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες¹, η PEG-IFN αποτελεί μια πρώτης γραμμή επιλογή, ειδικά σε ασθενείς με δείκτες καλής ανταπόκρισης στην ιντερφερόνη, δηλαδή υψηλές αμινοτρανσφεράσες (τουλάχιστον x3 της ανώτερης φυσιολογικής τιμής), χαμηλά επίπεδα HBV DNA (κάτω από 7 log₁₀ IU/mL) ή με γονότυπο A ή B⁴⁰. Όμως, είναι γνωστό ότι ο γονότυπος του HBV σπάνια προσδιορίζεται, ενώ τα NUCs έχουν τους ίδιους δείκτες καλής ανταπόκρισης με την ιντερφερόνη⁴¹. Συνεπώς, στην πράξη, η PEG-IFN θα πρέπει να επιλεγεί κατά προτίμηση σε ασθενείς νεαρής ηλικίας χωρίς συνοδά νοσήμα-

τα, ή σε ασθενείς που πάσχουν από HBV/HCV συλλοίμωξη, όπου η χορήγηση PEG-IFN θα στοχεύει και τους δύο ιούς⁴².

Τελικά, οι περισσότεροι ασθενείς λόγω των μειονεκτημάτων της PEG-IFN και του μικρού ποσοστού επίτευξης μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης μετά το τέλος της αγωγής με PEG-IFN, τίθενται σε θεραπεία με κάποιο από τα NUCs. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του EASL, πρώτης επιλογής θεωρούνται εκείνα τα NUCs, με την ισχυρότερη αντικαρδιαστική δράση και τη μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης υπήκοης αντοχής¹. Τα NUCs που συγκεντρώνουν αυτά τα χαρακτηριστικά είναι η εντεκαβίρη και η τενοφορβίρη^{1,43}. Σε πρωτοθεραπευόμενους (παΐες) ασθενείς με XHB, η μονοθεραπεία με κάποιο NUC θεωρείται αρκετή, ενώ συνδυασμός δύο NUCs πιθανόν να έχει θέση σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή πολύ υψηλό υπόφορτό. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η θεραπεία με NUCs είναι συνήθως μακροχρόνια, χωρίς να είναι εκ των προτέρων γνωστή η ακριβής διάρκεια. Οι ασθενείς με HBeAg(+) XHB που επιτυγχάνουν ορομετατροπή (δηλαδή αρνητικοποίηση του HBeAg) θα πρέπει να συνεχίσουν με την ίδια αγωγή τουλάχιστον για 6-12 μήνες επιπλέον προκειμένου να αποφευχθεί η επανεμφάνιση του HBeAg⁴⁴.

Παρακολούθηση των ασθενών με XHB υπό αντική αγωγή

Στους πίνακες 2 και 3, αναγράφονται οι κυριότερες αρχές παρακολούθησης των ασθενών που τίθενται σε PEG-IFN και NUCs, αντιστοίχως. Ο ποσοτικός προσδιορισμός του HBsAg και/ή HBeAg φαίνεται ότι μπορούν να βοηθήσουν στην εξατομίκευση της αντικαρδιαστικής θεραπείας^{45,46}. Η μείωση του HBV DNA σε επίπεδα χαμηλότερα των 20000 IU/mL 12 εβδομάδες μετά την έναρξη αντικαρδιαστικής ορομετατροπής (αρνητικοποίηση του HBeAg) στους ασθενείς με HBeAg(+) XHB, κα-

Πίνακας 2. Κυριότερες αρχές παρακολούθησης των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη

Χρονικό σημείο	Παρακολούθηση
Κατά τη θεραπεία	
• Κάθε 4 εβδ.	• Γενική αίματος • Ηπατική βιοχημεία
• Κάθε 12 εβδ.	• TSH • HBV DNA
• Κάθε 24 εβδ.	• HBeAg/anti-HBc [σε HBeAg (+) ασθενείς]
Μετά τη θεραπεία	
• Κάθε 12 εβδ. τις πρώτες 24 εβδ.	• Γενική αίματος • Ηπατική βιοχημεία • TSH • HBV DNA • HBeAg/anti-HBc [σε HBeAg (+) ασθενείς]

θώς και αυξημένη πιθανότητα μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης σε ασθενείς HBeAg(-) XHB⁴⁷. Σε ασθενείς υπό NUCs, ιδιαίτερη σημασία έχει ο προσδιορισμός του HBV DNA τον 6^ο μήνα από την έναρξη των NUCs, ειδικά όταν ο ασθενής λαμβάνει λαμβουδίνη ή τελμπιβουδίνη, που έχουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ιακής αντοχής⁴⁷. Η τελμπιβουδίνη, αν και έχει ισχυρή αντική δράση, έχει χαμηλό γενετικό φραγμό και σχετίζεται συχνά με την ανάπτυξη ιακής αντοχής μετά το 1^ο έτος χορήγησης, φαινόμενο ιδιαίτερα έντονο σε ασθενείς με υψηλά αρχικά επίπεδα HBV DNA ή ανιχνεύσιμο HBV DNA στον 6^ο μήνα της αντικής αγωγής.

Γενικότερα, φαίνεται ότι ο προσδιορισμός του HBV DNA αποτελεί σημαντικό στοιχείο της εργαστηριακής παρακολούθησης των ασθενών υπό θεραπεία με PEG-IFN ή NUCs. Με τον τρόπο αυτό μπορούμε να απαντήσουμε σε δύο σημαντικές παραμέτρους κατά την διάρκεια χορήγησης της αντικής αγωγής: α) την ανταπόκριση και β) την ανάπτυξη ιακής αντοχής. Η πρώτη παράμετρος αφορά και τις δύο θεραπευτικές επιλογές (PEG-IFN και NUCs), ενώ η δεύτερη μόνο τη θεραπεία με NUCs. Πιο συγκεκριμένα, η ανταπόκριση στην αντική θεραπεία αξιολογείται με βάση τρεις ορισμούς: α) μη ανταπόκριση (οριζόμενη ως μείωση του HBV DNA λιγότερο από 1 log₁₀ IU/mL στους 3 μήνες υπό αντική αγωγή), η οποία παρατηρείται συχνότερα με την αδεφοβίρη, β) πλήρης ανταπόκριση (οριζόμενη ως μη ανιχνεύσιμο HBV DNA στις 48 εβδομάδες για τα NUCs και λιγότερο από 2000 IU/mL στις 24 εβδομάδες για την PEG-IFN), και γ) μερική ανταπόκριση (οριζόμενη ως μείωση του HBV DNA πάνω από 1 log₁₀ IU/mL αλλά ανι-

Πίνακας 3. Κυριότερες αρχές παρακολούθησης των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β υπό νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα

Χρονικό σημείο	Παρακολούθηση
• Κάθε 12 εβδ.	• Ηπατική βιοχημεία • Κρεατινίνη, φώσφορος (αν τενοφορίη ή αδεφοβίρη)
• Κάθε 12-24 εβδ.	• HBV DNA
• Κάθε 24 εβδ.	• HBeAg/anti-HBc [σε HBeAg (+) ασθενείς] • HBeAg σε HBeAg (-) ασθενείς με HBV DNA (-)

χνεύσιμο HBV DNA στις 24 εβδομάδες για λαμβουδίνη και τελμπιβουδίνη και στις 48 εβδομάδες για τα υπόλοιπα 3 NUCs). Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να έχει υπόψη του το βαθμό ανταπόκρισης του ασθενούς και θα πρέπει να προσαρμόζει ανάλογα την θεραπευτική επιλογή.

Όπως αναφέρθηκε, η ανάπτυξη ιακής αντοχής αφορά την χορήγηση NUCs. Είναι ένα πρόβλημα ιδιαίτερα έντονο με τη λαμβουδίνη, όπου η ιακή αντοχή φτάνει ως και 70% στα 5 έτη χορήγησης⁴⁸. Από τα νεότερα NUCs, η τελμπιβουδίνη εμφανίζει μικρά ποσοστά αντοχής κατά το 1^ο έτος χορήγησης (κατά μέσο όρο περίπου 2%), αλλά ανέρχεται στο 22% μετά το 2^ο έτος χορήγησης³⁵. Η εντεκαβίρη και η τενοφορίη εμφανίζουν πολύ μικρά ποσοστά αντοχής (περίπου 1% στα 4-5 έτη χορήγησης)^{49,50}. Η πιθανότητα ανάπτυξης ιακής αντοχής πρέπει να τίθεται όταν διαπιστωθεί άνοδος των επιπέδων του HBV DNA (τουλάχιστον κατά 1 log₁₀ IU/mL από τα κατώτερα επίπεδα) με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής λαμβάνει καθημερινά την αντική αγωγή. Η αποφυγή ανάπτυξης ιακής αντοχής περιλαμβάνει την πρόληψη (π.χ. με την αποφυγή άσκοπης χορήγησης αντικής θεραπείας και την χορηγιμοποίηση των ισχυρότερων και με υψηλότερο γενετικό φραγμό NUCs) και την έγκαιρη διάγνωση με τη συχνή παρακολούθηση του HBV DNA κάθε 3-6 μήνες αλλά και με το συνεχή έλεγχο της συμμόρφωσης του ασθενούς.

ABSTRACT

Chologitas E, Ilonidis G. Evaluation and basic principles of treatment of chronic hepatitis B. Hell Iatr 2011; 77: 9-16.

Chronic hepatitis B (CHB) is a global health problem. Morbidity and mortality in CHB are linked to persistence of viral replication and evolution to cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma. The as-

essment of patients with CHB should be based on documentation of causal relationship between HBV infection (HBV DNA) and liver disease, the assessment of severity of liver disease and the need for antiviral treatment. Liver biopsy is a useful tool for initial assessment, follow up and evaluation of response to antiviral therapy in CHB patients. There are two therapeutic options for CHB: pegylated interferon alpha (PEG-IFN) and nucleos(t)ide analogues (NUCs: lamivudine, telbivudine, entecavir, adefovir and tenofovir). The main advantages of PEG-IFN are the absence of viral resistance and the finite duration of treatment (48 weeks). Although NUCs have good tolerance and they are administered orally, most patients require long-term therapy. In addition, there is a risk of viral resistance, which is lower for tenofovir and entecavir, the most potent drugs with the optimal resistance profile. The patients with CHB under antiviral therapy should be monitored for the development of adverse events, viral response and viral resistance.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009, 50: 227-42.
2. Weinbaum CM, Mast EE, Ward JW. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009, 49 (5 Suppl): S35-S44.
3. Liang T. Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology* 2009, 49: S13-S21.
4. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007, 45: 507-39.
5. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988, 8: 493-6.
6. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003, 23: 47-58.
7. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004, 127 (5 Suppl 1): S72-S78.
8. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afshar NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2007, 47: 760-7.
9. Hadziyannis SJ. Hepatitis D. *Clinics in Liver Disease* 1999, 3: 309-25.
10. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006, 43(S1): S173-S181.
11. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology* 2008, 134: 405-15.
12. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006, 295: 65-73.
13. Hadziyannis SJ. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: From clinical recognition to pathogenesis and treatment. *Vir Hep Rev* 1995, 1: 7-36.
14. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Serum HBV-DNA levels in inactive hepatitis B virus carriers. *Gastroenterology* 2002, 122: 2092-3.
15. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology* 2004, 40: 790-2.
16. Gish RG, Locarnini SA. Chronic Hepatitis B: Current Testing Strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006, 4(6): 666-76.
17. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2008, 5: 434-41.
18. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B – natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006, 26: 130-41.
19. Zacharakis GH, Koskinas J, Kotsiou S, et al. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in children of different ethnic origins: a cohort study with up to 12 years' follow-up in northern Greece. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007, 44: 14-7.
20. Cholongitas E, Senzolo M, Standish R, et al. A systematic review of the quality of liver biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2006, 125: 710-21.
21. Cholongitas E, Quaglia A, Samonakis D, et al. Transjugular liver biopsy in patients with diffuse liver disease: comparison of 3 cores with 1 or 2cores for accurate histological interpretation. *Liver Int* 2007, 27: 646-53.
22. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Dusheiko G, Arichimandritis AJ. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2008, 8(3): 167-78.
23. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005, 54: 1521-3.
24. Wong SN, Lok AS. Update on viral hepatitis: 2005. *Curr Opin Gastroenterol* 2006, 22: 241-7.
25. Taylor BC, Yuan JM, Shamliyan TA, Shaukat A, Kane RL, Wilt TJ. Clinical outcomes in adults with chronic hepatitis B in association with patient and viral characteristics: A systematic review of evidence. *Hepatology* 2009, 49(5 Suppl): S85-S95.
26. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011, 53: 62-72.
27. Chotiyaputta W, Lok AS. Endpoints of hepatitis B treatment. *J Viral Hepat* 2010, 17: 675-84.
28. Hadziyannis SJ. Milestones and perspectives in viral hepatitis B. *Liver Int* 2011, 31 (Suppl 1): 129-34.
29. Sonneveld MJ, Janssen HL. Chronic hepatitis B: pegin-

- terferon or nucleos(t)ide analogues? *Liver Int* 2011, 31 (Suppl 1): 78-84.
30. *Feld J, Wong D, Heathcote EJ.* Endpoints of Therapy in Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2009, 49: S96-S102.
 31. *Lampertico P, Vigano M, Colombo M.* Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with pegylated interferon. *Liver Int* 2011, 31 (Suppl 1): 90-4.
 32. *Chien RN, Liaw YF.* Nucleos(t)ide analogues for hepatitis B virus: strategies for long-term success. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008, 22: 1081-92.
 33. *Yuen MF, Lai CL.* Treatment of chronic hepatitis B: Evolution over two decades. *J Gastroenterol Hepatol* 2011, 26 (Suppl 1): 138-43.
 34. *Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al.* Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004, 351: 1206-17.
 35. *Fontana RJ.* Side Effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009, 50: S185-S195.
 36. *Peters M.* Special populations with hepatitis B Virus infection. *Hepatology* 2009, 49: 146-55.
 37. *Di M, V, Craxi A.* Chronic hepatitis B: who to treat and which choice of treatment? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009, 7: 281-91.
 38. *Zoulim F.* Hepatitis B virus resistance to antiviral drugs: where are we going? *Liver Int* 2011, 31 (Suppl 1): 111-6.
 39. *Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, et al.* Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology* 2010, 139: 1218-29.
 40. *Brunetto MR, Lok AS.* New approaches to optimize treatment responses in chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2010, 15 (Suppl 3): 618.
 41. *Degertekin B, Lok AS.* Indications for therapy in hepatitis B. *Hepatology* 2009, 49(5 Suppl): 129-17.
 42. *Coffin CS, Terrault NA.* Management of patients co-infected with HBV and HCV. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009, 7: 549-58.
 43. *Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, et al.* No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology* 2011, 53: 763-73.
 44. *Lee HW, Lee HJ, Hwang JS, et al.* Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010, 51: 415-21.
 45. *Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al.* Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009, 49: 1141-50.
 46. *Chen EQ, Tang H.* Hepatitis B e antigen as a predictor for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients with peginterferon alfa-2a therapy. *Hepatology* 2009, 50: 1677-9.
 47. *Andersson K, Chung R.* Monitoring during and after antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009, 49: 166-73.
 48. *Ghany MG, Doo EC.* Antiviral resistance and hepatitis B therapy. *Hepatology* 2009, 49(5 Suppl): 174-84.
 49. *Dienstag J.* Benefits and risks of nucleoside analog therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009, 49: S112-21.
 50. *Chang TT, Lai CL, Yoon S, et al.* Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2010, 51: 422-30.

Αλληλογραφία:

Ε. Χολόγκιτας
 Δ' Παθολογική Κλινική
 Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
 Νοσοκομείο Ιπποκράτειο
 Κωνσταντινουπόλεως 49
 546 42 Θεσσαλονίκη
 e-mail: echolog@auth.gr

Corresponding author:

Ε. Χολόγκιτας
 4th Department of Internal Medicine,
 Medical School of Aristotle University
 Hippokration General Hospital
 49, Konstantinopoleos St.
 546 42 Thessaloniki
 Greece

Διαγνωστική προσέγγιση των HIV οροθετικών και HIV οροαρνητικών ασθενών με περιφερική νευροπάθεια

Ιωάννης Νικολαΐδης¹, Νικόλαος Τάσκος²

¹ Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Τμήμα Λοιμώξεων - Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

² Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Η προσέγγιση των ασθενών με Περιφερική Νευροπάθεια, αποτελεί διαγνωστική προκλήση, λόγω της ευρείας ποικιλίας των πιθανών αιτίων και της περιορισμένης συμπτωματολογίας με την οποία εκδηλώνεται. Ως εκ τούτου χρειάζεται μια συστηματική διαγνωστική προσέγγιση που να περιλαμβάνει διαδοχικά βήματα. Η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού και η κλινική εξέταση παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες ως προς την κατανομή των συμπτωμάτων, τον τύπο της βλάβης (κυρίως αξονική ή κυρίως απομιελινωτική), τη διάρκεια και την πορεία της νευροπάθειας. Ο ηλεκτροδιαγνωστικός έλεγχος, επιβεβαιώνει την προσβολή του περιφερικού νευρικού συστήματος και καθορίζει το πρότυπο της νευροπάθειας. Ο συνδυασμός των στοιχείων από το ιστορικό, των ευρημάτων από την κλινική εξέταση και του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου, περιορίζει το εύρος της διαφορικής διάγνωσης και βοηθάει στην καθοδήγηση της περαιτέ-

ρω διερεύνησης, ώστε να επιτευχθεί η ακριβής διάγνωση. Η περιφερική νευροπάθεια είναι η συχνότερη επιπλοκή από το νευρικό σύστημα στην HIV λοιμωξη. Οι περιφερικές νευροπάθειες επιπλέκουν όλα τα στάδια της νόσου και προκαλούν σημαντική νοσηρότητα στους ασθενείς με το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοσανεπάρκειας του ανθρώπου (AIDS). Τα συμπτώματα, επηρεάζουν δυσμενώς την ποιότητα ζωής των ασθενών και μπορούν ακόμα να επηρεάσουν την επιλογή της αντιρετροϊκής αγωγής. Υπάρχουν διαφορετικές μορφές περιφερικής νευροπάθειας, από τις οποίες άλλες αποδίδονται στην βλαπτική δράση του HIV στο νευρικό σύστημα, άλλες σχετίζονται με ευκαιριακά παθογόνα και άλλες με την τοξική δράση της αντιρετροϊκής θεραπείας. Ο πιο συνηθισμένος τύπος περιφερικής νευροπάθειας στην HIV λοιμωξη είναι η περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια.

Ελλην Iatpr 2011, 77: 17 - 39.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος περιφερική νευροπάθεια περιλαμβάνει μια ποικιλία από τοπογραφικές, λειτουργικές και παθολογικές διαταραχές. Οι περιφερικές νευροπάθειες αποτελούν συνηθισμένες διαταραχές του νευρικού συστήματος και προκύπτουν από διαταραχή, οποιασδήποτε αιτιολογίας, στη δομή και τη λειτουργία των νευρώνων (κινητικών, αισθητικών, αυτόνομων) του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος.

Οι περιφερικές νευροπάθειες διακρίνονται στις νευροπάθειες που σχετίζονται με γενικές ιατρικές καταστάσεις, στις φλεγμονώδεις, αυτές που

προκύπτουν από ανοσολογικές διαταραχές, στις μεταβολικές, στις τοξικές νευροπάθειες, και στις χληρονομικές νευροπάθειες. Επίσης στα πιο κοινά αίτια των περιφερικών νευροπαθειών ανήκουν το τραύμα και οι παγιδευτικές νευροπάθειες. Η ακριβής επίπτωση της περιφερικής νευροπάθειας δεν είναι γνωστή, παρόλο που υπάρχουν επιδημιολογικές μελέτες που εκτιμούν την συχνότητα ορισμένων υποτύπων, π.χ. του συνδρόμου Guillain-Barre¹, της διαβητικής νευροπάθειας², και της νόσου των Charcot-Marie-Tooth³. Οι περισσότερες νευροπάθειες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν βάση

του υποτύπου και της αιτιολογίας τους⁴.

Η αναγνώριση ενός ασθενούς που πάσχει από περιφερική νευροπάθεια, συνήθως δεν είναι δύσκολη. Η δυσκολία στην κατάληξη μιας ειδικής διάγνωσης ωστόσο, πηγάζει από το στενό φάσμα των συμπτωμάτων και σημείων, ανεξάρτητα της αιτιολογίας, με τα οποία παρουσιάζεται η νευροπάθεια, από την ασφρεια από πλευράς των ασθενών στην ακριβή περιγραφή της υποκειμενικής συμπτωματολογίας και από την συνύπαρξη πολλών κοινών νοσημάτων που μπορεί να προκαλέσουν περιφερική νευροπάθεια, όπως σε έναν ασθενή με Σακχαρώδη Διαβήτη και θυρεοειδοπάθεια ή σε έναν άλλο με καρκίνο υπό χημειοθεραπεία και νεφρική ανεπάρκεια. Η συστηματική προσέγγιση είναι απαραίτητη καθώς πολλά από τα αίτια της νευροπάθειας μπορεί να αντιμετωπιστούν με την ένναρξη της κατάλληλης θεραπείας (π.χ. ανοσοθεραπεία σε φλεγμονώδεις νευροπάθειες). Ακόμα και αν δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία, ο ασθενής θα πρέπει να γνωρίζει για την φύση της πάθησής του και τις προοπτικές που υπάρχουν για την περίπτωσή του. Παρά τον εκτεταμένο λεπτομερή έλεγχο, πολλές νευροπάθειες παραμένουν αδιάγνωστες, σε ποσοστό που ανέρχεται στο 30% στις των ασθενών⁵, γεγονός που εντείνει την πρόκληση για την ακριβή διάγνωση της περιφερικής νευροπάθειας.

Είναι γνωστό ότι η λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας HIV οδηγεί σε παρατεταμένη ασθένεια και σε μια μεγάλη πληθώρα κλινικών εκδηλώσεων από τα διάφορα συστήματα του οργανισμού. Ο ιός HIV είναι νευροδιηθητικός, νευροτοξικός, αλλά όχι ιδιαίτερα νευροτρόπος⁶. Μπορεί να προσβάλλει το Νευρικό Σύστημα στο σύνολό του, είτε άμεσα, προκαλώντας νευρολογικά σύνδρομα, είτε έμμεσα, με την προϊόντα ανοσοανεπάρκεια και την επακόλουθη ευπάθεια στις ευκαιριακές λοιμώξεις και τα νεοπλάσματα.

Στην αρχή της επιδημίας του HIV, η συμμετοχή του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος στη HIV νόσο δεν εκτιμήθηκε ευρέως. Ωστόσο, καθώς ο αριθμός των περιστατικών με επιπλοκές από το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα αυξάνονταν, έγινε φανερό ότι όχι μόνο οι περιφερικές νευροπάθειες είναι συχνές στην HIV λοίμωξη, αλλά είναι δυνατόν να εμφανίζονται σε κάθε στάδιο της νόσου, από την ορομετατροπή έως και τα τελικά στάδια της νόσου.

Οι πρώτες αναφορές στις νευρολογικές επιπλοκές του AIDS περιέγραφαν μια περιφερική

συμμετρική, επώδυνη αισθητική νευροπάθεια που συνέβαινε στους HIV ασθενείς⁷. Η φλεγμονώδης πολυνευροπάθεια λόγω δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος αναγνωρίστηκε μεταγενέστερα ως επιπλοκή από το AIDS⁸. Η προοδευτική πολυνευροπάθεια από την λοίμωξη με κυτταρομεγαλοϊδ (CMV) ήταν η πρώτη επιβεβαιωμένη ευκαιριακή λοίμωξη του περιφερικού νευρικού συστήματος⁹.

Από τις νευρολογικές επιπλοκές της HIV λοίμωξης, η περιφερική νευροπάθεια είναι η συχνότερη και παρουσιάζεται σε κάθε στάδιο της νόσου¹⁰. Η HIV νευροπάθεια μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ανάλογα με τον χρόνο εμφάνισής της στη διάρκεια της HIV νόσου, την αιτιολογία της, και αν είναι πρωτογενής αξονική ή απομυελινωτική νευροπάθεια κατά τον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο. Το φάσμα των νευροπαθειών που επισυμβαίνουν στην HIV λοίμωξη περιλαμβάνει:

- την περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια (DSP)
- τη τοξική νευροπάθεια από τα αντιρετροϊκά φάρμακα (ATN)
- τις φλεγμονώδεις απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες (IDP)
- τη πολαπλή μονονευρότιδα (MM)
- τη προοδευτική πολυριζονευροπάθεια (PP)
- την αυτόνομη νευροπάθεια (AN).

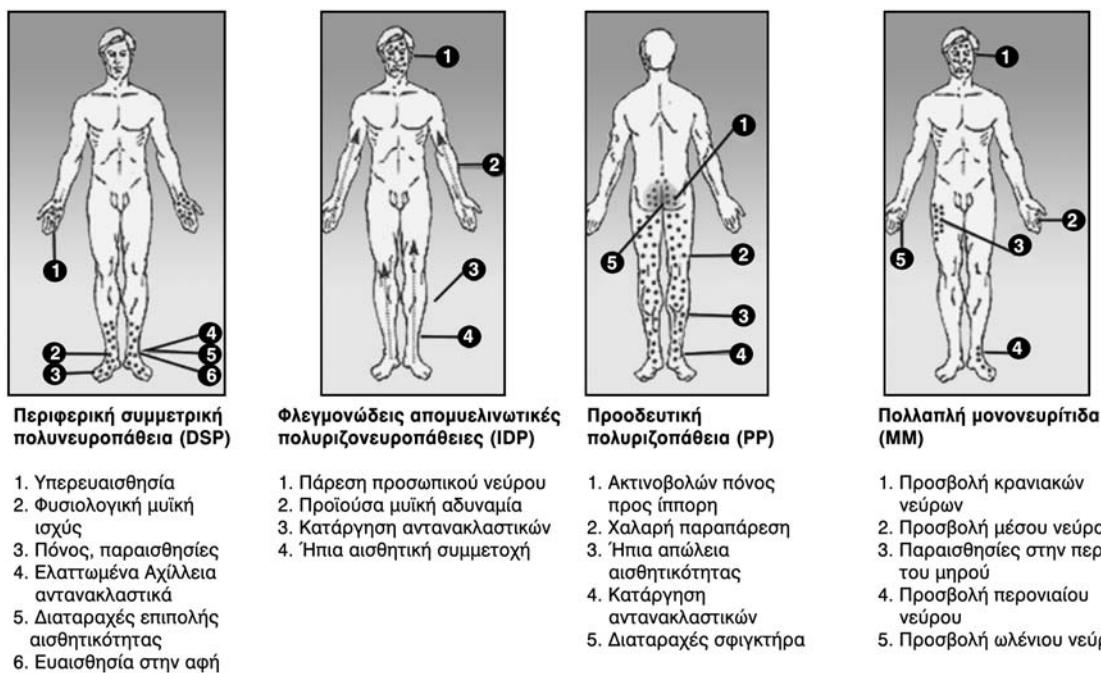
Στην εικόνα 1 φαίνονται οι 4 κυριότεροι τύποι περιφερικής νευροπάθειας στην HIV/AIDS νόσο, τα αντικείμενα σημεία, τα συμπτώματα, και η τοπογραφία του σώματος που αυτά εκδηλώνονται.

Η διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με περιφερική νευροπάθεια, πρέπει να είναι διαδοχική και περιλαμβάνει τα ακόλουθα βήματα:

- Λεπτομερές ιστορικό και φυσική εξέταση
- Ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο
- Εργαστηριακό έλεγχο (αιματολογικό, βιοχημικό, ENY)
- Βιοψία νεύρου.

ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ-ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η λειτουργία του περιφερικού νευρικού συστήματος, συνίσταται στη μεταφορά νευρικών ώσεων από και προς το κεντρικό νευρικό σύστημα. Με τις ώσεις αυτές ελέγχεται η αισθητικότητα, η κινητικότητα και οι αυτόνομες λειτουργίες. Τα περιφερικά νεύρα αποτελούνται από δεσμίδες νευρικών ινών. Κάθε νευρική ίνα περιτυλίγεται από το έλυ-

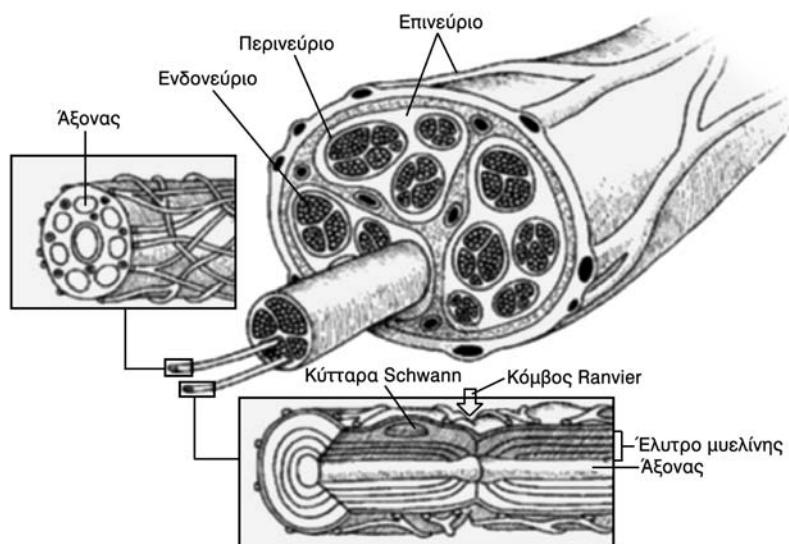


Εικ. 1. Κύριοι τύποι περιφερικής νευροπάθειας στη HIV λοίμωξη. (E.A. Wulff and D. Simpson "HIV associated peripheral nervous system complications" NeuroAIDS Vol. 2, No 3 March 1999)¹⁰.

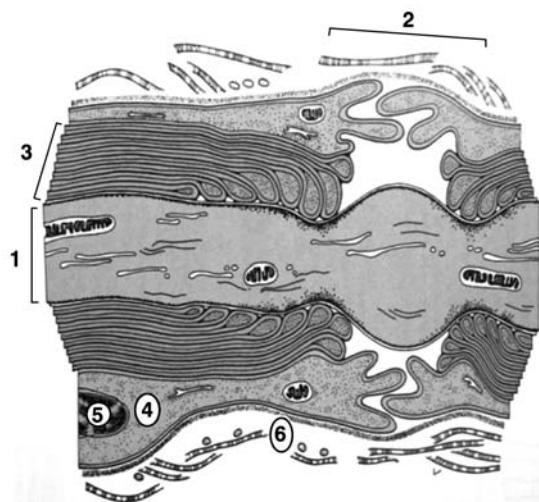
τρο της μυελίνης και εμπεριέχει τον νευροάξονα. Τόσο ο άξονας όσο και τα έλυτρά του εμπερικλείονται σε συνδετικό ιστό που ονομάζεται ενδονεύριο. Στο ενδονεύριο βρίσκονται οι εμμύελες και οι αιμύλες νευρικές ίνες, τριχοειδή αγγεία, κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και του συνδετικού ιστού. Πολλές νευρικές ίνες με τα ενδονεύρια τους απαρτίζουν δεσμίδες που αφοριζονται μεταξύ τους πάλι με συνδετικό ιστό, το περινεύριο. Τέλος το πα-

ράλληλο στοίβαγμα πολλών δεσμίδων αποτελεί το νεύρο το οποίο είναι επίσης ντυμένο με συνδετικό ιστό, το επινεύριο (Εικ. 2). Ο συνδετικός ιστός αποτελεί το ερειστικό υπόστρωμα των νεύρων.

Στις νευρικές ίνες του περιφερικού νευρικού συστήματος τα έλυτρα της μυελίνης δημιουργούνται από τα κύτταρα του Schwann. Το πολλαπλό τύλιγμα του κυττάρου γύρω από τον νευροάξονα εξασφαλίζει συνθήκες ηλεκτρικής μόνωσης και



Εικ. 2. Δομή περιφερικού νεύρου (Nerve Anatomy, A.D.A.M. Anatomy 2009).



Εικ. 3. Νευρική ίνα (1: νευράξονας, 2: κόμβος Ranvier, 3: έλυτρο μυελίνης, 4: κυτταρόπλασμα, 5: πυρήνας, 6: βασική μεμβράνη κυττάρου Schwann).

καλής αγωγής της ώσης στις εμμύελες νευρικές ίνες, όπου τα έλυτρα της μυελίνης στην πορεία τους παρουσιάζουν χάσματα που ονομάζονται περισφίξεις του Ranvier (Εικ. 3). Σε αυτά τα σημεία ο νευράξονας δεν διαθέτει περίβλημα και οι ώσεις κατά τη διάρκεια αγωγής του ερεθίσματος μεταδίδονται με άλματα από τον ένα κόμβο στον άλλο (αγωγή με άλματα). Οι αμύελες ίνες έχουν ισχνή περιτύλιξη από μυελίνη και είναι χωρίς περισφίξεις Ranvier. Στις αμύελες νευρικές ίνες η ταχύτητα της αγωγής εξαρτάται από τη διάμετρο της ίνας, που καθορίζει την ταχύτητα ροής ορεύματος κατά μήκος του άξονος.

Σε ένα νευρικό κορμό υπάρχουν φυγόκεντρες ίνες κινητικές, είτε κεντρομόλες ίνες αισθητικές, είτε και φυγόκεντρες και κεντρομόλες ίνες. Τα νεύρα που περιέχουν μόνο αισθητικές ίνες λέγο-

νται αισθητικά και άγουν ώσεις από την περιφέρεια (δέρμα, υποδοχείς) προς τα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού. Τα νεύρα που περιέχουν μόνο κινητικές ίνες λέγονται κινητικά και άγουν ώσεις από τα πρόσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού προς τις μυικές ίνες των γραμμωτών μυών. Τέλος, τα νεύρα που περιέχουν κινητικές και αισθητικές ίνες ή και ίνες από το αυτόνομο νευρικό σύστημα λέγονται μικτά νεύρα. Μέσα στο νεύρο υπάρχουν επίσης λεπτά τροφοφόρα αγγεία. Οι νευροάξονες των περιφερικών νεύρων είναι κυτταροπλασματικές αποφυάδες των νευρικών κυτταρικών σωμάτων και στην πραγματικότητα είναι οι κύριες γραμμές μεταβίβασης πληροφοριών του νευρικού συστήματος.

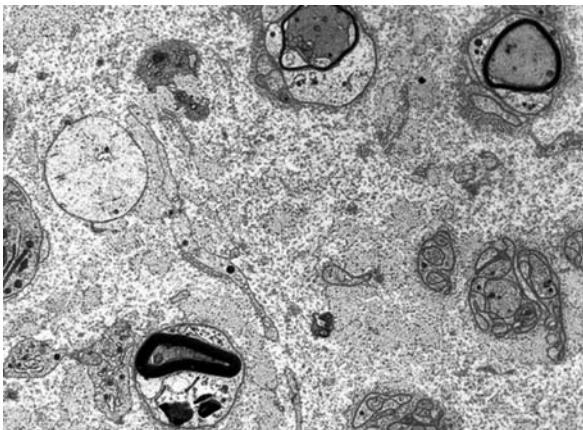
Τα κύτταρα του Schwann προέρχονται από κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας (κύτταρα από τις νευρικές πτυχές). Στη συνέχεια μεταναστεύουν προς την περιφέρεια, περιβάλλοντας τους νευράξονες των νευρικών κυττάρων και σχηματίζουν το νευρειλημματικό έλυτρο σε μια διαδικασία που καλείται μυελίνωση και αρχίζει περί τον τέταρτο μήνα της ενδομήτριας ζωής και συνεχίζει έως και τον πρώτο χρόνο μετά τη γέννηση, ειδικά για ανώτερες εγκεφαλονωτιαίες οδούς (Εικ. 4). Η μυελίνη που σχηματίζεται είναι ένα σύμπλεγμα λιποπρωτεΐνης.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι βλάβες των νεύρων μπορεί να αφορούν το νευράξονα, το περίβλημα της μυελίνης με τα κύτταρα του Schwann, τα τροφοφόρα αγγεία του νεύρου ή το συνδετικό ιστό. Οι διαταραχές του περιφερικού νεύρου μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε **απομυελινωτικές**, όταν η βλάβη αφορά τη μυελίνη (μυελινοπάθεια) και σε **αξονικές**, όταν αφορά τον άξονα (αξονοπάθεια). Σε άλλες περιπτώσεις προη-



Εικ. 4. Σχηματική παράσταση που δείχνει το σχηματισμό της μυελίνης. Αρχικά, ένας νευράξονας εσωκλείεται σε ένα κύτταρο που σχηματίζει μυελίνη. Τα εξωτερικά χείλη των αναδιπλώσεων της μεμβράνης του κυττάρου που σχηματίζει τη μυελίνη, συνενώνονται για να δημιουργήσουν το μεσάξονα. Στη συνέχεια, το μυελινοποιητικό κύτταρο περιβάλλει τον άξονα με πολλά στρώματα μεσάξονα. Το εσωτερικό κυτταρόπλασμα χάνεται, όταν το εσωτερικό πετάλιο της κυτταρικής μεμβράνης συνενώνεται για να σχηματίσει τη μείζονα πυκνή γραμμή.



Εικ. 5. Ένας απομνευτικός άξονας φαίνεται στην αριστερή πλευρά της εικόνας. Οι υπόλοιποι άξονες έχουν λεπτό έλιντο μυελίνης, λόγω αναγέννησης του ελύτρου.

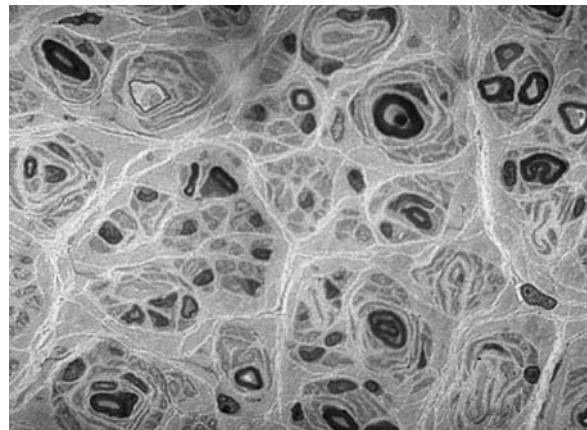
γείται η καταστροφή των αξόνων και επακολουθεί προσβολή του ελύτρου της μυελίνης, ενώ σε άλλες περιπτώσεις γίνεται το αντίθετο. Η επιλεκτικότητα της αρχικής προσβολής του μυελίνου ελύτρου, του νευράξονα ή και των δύο δομών εξαρτάται από το παθογενετικό αίτιο. Σε μια παθολογική διεργασία μπορεί να χυριαρχεί η μια ή η άλλη διαταραχή σε διαφορετική βαρύτητα σε κάθε νευρόνων. Ο βαθμός και ο τύπος προσβολής του κάθε νευρόνων και το ποσοστό των αλλιωμένων νευρώνων σε κάθε νεύρο καθορίζει την βαρύτητα της ακινητικής εικόνας και το ηλεκτρονευρογραφικό προφίλ του μελετούμενου νεύρου.

Τμηματική Απομελίνωση

Ο όρος τιμηματική απομελίνωση (Εικ. 5) αναφέρεται σε πολυτοπική - πολυεστιακή απομελίνωση, δηλαδή η απομελίνωση συμβαίνει σε διάφορα τιμήματα του νευρολογικού κατά τόπους διάσπαρτα, στο διάστημα μεταξύ δύο κόμβων του Ranvier, και όχι σε όλο το μήκος του, χωρίς βλάβη του νευρολογικού. Παράδειγμα τιμηματικής απομελίνωσης αποτελούν οι φλεγμονώδεις απομελινωτικές νευροπάθειες.

Τμηματική απομυελίνωση μπορεί να συμβεί και σε αξονική νευροπάθεια δευτερογενώς (δευτεροπαθής απομυελίνωση). Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ουραπική νευροπάθεια, όπου υπάρχει δευτεροπαθής απομυελίνωση λόγω αξονικής ατοοφίας.

Η επαναμελίνωση των απομικρώμένων τμημάτων, λόγω της σχετικής διατήρησης του άξονα, συνήθως γίνεται γρήγορα (εβδομάδες ή μήνες). Διαδογικά επεισόδια απομελίνωσης-επαναμελί-



Εικ. 6. Νόσος Charcot-Marie-Tooth. Υπερτροφικές αλλαγές γύρω από τους άξονες - σχηματισμός τύπου «βολβού κρεμανδιού».

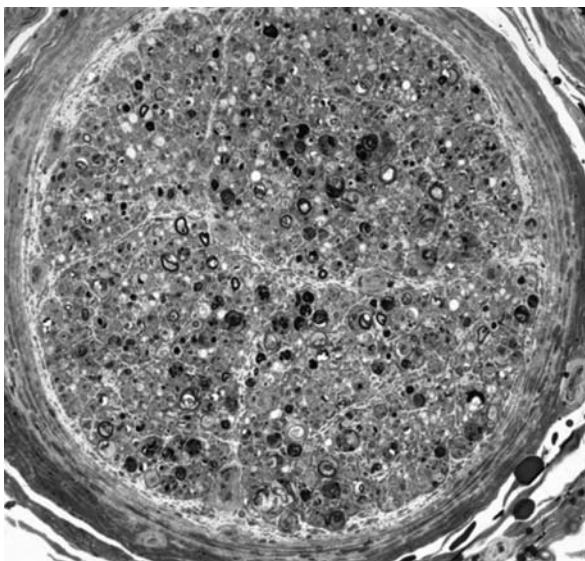
νωσης, οδηγούν σε υπερτροφική νευροπάθεια, που προκαλείται από πολλαπλασιασμό των συγκεντρωτικών στιβάδων των κυττάρων του Schwann και του κολλαγόνου γύρω από τον άξονα. Η πάχυνση αυτή των νεύρων που προκύπτει ονομάζεται τύπου «βούλβού κρεμμυδιού» (onion bulb) και αποτελεί το χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα στη νόσο Charcot-Marie-Tooth (Εικ. 6). Συναντάται επίσης σε χρόνιες και άλλες κληρονομικές νευροπάθειες (νόσο Dejerine-Sottas, νόσο Refsum).

Βαλλεριανή εκφύλιση

Ονομάστηκε έτσι από τον Βρετανό νευροφυσιολόγο Augustus Volney Waller στα μέσα του 19^{ου} αιώνα. Η Βαλεριανή εκφύλιση είναι από βλάβη που διακόπτει τη συνέχεια του νεύρου και αφορά το νευρόξονα και τη μυελίνη από το σημείο της βλάβης και πέρα (Εικ. 7). Τα τιμήματα του άξονα, περιφερικότερα από το σημείο διατομής, επιζουν για λόγες ημέρες και ακολουθεί η εκφύλιση του άξονα και του ελύτρου της μυελίνης. Η χρονική πορεία της Βαλλεριανής εκφύλισης εξαρτάται από το μήκος του άξονα που έχει υποστεί βλάβη. Αμέσως μετά την εγκατάσταση της βλάβης ακολουθούν παρόλυση και αναισθησία στην πειοιογή καταγούμενη του νεύρου.

Αξονική εκφύλιση

Η αξονική εκφύλιση (Εικ. 8) είναι από βλάβη του κυττάρου που ξεκινά ο νευροάξονας ή από βλάβη του ίδιου του νευροάξονα με συνέπεια την εκφύλιση του νευροάξονα από την περιφέρεια προς το κέντρο ή και αντίστροφα με δευτερογενή εκφύλιση και του ελύτορου της μυελίνης. Η αξονική εκφύλιση



Εικ. 7. Βαλλεριανή εκφύλιση. Κατάτμηση της μυελίνης και των αξόνων.

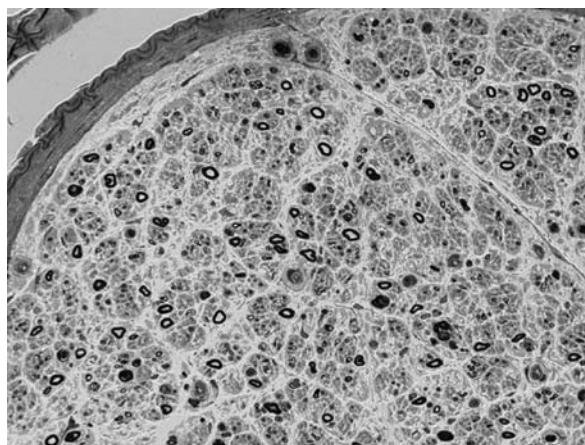
λιση μπορεί να συμβεί μετά τον θάνατο του κυτταρικού σώματος, στις τοξικές και μεταβολικές νευροπάθειες, σε μηχανική πίεση του νεύρου, ή σε νόσους των κυττάρων των πρόσθιων κεράτων. Στις περισσότερες νευροπάθειες αξονικού τύπου, η αξονική εκφύλιση αρχίζει από τις τελικές διακλαδώσεις των νευρικών ινών προς το κυτταρικό σώμα. Ακοριώς αυτή η ιδιομορφία προσδίδει στις νευροπάθειες αυτού του τύπου το όνομα “dying back” νευροπάθειες ή νευροπάθειες με ανάδομη αξονική εκφύλιση. Η περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια στην HIV λοίμωξη χαρακτηρίζεται από αξονική εκφύλιση των νευρώνων και ακολουθεί τον τύπο της dying back νευροπάθειας.

Νευρωνική εκφύλιση

Συμβαίνει όταν υπάρχει πρωτογενής εκφύλιση του νευρώνα (νευρωνοπάθεια) και αναφέρεται σε διαταραχές στις οποίες υπάρχει καταστροφή του κυτταρικού σώματος του νεύρου, με επακόλουθη την εκφύλιση του περιφερικού και του κεντρικού αξονα. Αφορά βλάβη των κυττάρων των πρόσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού, των κυττάρων των νωτιαίων γαγγλίων, και των γαγγλίων του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η συχνότητα της περιφερικής νευροπάθειας στον πληθυσμό είναι περίπου 2,4 %, η οποία ανέρχεται στο 8% σε άτομα ηλικίας άνω των 55 ετών¹¹. Το



Εικ. 8. Αξονική νευροπάθεια. Διάχυτη εκφύλιση των αξόνων.

ποσοστό της περιφερικής νευροπάθειας είναι ακόμα μεγαλύτερο στην κοινότητα, καθώς τα προαναφερθέντα ποσοστά δεν συμπεριλαμβάνουν τις τραυματικές νευροπάθειες.

Στον αναπτυγμένο κόσμο, η πιο συνηθισμένη αιτία περιφερικής νευροπάθειας είναι ο Σακχαρώδης Διαβήτης. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, σε αντίθεση με τις ΗΠΑ και την Ευρώπη η Λεπρική νευροπάθεια παραμένει ακομά σε υψηλά ποσοστά¹². Άλλες αιτίες που προκαλούν περιφερική νευροπάθεια είναι διάφορες μεταβολικές διαταραχές, λοιμώδεις παραγόντες, αγγειοπάθεια, στέρηση θρεπτικών παραγόντων, αλκοολισμός και νευροτοξικά φάρμακα. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία υπάρχουν περισσότερες από 100 αιτίες που προκαλούν περιφερική νευροπάθεια¹³.

Μελέτες δείχνουν ότι από τις νευροπάθειες που επισυμβαίνουν στην HIV λοίμωξη, η περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια είναι ο επικρατέστερος τύπος νευροπάθειας, τόσο στην προ HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) εποχή¹⁴⁻¹⁷ όσο και στην HAART εποχή¹⁸⁻²⁰. Οι μελέτες αυτές αναφέρουν ότι η συχνότητα εμφάνισης της περιφερικής συμμετρικής πολυνευροπάθειας κυμαίνεται από 11,5% - 55% ανάλογα με τη μέθοδο ανίχνευσης, ενώ σε βιοψίες νεύρων ασθενών τελικού σταδίου με πλήρες AIDS το ποσοστό ανέρχεται στο 100%²¹. Μελέτες που έγιναν στην HAART εποχή, οι οποίες περιλαμβάνουν και ασθενείς με τοξική νευροπάθεια από τη χρήση νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs), δείχνουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης περιφερικής νευροπάθειας²²⁻²³. Καθώς η τοξική νευροπάθεια από τα αντιρετροϊκά φάρ-

μακα δεν μπορεί να διαφοροδιαγνωστεί κλινικά ή ηλεκτροφυσιολογικά από την περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια που προκαλείται από τον ιό HIV, συχνά θεωρούνται μαζί ως HIV-αισθητικές νευροπάθειες.

ΠΡΟΤΥΠΑ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Το πρότυπο και η κατανομή της κλινικής συμπτωματολογίας, συχνά παρέχουν σημαντικά στοιχεία στη διάγνωση της αιτίας που προκαλεί την περιφερική νευροπάθεια. Υπάρχουν δύο κύρια πρότυπα νευροπάθειας. Το πιο συνηθισμένο πρότυπο είναι αυτό της αμφοτερόπλευρης και συμμετρικής προσβολής των περιφερικών νεύρων, γνωστή ως πολυνευροπάθεια. Οι πολυνευροπάθειες τείνουν να σχετίζονται με διάχυτες βλάβες του περιφερικού νευρικού συστήματος που προκαλούνται από τοξίνες, θρεπτικά ελλείματα, συστηματικές μεταβολικές διαταραχές ή από ανοσολογικά μεσολαβούμενες διαταραχές. Οι όροι πολυριζοπάθεια και πολυριζονευροπάθεια χρησιμοποιούνται εάν υπάρχει επιρρόσθετα και σημαντική προσβολή των νωτιαίων ριζών.

Η προοδευτική πολυριζονευροπάθεια στους HIV οριθετικούς αισθενείς παρατηρείται σε προχωρημένη HIV νόσο και σε χαμηλά επίπεδα CD4 κυττάρων. Η ακριβής επίπτωση της προοδευτικής πολυριζονευροπάθειας στην HIV λοιμώξη δεν είναι γνωστή. Σίγουρα όμως έχει ελαττωθεί σε σχέση με την προ HAART εποχή, όπως και όλες οι νευρολογικές διαταραχές που σχετίζονται με τον HIV. Η προοδευτική πολυριζονευροπάθεια στην HIV λοιμώξη οφείλεται συνήθως σε λοιμώξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV)^{9,24-26}. Ωστόσο, μπορεί να προκληθεί και από άλλες καταστάσεις, περιλαμβανομένου του λεμφώματος²⁷, της σύφιλης²⁸⁻²⁹, των λοιμώξεων από μυκοβακτηρίδια³⁰, του απλού έρπητα³¹⁻³², και του κρυπτόκοκκου³³.

Η έναρξη είναι υποξεία, και η προεία εξελίσσεται σε ημέρες ως εβδομάδες. Σε τυπικές περιπτώσεις, οι αισθενείς αρχικά εμφανίζουν παρασθητικές ή πόνο στα ιερά δερμοτόμια, με αντανάκλαση στο κάτω άκρο, με επακόλουθη, ταχέως αναπτυσσόμενη, προϊόντα χαλαρή παραπάρεση, διαταραχές από τους σφιγκτήρες και κατάργηση των αντανακλαστικών, αν η διαταραχή δεν αναγνωριστεί και αντιμετωπιστεί ταχέως. Οι αισθητικές διαταραχές είναι συνήθως ήπιες, ενώ συμμετοχή των άνω άκρων μπορεί να συμβεί αργότερα στη πορεία της νόσου. Οι περισσότεροι των αισθενών χωρίς θεραπευτική παρέμβαση θα αποβιώσουν μέσα σε χρονικό διάστημα μερικών εβδομάδων.

Η εξέταση του ENY τυπικά δείχνει αύξηση των κυττάρων, αύξηση του λευκώματος και χαμηλό σάκχαρο³⁴. Παρόλο που η καλλιέργεια για CMV είναι θετική στο ήμισυ των περιπτώσεων, η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης του ENY για CMV DNA έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα γρήγορο και ευαίσθητο εργαλείο στην ανίχνευση του CMV στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό³⁵. Παθολογοανατομικά, η νόσος χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη πολυεστιακή νέκρωση, οξείες φλεγμονώδεις διηθήσεις και αγγειτίδα.

Το δεύτερο κύριο πρότυπο νευροπάθειας περιλαμβάνει την εστιακή προσβολή μεμονωμένου νεύρου (μονονευροπάθεια) ή την ταυτόχρονη/διαδοχική προσβολή πολλαπλών μη γειτονικών νεύρων (πολλαπλή μονονευροπάθεια). Κύριο αίτιο είναι η ισχαιμία, λόγω αγγειτίδας των περιφερικών νεύρων ή η μικροαγγειοπάθεια από Σαχχαρώδη Διαβήτη. Άλλα αίτια περιλαμβάνουν παθήσεις όπως η λέπρα, η σαρκοειδωση και η λεμφωματώδης κοκκιωμάτωση. Η μονονευροπάθεια συμβαίνει σε παγιδεύσεις νεύρων, σε τραυματισμούς, σε ισχαιμικές βλάβες και σε νεοπλασματική διήθηση.

Συμμετρική περιφερική πολυνευροπάθεια

Το πιο συνηθισμένο πρότυπο μιας γενικευμένης πολυνευροπάθειας είναι αυτό που παρουσιάζει συμμετρικό και περιφερικό, αισθητικό ή κινητικό έλλειμμα. Το πρότυπο της πολυνευροπάθειας χαρακτηρίζεται κλινικά από συμμετρική, περιφερική κυριώς, και περισσότερο αισθητική παρά κινητική διαταραχή, με συνοδό μείωση των τενόντιων αντανακλάσεων. Πρόκειται για γενικευμένη, κατά κανόνα αμφοτερόπλευρη και συμμετρική προσβολή πολλών νεύρων. Κλινικά η νευροπάθεια αυτή έχει προοδευτική έναρξη συνήθως με αιμοδίες, μια αίσθηση μουδιάσματος των άκρων ή πόνου στα δάχτυλα των άκρων ποδών. Ακολούθως, η συμπτωματολογία εξελίσσεται κεντρομελικά, εξαπλώνεται στο υπόλοιπο τμήμα του κάθε άκρου ποδός μέχρι τις ποδοκνημικές αρθρώσεις με επέκταση προς τις αρθρώσεις των γονάτων. Παρόμοια αίσθηση μπορεί να αρχίσει και στα δάχτυλα των χεριών και στα άνω άκρα, περίπου την ίδια στιγμή που ο πόνος αρχίζει να φτάνει το μέσο του κάτω άκρου περίπου ως το γόνατο, παίρνοντας την κατανομή γαντιού-κάλτσας. Η προσβολή των μακρών ινών των μεσοπλεύριων νεύρων μπορεί να οδηγήσει σε αισθητικό έλλειμμα στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Καθώς η νευροπάθεια επειδεινώνεται, το αισθητι-

κό έλλειμμα επεκτείνεται πλευρικά γύρω από τον κορμό. Η κινητική αδυναμία αφορά τους εκτείνοντες μυς, περισσότερο από τους αντίστοιχους καμπτήρες. Η μείωση ή η κατάργηση των τενοντίων αντανακλαστικών ακολουθεί το ίδιο πρότυπο με το αισθητικό έλλειμμα. Έτσι, μειώνονται ή καταργούνται τα αντανακλαστικά των κάτω άκρων πριν από τα αντανακλαστικά των άνω άκρων, και τα Αχίλλεια αντανακλαστικά πριν από τα αντανακλαστικά του γόνατος.

Στο πρότυπο αυτό της πολυνευροπάθειας ανήκει η περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια που παρατηρείται σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, καθώς και η τοξική πολυνευροπάθεια των ασθενών που βρίσκονται υπό θεραπεία με τα νουκλεοσιδικά ανάλογα (NRTIs). Η κλινική εικόνα είναι ίδια με αυτήν που περιγράφεται για τους HIV οροαρνητικούς ασθενείς. Η αντικειμενική εξέταση δείχνει ανωμαλίες στην αισθητική οδό στο 85% των ασθενών και ελαττωμένα ή καταργημένα τενόντια αντανακλαστικά (κυρίως τα Αχίλλεια) στο 96% των περιπτώσεων. Με την εισαγωγή της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας στα μέσα της δεκαετίας του 1990, η επίπτωση των περισσότερων νευρολογικών επιπλοκών της HIV λοίμωξης μειώθηκε δραματικά, ωστόσο ο επιπλασμός της περιφερικής νευροπάθειας συνεχίζει να αυξάνεται³⁶. Η αύξηση αυτή παρουσιάστηκε περίπου την ίδια στιγμή με την εισαγωγή των νουκλεοσιδικών αναλόγων στην κλινική πράξη³⁷⁻³⁸ (συγκεκριμένα με την ζαλσιταβίνη, ddC). Καθώς και άλλα νουκλεοσιδικά ανάλογα έγιναν διαθέσιμα, βρέθηκε ότι η διδανοσίνη (ddI) και η σταβουδίνη (d4T) επίσης προκαλούν αισθητική νευροπάθεια³⁹⁻⁴⁰, η βαρύτητα της οποίας εξαρτάται από τη δόση του φαρμάκου. Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος νευροπάθειας αυξάνεται όταν χρησιμοποιείται συνδυασμός νουκλεοσιδικών αναλόγων²². Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας αποτελούν βασικό συστατικό της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (HAART), και έτσι η τοξική νευροπάθεια που οφείλεται σε αυτά όχι μόνο επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών, αλλά περιορίζει σοβαρά και την στρατηγική για την καταστολή του ιύκου φορτίου.

Η κλινική εικόνα της τοξικής νευροπάθειας από τα νουκλεοσιδικά ανάλογα είναι παρόμοια με αυτή της περιφερικής συμμετρικής νευροπάθειας από τον HIV. Ωστόσο, η τοξική νευροπάθεια από τα νουκλεοσιδικά ανάλογα είναι περισσότερο επώδυνη, έχει πιο οξεία έναρξη και παρουσιάζει ταχεία επιδείνωση. Το κύριο διαγνωστικό στοιχείο

είναι η πρόσφατη συσχέτιση της περιφερικής νευροπάθειας με την έναρξη της θεραπείας με νουκλεοσιδικά ανάλογα και η σταθεροποίηση της συμπτωματολογίας ή η παύση της όταν η θεραπεία διακόπτεται⁴⁰. Η τοξική νευροπάθεια εκδηλώνεται σε 16-20 εβδομάδες κατά μέσο όρο, από την έναρξη της θεραπείας με νουκλεοσιδικά ανάλογα, ενώ βελτίωση των συμπτωμάτων μετά την πάροδο εβδομάδων ή και μηνών έχει αναφερθεί στα 2/3 των ασθενών μετά την διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου, αφού προηγηθεί μια περίοδος επιδείνωσης της συμπτωματολογίας, γνωστή ως «coasting»³⁷. Παρά τη βελτίωση της συμπτωματολογίας, οι περισσότεροι ασθενείς δεν επιστρέφουν σε μια πλήρη ασυμπτωματική κατάσταση⁴¹.

Εκτός από το σύνθετο αυτό πρότυπο της πολυνευροπάθειας, υπάρχουν περιπτώσεις όπου τα αισθητικά συμπτώματα εμφανίζονται στα άνω άκρα και η μυική αδυναμία εμφανίζεται κυρίως κεντρομελικά. Έτσι εξαίρεση στην περιφερική εντόπιση των συμπτωμάτων εμφανίζεται περιστασιακά στο σύνδρομο Guillain Barre και σπάνια στη χρόνια φλεγμονώδη απομυελινωτική πολυνευροπάθεια. Μυική αδυναμία κεντρομελικά μπορεί να εμφανιστεί επίσης στην οξεία διαλείπουσα πορφυρία. Μυική εξαντληση κεντρομελικά και αδυναμία στα άνω άκρα είναι χαρακτηριστικό της κληρονομικής κινητικής νευρωνοπάθειας (νωτιαία μυική ατροφία)⁴². Η νευροπάθεια της ανεπάρκειας B12 περιστασιακά ξεκινά από τα άνω άκρα με αισθητικά συμπτώματα. Συμμετρικά ή ασύμετρα, κεντρομελικά αισθητικό έλλειμμα μπορεί να ξεκινήσει από τα άνω άκρα σε αισθητική γαγγλιονοπάθεια. Τέλος, εκτεταμένο αισθητικό έλλειμμα που να αφορά τα άκρα κεντρομελικά και περιφερικά, είναι κοινό κλινικό χαρακτηριστικό γαγγλιονοπάθειας παρά πολυνευροπάθειας.

Μονονευροπάθειες και πολλαπές μονονευροπάθειες

Η εστιακή προσβολή μεμονωμένου νεύρου ή μονονευροπάθεια προκαλείται συνήθως από πίεση του νεύρου σε περιοχές όπου είναι εκτεθειμένο, ειδικά στα παρακείμενα οστά. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αδυναμία, παραισθησίες, αιμωδίες, και πόνο στην κατανομή του προσβεβλημένου νεύρου. Στις μονονευροπάθειες υπάρχουνται οι κρανιακές μονονευροπάθειες, καθώς και οι παγιδευτικές μονονευροπάθειες. Η παράλυση του προσωπικού νεύρου (παράλυση του Bell) είναι η συχνότερη μονονευροπά-

θεια. Η παράλυση του Bell και άλλες μεμονωμένες κρανιακές/προσωπικές παρέσεις έχουν επίσης παρατηρηθεί σε οροθετικούς ασθενείς, τόσο σε πρώιμη όσο και σε όψιμη HIV λοίμωξη⁴³⁻⁴⁵. Οι παγιδευτικές μονονευροπάθειες προκαλούνται από οξεία ή χρόνια πίεση του νεύρου στην πορεία του από οστείνα κανάλια. Συνηθέστερες είναι η πίεση του μέσου νεύρου, που προκαλεί το σύνδρομο του καρπιάτου σωλήνα, η πίεση του ωλένιου νεύρου στον αγκώνα, η πίεση του ξέω μηροδερματικού νεύρου στο βουβωνικό σύνδεσμο, η πίεση του κοινού περονιάτου νεύρου στην ιγνυακή κοιλότητα και η πίεση του κνημιάτου νεύρου. Οι παγιδευτικές νευροπάθειες προκαλούν αισθητικό και κινητικό έλλειψη στην κατανομή του προσβεβλημένου νεύρου.

Οι διάχυτες πολυνευροπάθειες μπορούν να επιπλακούν από υπεροξείμενες μεμονωμένες συμπιεστικές μονονευροπάθειες, όπως στη διαβητική νευροπάθεια, στην ουραιμική νευροπάθεια και στην κληρονομική νευροπάθεια⁴⁶. Η ταυτόχρονη/διαδοχική προσβολή πολλαπλών μη γειτονικών νεύρων οδηγεί σε πολλαπλή μονονευροπάθεια. Η πολλαπλή μονονευροπάθεια εμφανίζεται σε αγγειτίδα και στον σακχαρώδη διαβήτη.

Η πολλαπλή μονονευροπάθεια μπορεί να εμφανιστεί σε πρώιμη HIV λοίμωξη, λόγω δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος ή λόγω αγγειτίδος⁴⁷⁻⁴⁸ και σε όψιμη HIV λοίμωξη, συνήθως λόγω ευκαιριακών παθογόνων, όπως είναι ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV) και ο ιός της ανεμευλογιάς/ζωστήρα (VZV)⁴⁹. Γενικά δεν απαντάται συχνά σε άτομα με HIV/AIDS. Η αγγειτίδα αφορά τα μικρά, τα μεσαία και τα μεγάλα αγγεία στη HIV λοίμωξη⁵⁰. Η αγγειτίδα στο περιφερικό νεύρο μπορεί να εμφανιστεί είτε ως μεμονωμένη διαδικασία ή συνηθέστερα ως εκδήλωση συστηματικής νόσου. Η αγγειτίδα του περιφερικού νεύρου είναι σπάνιο γεγονός στους HIV ασθενείς, με ποσοστό εμφάνισης από 0,3% έως 1,0% των ασθενών με AIDS⁵¹. Η πολλαπλή μονονευροπάθεια σχετίζεται επίσης με τον ίδια της ηπατίτιδας C και ιδιαίτερα σταν συνυπάρχει κρυοσφαιριναιμία⁵².

Η πολλαπλή μονονευροπάθεια που παρατηρείται σε ασθενείς με πρώιμη συμπτωματική νόσο, δηλαδή σε ασθενείς με CD4 κύτταρα από 200/μl έως 500/μl³, έχει καλοήθη πορεία και φαίνεται να είναι αυτοπεριοριζόμενη^{8,53}. Αντίθετα, σε όψιμη συμπτωματική νόσο, δηλαδή σε ασθενείς με CD4 κύτταρα <200/μl³, η κλινική της πορεία είναι περισσότερο κακοήθης και μπορεί να οδηγήσει σε προϊούσα παράλυση ή και σε θάνατο ορισμένων ασθενών.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Ιστορικό

Το πιο σημαντικό στάδιο στη διερεύνηση της υπόψιας ύπαρξης περιφερικής νευροπάθειας είναι η λήψη λεπτομερούς ιστορικού και η προσεχική νευρολογική εξέταση. Η κλινική πορεία της νευροπάθειας (μονοφασική, προοδευτική, υποτροπιαζόνσα) αντανακλά την υποκείμενη παθολογική διαδικασία. Γενικά, τα συμπτώματα της πολυνευροπάθειας είναι επίμονα, δύμως παροδικά συμπτώματα μπορούν να εμφανιστούν και είναι σημαντικού πρακτικού και θεωρητικού ενδιαφέροντος. Η εμφάνιση τους μπορεί να βοηθήσει τη διαγνωστική αξιολόγηση. Στα παροδικά συμπτώματα ανήκουν οι διάφορες παραισθησίες, που εμφανίζονται χαρακτηριστικά τη νύχτα στο σύνδρομο του καρπιάτου σωλήνα, και έχουν αποτελέσει το επίκεντρο μελετών στο παρελθόν⁵⁴⁻⁵⁵. Αυτές οι μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα επεισόδια της παραισθησίας σχετίζονται με επεισόδια ισχαιμίας.

Οι εκδηλώσεις αισθητικού τύπου είναι συνήθως τα πρώτα συμπτώματα της νευροπάθειας και εμφανίζονται στα περιφερικά τμήματα των άκρων ποδών και στα δάχτυλα αυτών. Περιλαμβάνουν «θετικά» αισθητικά συμπτώματα και «αρνητικά» αισθητικά συμπτώματα. Στα «θετικά» συμπτώματα ανήκουν οι παραισθησίες (βελονιάσματα), οι δυσαισθησίες και οι διάφορες καυσαλγίες, το αισθημα νυγμών, μιωμηκίασης, αιμωδίας. Οι παραισθησίες, είναι μια μη φυσιολογική, ανώδυνη αίσθηση που συμβαίνει αυτόματα ή μετά από εξωτερικό ερέθισμα. Οι δυσαισθησίες αφορούν μια δυσάρεστη, συνήθως επώδυνη αίσθηση, η οποία είναι αυτόματη ή προκλητή. Οι καυσαλγίες αφορούν έναν διαρκή καυστικό πόνο, ο οποίος συνοδεύεται από αλλοδυνία και υπεροπάθεια μετά από βλάβη του νεύρου. Μπορεί επίσης οι ασθενείς να αναφέρουν αλλοδυνία, δηλαδή την αντίληψη ενός μη επώδυνου ερέθισματος ως επώδυνο (π.χ. οι ασθενείς δεν ανέχονται τα κλινοσκεπάσματα και σε βαριές περιπτώσεις ακόμα και τα παπούτσια τους). Τα αισθητικά συμπτώματα εμφανίζονται συχνότερα στις επίκτητες πολυνευροπάθειες. Όταν υπάρχουν, η βλάβη μπορεί να αφορά τις «παχιές» εμμύελες ίνες, τις «λεπτές» εμμύελες, τις αιμύλεις ίνες, ή συνδυασμό αυτών. Τα κινητικά συμπτώματα εμφανίζονται αργότερα.

Οι κινητικές εκδηλώσεις των νευροπάθειών αφορούν χαλαρά παρετικά φαινόμενα, με κυρίαρ-

χο σύμπτωμα την μυική αδυναμία η οποία αφορά αρχικά κυρίως τα περιφερικά τμήματα των άκρων. Η απουσία μυικής αδυναμίας δεν αποκλείει την παρουσία κινητικών εκδηλώσεων, επειδή ήπια αδυναμία μπορεί να μην γίνεται αντιληπτή από τον ασθενή, ειδικά αν υπάρχει για μεγάλο διάστημα, όπως στους ασθενείς με κληρονομική νευροπάθεια. Στις πολυνευροπάθειες, στην έναρξη της νόσου, τα κινητικά συμπτώματα επικρατούν στα δάκτυλα και τους εκτείνοντες μύς των άκρων ποδών. Αποτέλεσμα της αδυναμίας ή της πτώσης των άκρων ποδών είναι η διαταραχή της βάδισης και να σκοντάφτουν οι ασθενείς όταν περπατούν. Στα αρχικά στάδια της περιφερικής νευροπάθειας, αρχική εμφάνιση αδυναμίας στα κεντρικά τμήματα των κάτω άκρων με προοδευτική ανιούσα εγκατάσταση είναι συχνά χαρακτηριστική των φλεγμονωδών νευροπαθειών και της νευροπάθειας που οφείλεται σε πορφυρία. Η αδυναμία έγερσης από το βαθύ κάθισμα, δυσχέρεια στο ανέβασμα/κατέβασμα σκαλοπατιών ή κατά το χτένισμα, αποτελεί ένδειξη προσβολής κεντρομελικών μυών και είναι πιθανώς ένδεικτική χρόνιας απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας. Η μυική αδυναμία μπορεί να είναι αποτέλεσμα του αποκλεισμού αγωγιμότητας στις κινητικές ίνες, ή από διακοπή των κινητικών αξόνων. Εκτός από την προσωρινό αποκλεισμό αγωγιμότητας που προκαλείται από την τοπική ανασθησία, την ψύξη, ή την ανοξία, επίμονος αποκλεισμός αγωγιμότητας οφείλεται σε επιλεκτική απομυελίνωση με διατήρηση της σύνεχειας του άξονα. Εκτός δύος από τα προαναφερθέντα συμπτώματα, ενδέχεται να υπάρχουν και «θετικά» συμπτώματα από την προσβολή των κινητικών νεύρων όπως οι μυικές κράμπες, οι δεσμιδώσεις και ο τρόμος.

Χαρακτηριστικό πολλών νευροπαθειών (σακχαροδης διαβήτης, αμυλοείδωση, τοξικές ουσίες), αποτελεί ο νευροπαθητικός πόνος, ο οποίος έχει υποκειμενικό χαρακτήρα. Συχνά είναι νυγμάδης, μετατοπιζόμενος από σημείου σε σημείο, διαττραίνοντας ή καυστικός. Συχνά επιδεινώνεται και γίνεται ενοχλητικότερος τη νύκτα κατά την ανάπαυση. Ο νευροπαθητικός πόνος αφορά στην περιοχή νεύρωσης από το νεύρο που έχει υποστεί βλάβη και μπορεί να επιδεινωθεί από την αφή, από μεταβολές στην θερμοκρασία, από την κίνηση του μέλους, και από άλλα ερεθίσματα, όπως το στρες. Το δέρμα μπορεί να είναι ψυχρό, ερυθρό και ιδρωμένο, και μπορεί να υπάρχουν συνοδές ατροφίες που να αφορούν το δέρμα, τα οστά, τις αρθρώσεις και τους μύς. Οι ατροφίες είναι συνή-

θως το αποτέλεσμα της ακινησίας.

Ήπια διαταραχή του αυτόνομου συνοδεύει τις περισσότερες περιφερικές νευροπάθειες, όμως τα συμπτώματα γίνονται έκδηλα κλινικά σε ορισμένες μόνο από αυτές, όπως στον σακχαρώδη διαβήτη, αμυλοείδωση, πορφυρία, στο σύνδρομο Guillain Barre και στην οικογενή δυσαυτονομία. Τα συμπτώματα από το αυτόνομο επισυμβαίνουν μετά από οξεία απομυελίνωση ή μετά από εμπλοκή των μικρών, αμύελων και εμμύελων νευρικών ινών⁵⁶ και περιλαμβάνουν ορθοστατική υπόταση, σεξουαλική δυσλειτουργία, ακράτεια, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ξηρότητα στόματος και οφθαλμών και υπεριδρωσία των άκρων και θα πρέπει να αναζητούνται με άμεσες ερωτήσεις.

Στο ιστορικό ιδιαίτερη έμφαση θα πρέπει να δωθεί στις πληροφορίες από το προηγούμενο ιατρικό ιστορικό, το οικογενειακό ιστορικό, τις κοινωνικοεπαγγελματικές συνθήκες, πιθανή έκθεση σε χημικές τοξικές ουσίες, την ανασκόπηση συστημάτων και της πιθανής φαρμακευτικής αγωγής. Οι πληροφορίες εστιάζονται στον τρόπο εγκατάστασης της νόσου, ανάλογα με τον οποίο οι επίκτητες νευροπάθειες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως οξείες (διάρκειας έως 4 εβδομάδες), υποξείες (από 4 εβδομάδες έως 2 μήνες) και ως χρόνιες (περισσότερο από 2 μήνες).

Διαγνωστικής αξίας αποτελεί η διάκριση του αισθητικού ελλείμματος των μεγάλης διαμέτρου «παχέων» ινών (παλλαισθησία, ιδιοδεκτικότητα, προσαγωγός σκέλος τενόντιων αντανακλάσεων) από τις «λεπτές» ίνες (πόνος, θερμότητα). Η κλινική εικόνα των ασθενών με νευροπάθεια των μεγάλης διαμέτρου «παχέων» ινών χαρακτηρίζεται από απώλεια της ιδιοδεκτικής αισθητικότητας. Αποτέλεσμα της απώλειας αυτής είναι η αισθητική αταξία που προκύπτει από την αναστολή των κεντρομόλων ερεθισμάτων⁵⁷. Η αισθητική αταξία εκδηλώνεται με αστάθεια βάδισης, η οποία επιδεινώνεται με την απώλεια της αντιρόπησης από τους οφθαλμούς (π.χ. στο σκοτάδι). Οταν η αναστολή των κεντρομόλων ερεθισμάτων αφορά τα άνω άκρα και η μυική ισχύς διατηρείται, μπορεί να εμφανιστούν ψευδοαιθεωσικές κινήσεις (ακούσιες κινήσεις των δακτύλων με τα χέρια τεντωμένα και τα μάτια κλειστά). Οι τενόντιες αντανακλάσεις είναι καταργημένες. Στα αίτια αισθητικής αταξίας νευροπάθειας περιλαμβάνονται η αταξία του Friedreich, άλλες νωτιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες, η κακοήθης φλεγμονώδης αισθητική πολυγαγγλιονπάθεια καθώς και η τοξικότητα από κυτταροτο-

ξικά φάρμακα.

Η προσβολή των «λεπτών» ινών, που μεταφέρουν την αίσθηση του πόνου και της θερμότητας, χαρακτηρίζεται από επώδυνες δυσαισθησίες και δυσλειτουργία του αυτονόμου. Η ποιότητα του πόνου, μέχρι κάποιο βαθμό, αντικατοπτρίζει την κατηγορία των προσβεβλημένων ινών. Έτσι, απώλεια των αμύελων C ινών έχει ως αποτέλεσμα το καυστικό άλγος⁵⁸. Δυσλειτουργία των λεπτών μυελινωμένων Αδ ινών μπορεί να συνοδεύεται από περισσότερο οξύ και διαξιφιστικό άλγος. Ο διαχωρισμός βέβαια δεν είναι απόλυτος και έχει μικρή κλινική σημασία, γιατί συχνά συνυπάρχει η προσβολή των Αδ και C ινών. Η προσβολή των «λεπτών» ινών οδηγεί επίσης σε απώλεια της αυτοπροστατευτικής ικανότητας, η οποία με τη σειρά της μπορεί να οδηγήσει σε εξελκώσεις του δέρματος, εγκαύματα και άλλου είδους τραύματα. Η μικρή ισχύς και τα τενόντια ανατανακλαστικά είναι φυσιολογικά. Διαταραχή της εν τω βάθει αισθητικότητας δεν υπάρχει (αισθητικός διχασμός). Συναντάται σε κληρονομική αισθητική νευροπάθεια τύπου I⁵⁹, σε νευροπάθεια που σχετίζεται με αιμολοείδωση⁶⁰, στη νόσο του Fabry⁶¹ και σε μερικές περιπτώσεις Σαχχαρώδη Διαβήτη. Στη νόσο Tanguier⁶², οι αισθενείς παρουσιάζουν συριγγομυελικού τύπου κλινική εικόνα, ο αισθητικός διχασμός αφορά τον κορμό και τα χέρια, ενώ τα κάτω άκρα δεν επηρεάζονται. Σε πολλούς αισθενείς με επώδυνη αισθητική νευροπάθεια των «λεπτών» ινών, συνήθως άνω των 50 ετών, δεν υπάρχει αναγνωρίσιμο αύτιο. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με βιοψία δέρματος (απώλεια των ενδοεπιδερμικών νευρικών ινών), καθώς τα ευρήματα από την αντικειμενική εξέταση είναι φτωχά.

Ο τρόπος εγκατάστασης της πολυνευροπάθειας είναι καθοριστικός για τον διαχωρισμό ορισμένων επίκτητων απομυελινωτικών νευροπαθειών. Έτσι οξεία εγκατάσταση μπορεί να συμβεί στο σύνδρομο Guillain-Barre (GBS) (από λίγες ημέρες έως 4 εβδομάδες), σε αγγειύτιδες και σε ορισμένες τοξικές νευροπάθειες. Η οξεία φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (σύνδρομο Guillain-Barre) σχετιζόμενη με τον HIV-1 έχει την τάση να συμβαίνει νωρίς στη φυσική πορεία της HIV λοίμωξης⁶³⁻⁶⁴, στο κλινικά ασυμπτωματικό στάδιο ($CD4 > 500/\mu l$).

Η αιτιολογία της, εν μέρει τουλάχιστον αποδίδεται κυρίως σε αυτοάνοση καταστροφή της μυελίνης. Το παθολογικό προφίλ της σχετιζόμενης με τον HIV-1 οξείας φλεγμονώδους απομυελινωτικής

πολυνευροπάθειας είναι σύνθετο και ετερογενές, παρόμοιο με αυτό του σύνδρομο Guillain-Barre που παρατηρείται σε μη HIV ασθενείς⁶⁵. Δυο κλινικοπαθολογικές μορφές της οξείας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας έχουν αναγνωριστεί, η αξονική μορφή και η απομυελινωτική μορφή, η οποία εμφανίζεται συχνότερα από την αξονική. Στην απομυελινωτική μορφή επισυμβαίνει μια αυτοάνοση επίθεση στα κύτταρα του Schwann ή στη μυελίνη, η οποία φαίνεται να ρυθμίζεται από τα μακροφάγα. Στις περιπτώσεις αυτές και αντίθετα με τις μη HIV μορφές του σύνδρομου Guillain-Barre, υπάρχει φλεγμονώδης διήθηση των οξιών και των περιφερικών νεύρων κυρίως από CD8 λεμφοκύτταρα. Η διήθηση αυτή και η ενεργοποίηση των μακροφάγων είναι φανερή και στην ανοσοκυτταροχημική ανάλυση. Η αξονική μορφή της σχετιζόμενης με τον HIV-1 οξείας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας, δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Η αξονική βλάβη έχει βρεθεί σε νευροπαθολογικές μελέτες περιπτώσεων με σύνδρομο Guillain-Barre⁶⁶.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της οξείας απομυελινωτικής φλεγμονώδους πολυνευροπάθειας είναι παρόμοια σε ασθενείς με και χωρίς HIV λοίμωξη. Και στις δύο διαταραχές, κυριαρχεί το κινητικό έλλειψη, ενώ τα αισθητικά συμπτώματα είναι σχετικά ήπια. Οι φλεγμονώδεις απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες μπορεί να ξεκινήσουν με αρχικά αισθητικά συμπτώματα, συνήθως ήπια και περιλαμβάνονταν παραισθησίες και δυσαισθησίες, όπως αιμωδίες και μυρμηγκιάσματα στα χέρια ή στα πόδια, αλλά σύντομα επιδεινώνονται σε τέτοιο βαθμό, ώστε να υπάρχει κινητική αδυναμία συμμετρικά μέχρι παράλυση στο πρόσωπο, στα άνω άκρα και στα κάτω άκρα. Μερικές φορές η νόσος είναι πολύ σοβαρή με συμμετοχή των αναπνευστικών μυών και αναπνευστική ανεπάρκεια (σπάνια, αλλά αποτελεί νευρολογικό επείγων)⁶⁷⁻⁶⁸. Ευτυχώς το ποσοστό των αισθενών με αναπνευστική ανεπάρκεια που θα χρειαστεί μηχανικό αερισμό στην οξεία φάση, είναι σχετικά μικρό. Στην οξεία απομυελινωτική φλεγμονώδη πολυνευροπάθεια, η επιδείνωση της συμπτωματολογίας επισυμβαίνει μέσα σε ώρες, ημέρες ή εβδομάδες και φτάνει το μέγιστο στις 4 εβδομάδες. Η αντικειμενική εξέταση αποκαλύπτει μυϊκή αδυναμία, καταργημένα ανατανακλαστικά και λιγότερο συχνά ήπιες, κυρίως περιφερικές, αισθητικές διαταραχές.

Η κλινική πορεία της νόσου διαφέρει από άτομο σε άτομο. Ορισμένοι αισθενείς εμφανίζουν

πλήρη ανάρρωση μετά τη θεραπεία, ενώ σε άλλους η νόσος διατρέχει με υφέσεις και εξάρσεις και οδηγεί σε μόνιμα νευρολογικά ελλείμματα.

Πολυνευροπάθειες υποξείας εγκατάστασης αποτελούν οι μεταβολικές και οι τοξικές νευροπάθειες, ενώ στις πολυνευροπάθειες χρόνιας εγκατάστασης περιλαμβάνονται οι παρανεοπλασματικές νευροπάθειες, οι συνδεόμενες με αγγειτίδα και οι τοξικές νευροπάθειες. Τυπικό παράδειγμα πολυνευροπάθειας που εξελίσσεται σε μήνες-έτη είναι η διαβητική νευροπάθεια. Όσον αφορά την πορεία της νευροπάθειας, τυπική είναι η υποτροπιάζουσα πορεία της Χρόνιας Φλεγμονώδους Απομυελινωτικής Πολυυριζονευροπάθειας (CIDP) η οποία εξελίσσεται σε περισσότερο από 8 εβδομάδες, της οξείας πορφυρίας και της επανειλειμμένης έκθεσης σε τοξικές ουσίες. Η χρόνια απομυελινωτική πολυυριζονευροπάθεια που σχετίζεται με τον HIV-1, έχει την τάση να συμβαίνει νωρίς στη φυσική πορεία της HIV λοίμωξης⁶³⁻⁶⁴, στο κλινικά ασυμπτωματικό στάδιο ($CD4 > 500/\mu l$). Η βιοψία από δείγματα ισχυακού νεύρου ασθενών με HIV σχετιζόμενης χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυυριζονευροπάθειας είναι παρόμοια με αυτή από μη HIV ασθενείς, γεγονός που δείχνει ότι δεν υπάρχουν ιδιαίτερες αλλαγές στη παθολογία του περιφερικού νεύρου, ανάμεσα στους HIV ορθοθετικούς και στους HIV οροαρνητικούς ασθενείς^{65,69}. Στα αρχικά στάδια της χρόνιας απομυελινωτικής φλεγμονώδους πολυυριζονευροπάθειας, οι παθολογικές αλλαγές χαρακτηρίζονται από διηθήσεις του περιφερικού νεύρου με λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, και από απομυελινωση⁶⁷. Σε μετέπειτα στάδια, επαναμυελίνωση, παύση της λεμφοκυτταρικής διήθησης, και μείωση στη πυκνότητα των μικρών εμμύελων και αιμύελων νευρικών ινών είναι τα κυρίαρχα χαρακτηριστικά. Στην χρόνια απομυελινωτική φλεγμονώδη πολυυριζονευροπάθεια ο περιορισμός του ασθενούς λόγω της κινητικής αδυναμίας μπορεί να συνεχίζεται για μήνες. Όταν υπάρχει υποψία απομυελινωτικής νευροπάθειας, ο καθορισμός της χρονικής εξελίξεως είναι πολύ σημαντικός καθώς οι θεραπευτικές επιλογές διαφέρουν για κάθε τύπο νευροπάθειας.

Αρκετές νευροπάθειες συνδέονται με προσβολή του αυτόνομου νευροικού συστήματος. Διακρίνονται σε νευροπάθειες με οξεία και με χρόνια έναρξη των συμπτωμάτων. Σε αυτές με οξεία έναρξη περιλαμβάνονται το σύνδρομο Guillain-

Barré, η νευροπάθεια της πορφυρίας και η οξεία δυσαυτονομία (ιδιοπαθής, αυτοάνοση, παρανεοπλασματική). Στις νευροπάθειες με προσβολή του αυτόνομου με χρόνια έναρξη των συμπτωμάτων ανήκει η νευροπάθεια του Σακχαρώδη Διαβήτη, όπου υπάρχουν διαταραχές της κόρης του οφθαλμού⁷⁰, η αισθητικονητική νευροπάθεια της οικογενούς αμυλοειδωσης, η κληρονομική αισθητική και αυτόνομη νευροπάθεια και άλλες. Η αυτόνομη νευροπάθεια που συνδέεται με τον ίδιο HIV εμφανίζεται σε προχωρημένη HIV νόσο και σε μικρό αριθμό ορθοθετικών ασθενών. Το αυτόνομο νευροικό σύστημα μπορεί να εμπλακεί με τις επιπλοκές από το κεντρικό ή το περιφερικό νευρικό σύστημα που προκαλούνται από τον HIV. Υπάρχουν αναφορές διαφόρων περιστατικών υποκλινικής αυτόνομης νευροπάθειας σε ασθενείς χωρίς νευρολογική συμπτωματολογία⁷¹. Σοβαρή αυτόνομη νευροπάθεια γενικά εμφανίζεται σε ασθενείς με AIDS, και τότε συνοδεύεται και από άλλες μιօρφές νευροπάθειας της HIV νόσου. Διάφορα συμπτώματα ενδεικτικά δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευροικού συστήματος μπορεί να παρατηρηθούν. Η κλινική συμπτωματολογία από το παρασυμπαθητικό περιλαμβάνει ταχυκαρδία, δυσλειτουργία κύστεως, σεξουαλική ανικανότητα, ενώ από το συμπαθητικό, ορθοστατική υπόταση, συγκοπή, ανιδρωσία, και γαστρεντερικές διαταραχές.

Κατάλληλες ερωτήσεις μπορεί να αποκαλύψουν δυσκολίες που υπήρχαν κατά την παιδική ζωή του ασθενούς, υποδεικνύοντας την κληρονομική φύση της νευροπάθειάς τους. Οι κληρονομικές νευροπάθειες αποτελούν μια σημαντική κατηγορία νευροπαθειών που συχνά υποδιαγνώσκονται. Θα πρέπει να λαμβάνεται λεπτομερές οικογενειακό ιστορικό προς αναζήτηση άλλων μελών της οικογένειας με πιθανές παραμορφώσεις άκρου ποδός, δυσχέρεια στη βάδιση ή χρήση απαπτηρικών αμάξιδιων.

Το προηγούμενο ιατρικό ιστορικό του ασθενούς με νευροπάθεια θα πρέπει να επικεντρωθεί στον καθορισμό της παρουσίας οποιασδήποτε υποκείμενης πάθησης, καθώς πολλές συστηματικές νόσοι σχετίζονται με περιφερική νευροπάθεια (Σακχαρώδης Διαβήτης, θυρεοειδοπάθεια, νοσήματα του συνδετικού ιστού, νεφρική και ηπατική ανεπάρχεια). Πληροφορίες για κατάχρηση αλκοόλ και καπνού, λήψη βιταμινών και φαρμάκων είναι σημαντικές, καθώς αποτελούν αιτίες περιφερικής νευροπάθειας.

Φυσική εξέταση

Η φυσική εξέταση ενός ασθενούς με πιθανή περιφερική νευροπάθεια περιλαμβάνει την εξέταση της αισθητικότητας, την εξέταση της κινητικότητας και την εξέταση των τενοντίων αντανακλαστικών. Επίσης, δε θα πρέπει να παραλείπεται η εξέταση του αυτόνομου και η γενική φυσική εξέταση. Η εξέταση της αισθητικότητας εξαρτάται από τη συνεργασία του ασθενούς και παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες επειδή είναι εξαιρετικά υποκειμενική. Σε αυτήν εξετάζονται όλα τα είδη της αισθητικότητας. Συγκεκριμένα εξετάζεται η αίσθηση του πόνου, της λεπτής αφής, της θερμότητας, στα άνω και στα κάτω άκρα, στον κορμό στις δύο πλευρές συγκριτικά (π.χ. προσβολή σε θωρακοσφυγή οιζοπάθεια), της παλλαισθησίας (αντίληψη των δονήσεων του διαπασών) και της ιδιοδεκτικής αισθητικότητας μεταξύ κεντρικών και περιφερικών περιοχών. Η κατάργηση της αισθητικότητας στις περιφερικές νευροπάθειες προκύπτει από τον αποκλεισμό αγωγιμότητας ή από απώλεια αξόνων. Η κατάργηση της αισθητικότητας αφορά όλα τα είδη της αισθητικότητας, ωστόσο η αισθητική διαταραχή μπορεί να περιορίζεται σε ένα μόνο είδος αισθητικότητας. Στην κλινική εξέταση η εν τω βάθει αισθητικότητα βρίσκεται περισσότερο επηρεασμένη από την επιπολής αισθητικότητα.

Η εξέταση της κινητικότητας περιλαμβάνει την εξέταση της μυϊκής ισχύος των μειζόνων κινητικών ομάδων (εκτείνοντες ισχύου, καμπήρες γραντος, πελματιαία και ραχιαία κάμψη των ποδοκνηματικών και απαγωγή ισχύων). Εξετάζεται η κατανομή της αδυναμίας (κεντρομελικά ή περιφερικά, συμμετρικά ή ασύμμετρα, στους καμπτήρες ή στους εκτείνοντες μύες) για την εντόπιση της βλάβης. Έτσι συμμετρική αδυναμία υπάρχει σε πολύ(οιζο)νευροπάθειες, ενώ ασύμμετρη αδυναμία οφείλεται σε μονονευροπάθεια ή σε πολλαπλή μονονευροπάθεια. Η μυϊκή αδυναμία παρατηρείται πρώτα στα περιφερικά τμήματα των άκρων, συνήθως των κάτω, και ακολούθως επεκτείνεται κεντρομελικά. Ο λόγος για τον οποίο, η μυϊκή αδυναμία παρουσιάζεται στα περιφερικά τμήματα, υποτίθεται ότι είναι η παλινόρθιμη προσβολή του νευρού που (από την περιφέρεια προς το σώμα). Οι μακρύτεροι νευράξονες είναι περισσότερο ευάλωτοι. Ο λεπτορροφισιολογικός έλεγχος αποκαλύπτει αν ο υποκειμενος παθολογικός μηχανισμός είναι η αξονική εκφύλιση ή η τμηματική απομειληση. Η πλειοψηφία των ασθενών έχει εικόνα αξονοπάθειας. Αν όμως διαπιστωθεί, από τις ταχύ-

τητες αγωγής, απομειληση ή αποκλεισμός αγωγιμότητας, πιθανή διάγνωση είναι η πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια.

Μερικές νευροπάθειες παρουσιάζουν χαρακτηριστικό τύπο ελλείμματος, κινητικό ή αισθητικό, που βοηθάει στη διαφορική διάγνωση. Κυρίαρχη κινητική δυσλειτουργία παρατηρείται στο σύνδρομο Guillain-Barre και στη χρόνια απομειλησηκή νευροπάθεια⁷², στη νευροπάθεια που συνδέεται με πορφυρία, σε πολυεστιακή κινητική αδυναμία και σε δηλητηρίαση από μόλυβδο, κλινική έκφραση της οποίας αποτελεί η πτώση της άκρας χειρός. Κυρίαρχη κινητική δυσλειτουργία μπορεί επίσης να επικρατεί στις κληρονομικές αισθητικονητικές νευροπάθειες⁷³ και στη νωτιαία μυική ατροφία⁷⁴. Η ασύμμετρη περιφερική αδυναμία χωρίς αισθητική διαταραχή, ιδιαίτερα στα άνω άκρα, μπορεί να οφείλεται σε νόσο του κινητικού νευρώνα. Αμιγής ή επικρατούσα αισθητική διαταραχή, παρατηρείται σε νευροπάθειες που συνδέονται με ΣΔ, ανεπάρκεια B12, λέπρα, ουραιμία⁷⁵ και κληρονομική αισθητική νευροπάθεια. Σε μερικές νευροπάθειες με επικρατούσα αισθητική διαταραχή, υπάρχει εκφύλιση των κυττάρων των νωτιαίων γαγγλίων. Σε αυτές περιλαμβάνονται η αισθητική αταξική νευροπάθεια που σχετίζεται με το σύνδρομο Sjogren^{76,77}, η νευροπάθεια της αταξίας του Friedreich, και η καρκινωματώδης ή παρανεοπλασματική νευροπάθεια⁷⁸.

Η μείωση ή κατάργηση των τενόντιων αντανακλάστικών, είναι κλασικό εύρημα των ασθενών με νευροπάθεια. Ο χρόνος δε εμφανίσεις της κατάργησης αυτών στην πορεία της νευροπάθειας, αντανακλά την φύση της παθολογικής διαδικασίας. Έτσι η κατάργηση των αντανακλαστικών αποτελεί αρχικό εύρημα στις νευροπάθειες, νευρωνοπάθειες και στις αισθητικές γαγγλιονοπάθειες, στις οποίες υπάρχει προσβολή των «παχέων» ινών, σε αντίθεση με τις νευροπάθειες με προσβολή των «λεπτών» ινών, όπου εμφανίζεται αργότερα στην πορεία των, όπως στην αμυλοειδωση. Γενικά, η αρεφλεξία αφορά προσβολή των μεγάλης διαμέτρου αισθητικών ινών. Η μεταβολή των αντανακλαστικών μπορεί να είναι συμμετρική ή ασύμμετρη, υποδηλώνοντας το πρότυπο της νευροπάθειας. Στις περισσότερες πολυνευροπάθειες συνήθως υπάρχει συμμετρική μεταβολή των αντανακλαστικών, ενώ ασύμμετρη μεταβολή παρατηρείται στη μονονευροπάθεια ή στη πολλαπλή μονονευροπάθεια. Η διαταραχή των αντανακλαστικών μπορεί επίσης να είναι διάχυτη, π.χ. στις φλεγμονώδεις απομειληστικές πολυυριζό-

νευροπάθειες ή να περιορίζεται στο απώτερο τμήμα των κάτω άκρων, π.χ. στις εξαρτώμενες από το μήκος αξονικές νευροπάθειες.

Η εξέταση του αυτονόμου συχνά παραλέιπεται γιατί είναι δύσκολο να γίνει στο εξεταστικό κρεβάτι του ασθενούς. Τα καρδιαγγειακά συμπτώματα έχουν μελετηθεί ευρέως σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια, όμως η ορθοστατική υπόταση μπορεί να αποτελεί την μόνη εκδήλωση της νευροπάθειας σε ασθενείς με αμυλοειδωση. Ο έλεγχος της ορθοστατικής υπότασης, είναι ιδιαίτερα χρήσιμος σε ασθενείς με Σακχαρόδη Διαβήτη και επώδυνη αισθητική νευροπάθεια. Η εμφάνιση ορθοστατικής υπότασης στους ασθενείς αυτούς ποικίλει ευρέως. Σε μια μελέτη 73 διαβητικών ασθενών με συμπτώματα ενδεικτικά νευροπάθειας από το αυτόνομο, 25 είχαν συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης, ανάμεσα στους οποίους 23 είχαν πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης $\geq 30 \text{ mmHg}$ ⁷⁹. Ως ορθοστατική υπόταση καθορίζεται η πτώση της συστολικής πίεσης $\geq 30 \text{ mmHg}$ και της διαστολικής $\geq 15 \text{ mmHg}$. Περαιτέρω έλεγχος της λειτουργίας του αυτονόμου γίνεται με άλλες δοκιμασίες όπως : έλεγχος της εξαρτώμενης από το πνευμονογαστρικό καρδιακής λειτουργίας, ο χειρισμός Valsava και η δοκιμασία ανακλίσεως.

Τέλος, δε θα πρέπει να παραλείπονται σημαντικά στοιχεία από τη γενική φυσική εξέταση, όπως η ψηλάφιση των περιφερικών νεύρων και η επισκόπηση του δέρματος, των μαλλιών και των νυχιών. Όταν υπάρχει ψηλαφητή διόγκωση ενός μονήρους κλάδου, οφείλεται είτε σε τοπική υπερδροφική νευροπάθεια είτε σε νεοπλασματική εξεργασία (νευροίνωμα, σβάννωμα ή κακοήθη δύκο του ελύτρου του νεύρου). Η διάχυτη ή πολυεστιακή υπερδροφία των νεύρων αφορά τη νευροπάθεια που σχετίζεται με τη λέπρα, τη νευροίνωμάτωση⁸⁰, τη κληρονομική κινητική και αισθητική πολυνευροπάθεια (την υπερδροφική μορφή της νόσου των Charcot-Marie-Tooth και τη νόσο Dejerine Sottas) και τη νόσο Refsum. Παρόλο που η νευροπάθεια στην αρρωματική⁸¹ θεωρείται ως υπερδροφική, η πάχυνση των νεύρων μάλλον αφορά την αύξηση του συνδετικού ιστού.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Οι ειδικοί στις νευρομυικές παθήσεις, χρησιμοποιούν ένα πακέτο εργαστηριακού ελέγχου, στην εκτίμηση της νευροπάθειας. Οι εξετάσεις διαφέρουν από κλινικό γιατρό σε κλινικό γιατρό, καθώς δεν υπάρχει μια τυποποιημένη λίστα εξετάσεων

που θα πρέπει να γίνεται σε κάθε ασθενή. Επιπλέον οι ειδικοί στις νευρομυικές παθήσεις ξεχωρίζουν χωρίς ιδιαίτερη δυσκολία τα πρότυπα της νευροπάθειας και εναρμονίζουν το πλάνο της διερεύνησης στη συγκεκριμένη κλινική κατάσταση του κάθε ασθενή. Για έναν κλινικό γιατρό όμως, χωρίς μεγάλη εμπειρία στη διερεύνηση της νευροπάθειας, υπάρχει ένα πλήθος από παράγοντες που επανιστάνει τη δυσκολία στο να γνωρίζει ποιες εξετάσεις είναι απαραίτητες για τον κάθε ασθενή και πότε πρέπει να σταματήσει την έρευνα για την αιτιολόγηση της νευροπάθειας. Μερικοί από τους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

1. Η διαφορική διάγνωση της διάχυτης νευροπάθειας είναι εξαιρετικά μεγάλη.
2. Ο αριθμός των διάθεσιμων εξετάσεων για τον έλεγχο της περιφερικής νευροπάθειας συνεχώς αυξάνει.
3. Πολλές εξετάσεις είναι ακριβές.
4. Πολλές εξετάσεις είναι ειδικές για ασθενείς με πολύ συγκεκριμένο υπότυπο νευροπάθειας, και έτσι η χρησιμότητά τους είναι περιορισμένη.
5. Πολλές διαταραχές που προκαλούν νευροπάθεια δεν έχουν συγκεκριμένη θεραπεία, και έτσι μερικοί κλινικοί γιατροί ιποεκτιμούν την αιτιολογική έρευνα της νευροπάθειας.
6. Υπάρχει ένας αριθμός ασθενών στους οποίους η αιτία της νευροπάθειας δεν μπορεί να καθοριστεί, ακόμα και από τους πιο έμπειρους ειδικούς.

Έχοντας όλους αυτούς τους παράγοντες κατά νου, ο κλινικός γιατρός πρέπει να αποφασίσει για κάθε ασθενή τον απαραίτητο έλεγχο και ποιος είναι αυτός. Βασικές εργαστηριακές εξετάσεις λαμβάνονται σε όλους τους ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια. Σε αυτές περιλαμβάνονται: γενική αίματος, TKE, ηλεκτρολύτες, ουρία, κρεατινίνη, ηπατικά ένζυμα, γλυκόζη και καμπύλη ανοχής γλυκόζης, θυρεοειδικές ορμόνες, B12 ορού και ηλεκτροφρογήση πρωτεΐνων. Η εξέταση του ENY, βοηθάει στην αξιολόγηση των ασθενών με αυτοάνοση απομελινωτική νευροπάθεια, όπου τυπικά ανευρίσκεται αύξηση της ολικής πρωτεΐνης.

Γενικά, αναλυτική διερεύνηση θα πρέπει να γίνεται σε εκείνους τους ασθενείς, στους οποίους δεν υπάρχει προφανής αιτία νευροπάθειας. Η διερεύνηση συχνά γίνεται προς επιβεβαίωση της κλινικής υποψίας ή βοηθητικά προς κατάταξή της νευροπάθειας σε υποτύπους.

Μερικοί ερευνητές βρήκαν ότι η εντατική διερεύνηση συνήθως αυξάνει την απόδοση της διάγνωσης σε ασθενείς με κληρονομικές νευροπάθει-

ες ή με νευροπάθειες σε ανοσολογικά μεσολαβούμενες διαταραχές^{5,82}. Σε ασθενείς με την κατάλληλη κλινική εικόνα, ο γενετικός έλεγχος για αταξίες Friedreich, άλλες νωτιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες, νωτιαία μυική ατροφία, και μιτοχονδριακές διαταραχές πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη.

Ο έλεγχος των ασθενών με περιφερική νευροπάθεια, για ύπαρξη Σακχαρώδη Διαβήτη, γίνεται παγκοσμίως. Σχετικά ήπια μη ανοχή της γλυκοζης, μπορεί να σχετίζεται με νευροπάθεια, και ενδελεχής έλεγχος για Σακχαρώδη Διαβήτη πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψην σε ασθενείς με κρυπτογενική πολυνευροπάθεια, ειδικά εάν είναι επώδυνη. Η διαβητική νευροπάθεια είναι η συνθέστερη μεταβολική που νευροπάθεια και σχετίζεται άμεσα με τη διάρκεια και τον έλεγχο του Σακχαρώδη Διαβήτη. Ο έλεγχος του διαβήτη δεν εγγυάται και την αποδομή της νευροπάθειας.

Οι θυρεοειδοπάθειες αποτελούν άλλη μια κοινή κατηγορία παθήσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε νευροπάθεια. Σε μια προοπτική μελέτη ασθενών με θυρεοειδοπάθεια, σημεία αισθητικοκινητικής αξονικής νευροπάθειας, βρέθηκαν στο 42% των ασθενών με υποθυρεοειδισμό και στο 19% των ασθενών με υπερθυρεοειδισμό⁸³. Συμπτώματα και σημεία θυρεοειδοπάθειας θα πρέπει να ελέγχονται νωρίς στην εκτίμηση ασθενούς με νευροπάθεια, καθώς οι παθήσεις του θυρεοειδούς αντιμετωπίζονται επιτυχώς.

Οι στερεητικές νευροπάθειες προκαλούνται συνήθως από την έλλειψη του συμπλέγματος των βιταμινών B στις τροφές. Η μέτρηση του επιπέδου της βιταμίνης B12 στον ορό, αποτελεί μια συχνή και εύκολη εξέταση, και όταν το επίπεδο βρίσκεται πάνω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο, αποκλείει την ανεπάρκεια κοβαλαμίνης ως την αιτία της νευροπάθειας. Οι περισσότεροι ασθενείς με νευρολογικές εκδηλώσεις ανεπάρκειας κοβαλαμίνης, θα έχουν μυελοπάθεια, ή μυελοπάθεια σε συνδυασμό με διάχυτη νευροπάθεια, ψυχιατρικές εκδηλώσεις ή οπτική νευρίτιδα.

Οι τοξικές νευροπάθειες προκαλούνται από δηλητηριάσεις με βαρέα μέταλα, όπως μόλυβδο και αρσενικό, από χρόνια χρήση αλκοόλ και από τη λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων (αντινεοπλασματικών, αντιμικροβιακών, αντιρευματικών). Ο έλεγχος ρουτίνας για βαρεά μέταλλα δε συστήνεται, θα πρέπει ίμιως στο ιστορικό να παρέχονται πληροφορίες για το επαγγελματικό περιβάλλον του ασθενούς, ώστε να εκτιμηθεί ο κίνδυνος έκθεσης σε αυτά. Η σημαντική έκθεση σε βαρέα μέ-

ταλλα, αποτελεί πληροφορία μεγάλης διαγνωστικής αξίας⁸⁴, ενώ αντίθετα, η έκθεση χαμηλού επιπέδου είναι μάλλον αδύνατο να εξηγεί μια σημαντική κλινική νευροπάθεια⁸⁵.

Υπάρχουν αρκετά λοιμώδη νοσήματα που αποτελούν αιτίες περιφερικής νευροπάθειας. Σε αυτά υπάγονται η σύφιλη, η νόσος Lyme, η λέπρα, η ηπατίτιδα B και C και η λοιμωξη HIV. Εξετάσεις για όλα τα λοιμώδη αιτία νευροπάθειας και σε όλους τους ασθενείς θα ήταν ανώφελες. Όσον αφορά τη νόσο Lyme και τη λέπρα, η χώρα προέλευσης του ασθενούς και η φύση της νευροπάθειας, θα καθοδίσουν εάν αυτές οι διαγνώσεις θα πρέπει να συμπεριληφθούν στη διαφοροδιάγνωση. Ιστορικό πιθανούς εκθέσεως σε μεταδοτικά νοσήματα, κατευθύνει τον κλινικό ιατρό προς την κατάλληλη διερεύνηση. Έτσι, κάποιες εξετάσεις είναι κατάλληλες για ασθενείς υψηλού κινδύνου (π.χ. σύφιλη, HIV). Μερικές φορές τα αποτελέσματα από τον κοινό βιοχημικό έλεγχο, μπορεί να υποδειξουν ένα λοιμώδες νόσημα, ως αιτία της νευροπάθειας (π.χ. ασθενής με αυξημένα τα ηπατικά ένζυμα, θα ήταν σωστό να εξεταστεί για ηπατίτιδα B και C). Τέλος όταν υπάρχει λεμφοκυττάρωση στο ENY, η λοιμωξη από τον ιό HIV θα πρέπει να ληφθεί υπόψην. Η οσφυονωτιαία παρακεντηση και η εξέταση του ENY, είναι χρήσιμες στην εκτίμηση των μυελινοπαθειών και των πολυριζοπαθειών. Αυξηση του λευκώματος στο ENY και λευκωματοκυτταρικός διχασμός παρατηρείται στο σύνδρομο Guillain-Barre.

Αρκετά νοσήματα του συνδετικού ιστού μπορεί επίσης να προκαλέσουν νευροπάθεια. Το υποκείμενο νόσημα του συνδετικού ιστού συνήθως εκδηλώνεται από άλλες συστηματικές εκδηλώσεις, εκτός από την νευροπάθεια. Τα νοσήματα του συνδετικού ιστού, μπορεί να προκαλέσουν αρκετούς τύπους νευροπάθειας, περιλαμβανομένων της πολλαπλής μονονευροπάθειας, της διάχυτης αισθητικοκινητικής νευροπάθειας, της αισθητικής γαγγλιονοπάθειας και των εστιακών νευροπαθειών. Στους ασθενείς με νόσο του συνδετικού ιστού, και πολλαπλή μονονευροπάθεια, το 40% περίπου εμφανίζει ρευματολογική διαταραχή⁸⁶.

Η διαγνωστική αξία της βιοψίας νεύρου, περιορίζεται σε λίγους ασθενείς, που βρίσκονται υπό διερεύνηση για περιφερική νευροπάθεια. Η εξέταση εκτελείται σε ορισμένα μόνο κέντρα, από ειδικούς, με εμπειρία στη λήψη και την παθολογική μελέτη του νεύρου. Το νεύρο που συχνότερα προτιμάται, είναι το γαστροκνημιαίο

(sural nerve). Ένδειξη για εκτέλεση βιοψίας νεύρου, αποτελεί η υποψία νευροπάθειας που οφείλεται σε παθήσεις που προσβάλλουν το διάμεσο συνδετικό ιστό, όπως η αμυλοείδωση, η αγγειότιδα και η σαρκοείδωση. Η διάγνωση της νευροπάθειας, που στηρίζεται σε βιοψία νεύρου, επηρεάζει ευθέως τις αποφάσεις για τον χειρισμό του ασθενούς⁸⁷⁻⁸⁸.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Διάφορες προσεγγίσεις έχουν δημοσιευτεί από πολλούς ειδικούς για τη διάγνωση της νευροπάθειας^{13,89-92}. Όλες αυτές οι δημοσιευμένες διαγνωστικές προσεγγίσεις μοιράζονται μερικά κοινά στοιχεία (όπως σημαντικές αρχές αξιολόγησης), ενώ διαφέρουν σε κάποια άλλα (όπως προτεινόμενες εργαστηριακές εξετάσεις). Δεν είναι ξεκάθαρο αν κάποια από αυτές τις προσεγγίσεις είναι καλύτερη από κάποια άλλη, και καμία προσέγγιση δεν είναι ιδανική για όλους τους κλινικούς γιατρούς και για όλα τα νοσηλευτικά ιδρύματα. Εξάλλου, αν μια διαγνωστική προσέγγιση είναι η «καλύτερη» παραμένει κάπως υποκειμενικό θέμα. Όπως είναι εύκολα κατανοητό η διαγνωστική προσέγγιση δύσκολων περιπτώσεων, που συνήθως παραπέμπονται σε τριτοβάθμια νοσοκομεία, δεν θα είναι το ίδιο χρήσιμη και εφικτή στην κλινική πράξη από έναν γενικό ιατρό της πρωτοβάθμιας φροντίδας. Παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψην για την επιλογή ενός διαγνωστικού αλγόριθμου, περιλαμβάνουν την προσωπική εμπειρία και γνώση του κάθε κλινικού, τις διαγνωστικές εξετάσεις που του είναι διαθέσιμες, καθώς και το πλήθος των ασθενών που θα πρέπει να αξιολογήσει.

Η διαγνωστική αξιολόγηση ενός ασθενούς με περιφερική νευροπάθεια μπορεί να γίνει με πολλούς τρόπους. Μερικοί κλινικοί ιατροί επιλέγουν μια προσέγγιση η οποία περιλαμβάνει τη χρήση κάποιων κοινών εξετάσεων, ανεξάρτητα με τα ιδιαίτερα κλινικά και ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς. Αυτή η προσέγγιση υιοθετείται κυρίως από μη νευρολόγους. Συνήθως οι εξετάσεις που ζητούνται από ιατρούς άλλων ειδικοτήτων περιλαμβάνουν, επίπεδο βιταμίνης B12, λειτουργία θυρεοειδούς, και βιοχημικό έλεγχο ρουτίνας, με τις οποίες ενίστε μπορεί να αναγνωριστεί η αιτία της νευροπάθειας. Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση επιτρέπει την αναγνώριση ενός μικρού αριθμού πιθανών αιτίων περιφερικής νευροπάθειας. Η διάγνωση επίσης μπορεί να τεθεί από την αναγνώριση των κλινικών προτύπων της νευ-

ροπάθειας. Αυτή η μέθοδος βέβαια βασίζεται στην εμπειρία του κλινικού γιατρού, και θα αποτύχει εάν τα προβλήματα του ασθενούς είναι πέρα από την εμπειρία του.

Οι περισσότεροι θα συμφωνήσουν ότι η καλύτερη στρατηγική με την οποία επιτυγχάνεται η ακριβής διάγνωση, είναι με τη συσχέτιση των συμπτωμάτων, των αντικειμενικών σημείων και των ευρημάτων από την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη. Αυτή η προσέγγιση βασίζεται στη λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού και μιας προσεχτικής νευρολογικής εξέτασης, καθώς ολόκληρος ο έλεγχος που θα ακολουθήσει στηρίζεται στα ευρήματα αυτής της κλινικής αξιολόγησης. Έτσι, στους ασθενείς, των οποίων το ιστορικό και η κλινική εξέταση υποδηλώνει νευροπάθεια, θα πρέπει να γίνει ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος προς επιβεβαίωση αυτής. Οι ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες είναι ευαίσθητες, ειδικές, και έγκυρες για την ύπαρξη περιφερικής νευροπάθειας⁹³⁻⁹⁷. Περιλαμβάνουν το ηλεκτρομυογράφημα, το οποίο ασχολείται με τις ηλεκτρικές μεταβολές που επισυμβαίνουν στις μυικές ίνες αυτόματα είτε στην εκούσια σύσπαση του μυός, και το ηλεκτρονευρογράφημα το οποίο μελετά την αγωγή της νευρικής ώσης στα νεύρα κατόπιν προκλητής διέγερσης αυτών.

Στους ασθενείς με υποψία νευροπάθειας, η εξέταση της Κινητικής Ταχύτητας Αγωγής και της Αισθητικής Ταχύτητας Αγωγής καθορίζει: τον τύπο της βλάβης του νεύρου (αξονική, απομυελινωτική ή μικτή), την κατανομή της (συμμετρική, ασύμμετρη, κεντρομελική, περιφερική, διάχυτη, εστιακή), τη βαρύτητα και το βαθμό προσβολής της κινητικότητας ή της αισθητικότητας.

Οι γενικευμένες πολυνευροπάθειες γενικά υποδιαιρούνται σε εκείνες στις οποίες η πρωταρχική διαταραχή είναι η αξονική εκφύλιση, και σε εκείνες με τμηματική απομυελίνωση. Σε έναν απομυελωμένο τμηματικά νευρώνα, η ώση άγεται με ελαττωμένη ταχύτητα. Η επιβράδυνση της ώσης σε έναν μεγάλο αριθμό νευρώνων ενός νεύρου έχει σαν αποτέλεσμα την παραταση των λανθανόντων χρόνων και την μείωση των ταχυτήτων αγωγής. Η έκπτωση των ταχυτήτων (κινητικών ή αισθητικών ή και των δύο, ανάλογα με τον χαρακτήρα της νευροπάθειας) είναι σημαντική (>70% των κατώτερων ορίων του φυσιολογικού). Ακόμα, μπορεί να υπάρχει χρονική διασπορά του Σύνθετου Δυναμικού Ενεργείας (CMAP) και παραταση του χρόνου εμφάνισης του κύματος F, δηλαδή της όψιμης απάντησης μετά από περιφερικό ερεθισμό. Αποκλεισμός

της αγωγιμότητας των κινητικών νεύρων που προκαλεί τη μυϊκή αδυναμία, αποτελεί χαρακτηριστικό ηλεκτροφυσιολογικό εύδημα. Εάν η απομυελίνωση των νευρώνων είναι εστιακή, μόνο σε ένα μικρό τμήμα του νεύρου, τότε η ώση επιβραδύνεται κατά τη διελεύση της από αυτό το σημείο.

Στις νευροπάθειες με αξονική εκφύλιση, η ταχύτητα αγωγής είναι εντός φυσιολογικών ορίων ή ελαφρά ελαττωμένη. Το εύρος αρχικά του Αισθητικού Προκλητού Δυναμικού (SNAP) είναι χαμηλό ή καταργημένο και αργότερα του Σύνθετου Δυναμικού Ενεργείας (CMAP). Παράταση των λανθανόντων χρόνων και μείωση των ταχυτήτων αγωγής δεν χαρακτηρίζει τις αξονικές νευροπάθειες, εφόσον δεν συνυπάρχει απομυελίνωση. Η διάκριση μεταξύ των απομυελινωτικών και των αξονικών νευροπαθειών έχει ιδιαίτερη σημασία, διότι μειώνει τις πιθανές διαγνώσεις, καθώς οι αμιγείς απομυελινωτικές νευροπάθειες είναι σχετικά λίγες.

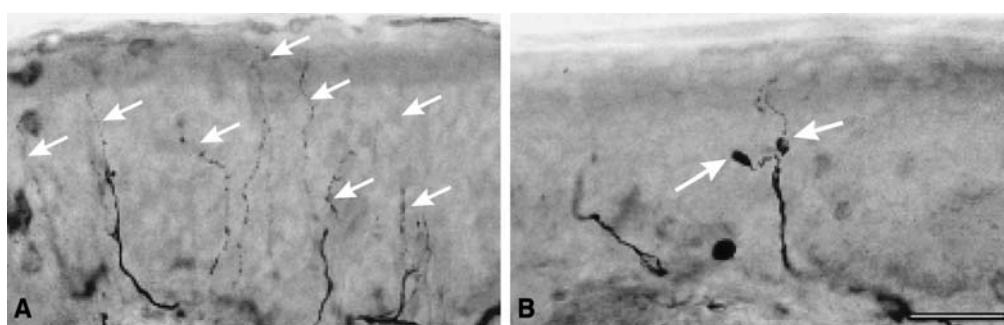
Σε ασθενείς στους οποίους η διαφοροδιάγνωση ανάμεσα σε μυοπάθεια και κινητική νευροπάθεια είναι δύσκολη, το ηλεκτρομυογράφημα είναι καθοδιστικό. Αύξηση στη κινάση της φωσφορικής κρεατίνης (CPK), από το βιοχημικό έλεγχο, είναι περισσότερο πιθανό να υποδηλώνει μυοπάθεια.

Η διάγνωση της περιφερικής νευροπάθειας στους HIV ασθενείς βασίζεται κυρίως στη κλινική εικόνα και στη φυσική εξέταση. Ο εργαστηριακός έλεγχος στην περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια δεν είναι ιδιαίτερα αποκαλυπτικός, μιας και δεν υπάρχουν χαρακτηριστικά ευρήματα σε αυτόν. Εξετάσεις αίματος είναι απαραίτητες ω-στόσο για να αποκλειστούν άλλοι πιθανές αιτίες νευροπάθειας, όπως Σακχαρώδης Διαβήτης, ανεπάρκεια βιταμινών, αλκοολισμός, κληρονομικοί παράγοντες και άλλοι λοιμωγόνοι παράγοντες, όπως η σύφιλη, ο κυτταρομεγαλοϊδς CMV και η νόσος Lyme.

Σε σύνθετες καταστάσεις ή όταν υπάρχουν άτυπα κλινικά χαρακτηριστικά ή αβεβαιότητα για την παρουσία της περιφερικής συμμετρικής πολυνευροπάθειας, η ανάλυση του ENY, η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και η βιοψία δέρματος μπορεί να φανούν χρήσιμες. Στους ασθενείς μόνο με HIV αισθητική νευροπάθεια ο αριθμός των κυττάρων στο ENY είναι συνήθως φυσιολογικός όπως και η συγκέντρωση των πρωτεΐνων, με εξαίρεση μια μικρή μερίδα ασθενών όπου η τελευταία είναι αλαφρά αυξημένη. Η παρουσία αύξησης των κυττάρων στο ENY αυξάνει την πιθανότητα ύπαρξης λοιμωξης του KΝΣ ή ύπαρξης μιας νεοπλασματικής διαδικασίας. Επίσης, άτυπα χαρακτηριστικά στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη π.χ. παρουσία διάχυτης απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας θα πρέπει να εγείρουν υποψίες μιας διαφορετικής αιτίας για την αιτιολόγηση των νευροπαθητικών συμπτωμάτων. Οι μετρήσεις αγωγιμότητας μπορεί να παραμείνουν φυσιολογικές στο 50% των ασθενών λόγω κυρίαρχης διαταραχής των «λεπτών» αισθητικών ινών. Στην περίπτωση αυτή η βιοψία δέρματος θα βοηθήσει. Η βιοψία δέρματος δείχνει μείωση των επιδερμικών νευρικών ινών και μορφολογικές αλλαγές στο 50% των ασθενών με HIV αισθητική νευροπάθεια⁹⁸ (Εικ. 9).

Στην τοξική νευροπάθεια από τα αντιρετροϊκά φάρμακα (ATN) οι ηλεκτροφυσιολογικές και οι νευροπαθολογικές αλλαγές είναι αυτές της αξονικής νευροπάθειας και της κυρίαρχης απώλειας των αιμέλων νευρικών ινών, και είναι παρόμοιες με αυτές που υπάρχουν στην περιφερική συμμετρική νευροπάθεια των HIV ασθενών³⁹.

Στη διάγνωση της πολλαπλής μονονευρότιδος στην HIV λοιμωξη βοηθά ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος, ο οποίος αποκαλύπτει πολλαπλές, ασύμμετρες μονονευροπάθειες, συνήθως αξονικού τύπου, οι οποίες δεν εντοπίζονται στις συνήθεις θέ-



Εικ. 9. (A) Βιοψία δέρματος από υγιή άτομο και (B) από HIV ασθενή με DSP.

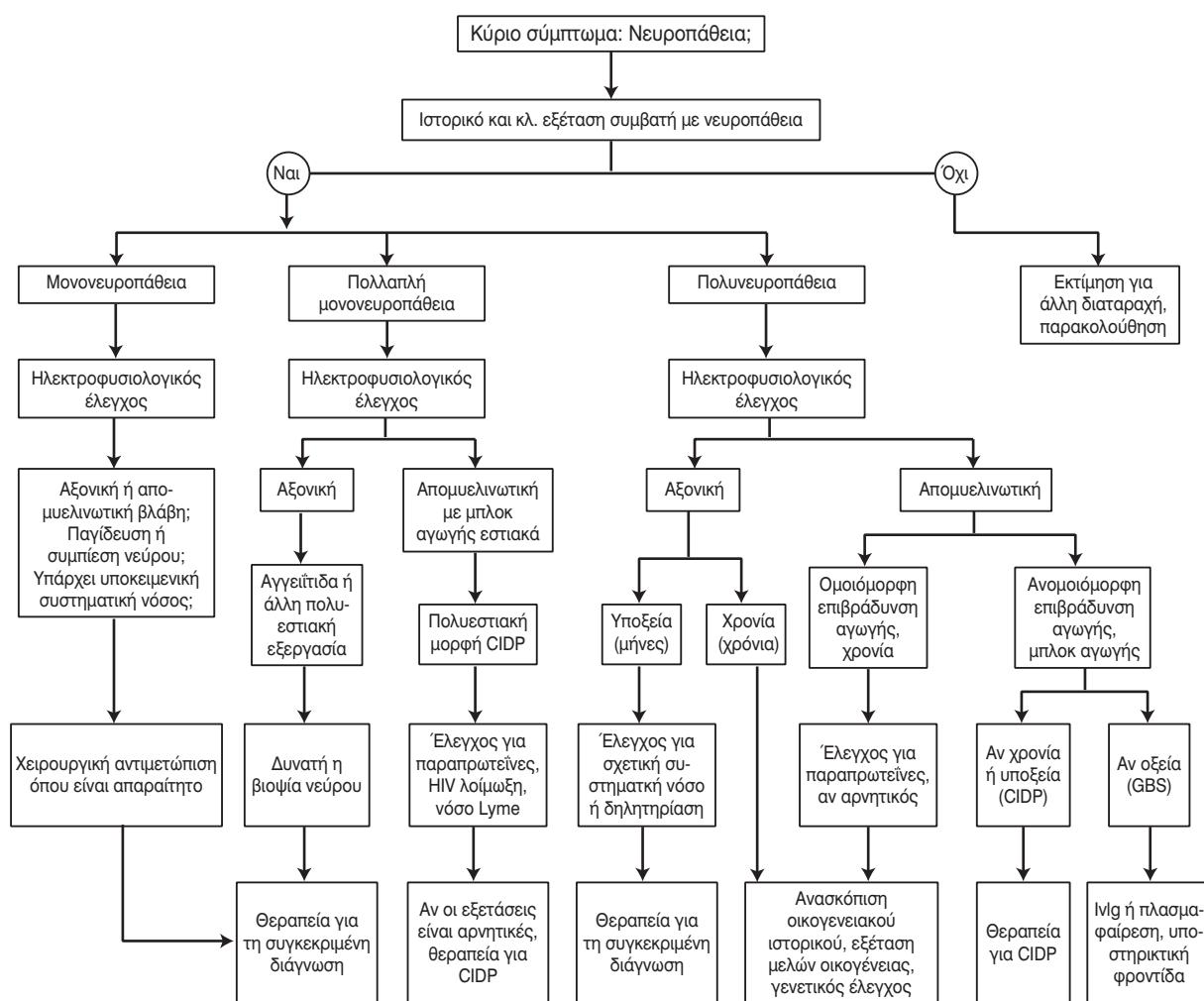
σεις παγίδευσης νεύρων⁹⁹. Η εξέταση του ENY δεν είναι ειδική και μπορεί να αποκαλύψει μια ήπια αύξηση των μονοπύρηνων κυττάρων και αυξημένο λεύκωμα. Στη πολλαπλή μονονευροπάθεια από τον CMV, η PCR για ανίχνευση μίκού DNA θα μπορούσε να προσθέσει πιο ειδικά διαγνωστικά δεδομένα.

Στις φλεγμονώδεις απομυελινωτικές πολυυριζονευροπάθειες που σχετίζονται με την HIV λοιμωξη, στον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο αποκαλύπτεται ελαττωμένη ταχύτητα αγωγής, μειωμένοι λανθάνοντες χρόνοι και μπλοκ αγωγής, που υποδηλώνουν κυρίαρχη απομυελινωτική νευροπάθεια. Ποικίλου βαθμού απώλεια των αξόνων μπορεί επίσης να συνυπάρχει. Το ENY δείχνει αύξηση του λευκώματος 2-3 φορές πάνω από το φυσιο-

λογικό και ενδεχομένως μικρή αύξηση των κυττάρων 10-50/μl στους περισσότερους HIV ασθενείς με φλεγμονώδεις απομυελινωτικές πολυυριζονευροπάθειες⁷, που εξυπηρετεί στο διαχωρισμό τους από τους αρνητικούς στον HIV ασθενείς. Στη βιοψία νεύρου παρατηρούνται φλεγμονώδεις διηθήσεις από μονοπύρηνα και τιμηματική απομυελινωση με, άλλοτε άλλη, αξονική εκφύλιση.

Καθορισμός αιτιολογίας

Η ανάλυση του ιστορικού και των ευρημάτων από τη φυσική εξέταση μπορεί να θέσουν τη διάγνωση ή να βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση, και να οδηγήσουν στον απαραίτητο περαιτέρω έλεγχο. Γενικά, αρχικά καθορίζεται εάν ο ασθενής έχει συμμετρική πολυνευροπάθεια ή εστιακή ή πολλαπλή μο-



Εικ. 10. Διαγνωστική προσέγγιση περιφερικής νευροπάθειας. (CIDP: Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια, GBS: σύνδρομο Guillain-Barre, IgG: ενδοφλέβια ανοσοσφαλείη).

νονευροπάθεια. Όπως προαναφέρθηκε, η διαφορική διάγνωση διαφέρει για την πολυνευροπάθεια και τη μονονευροπάθεια ή την πολλαπλή μονονευροπάθεια. Ο England και ο Asbury¹⁰⁰ πρότειναν έναν διαγνωστικό αλγόριθμο, που διαχωρίζει τις περιπτώσεις ασθενών με υποψία νευροπάθειας σε αυτές τις τρεις κατηγορίες, και κατόπιν βάση του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου, σε αξονοπάθειες και απομυελινωτικές νευροπάθειες (Εικ. 10). Δυστυχώς όμως, αυτή η διάκριση δεν είναι πάντα ξεκάθαρη, και ο αριθμός των περιπτώσεων απομυελινωτικής νευροπάθειας, είναι σχετικά μικρός.

Στις περιπτώσεις ασθενών με συμμετρική πολυνευροπάθεια, το κλινικό πρότυπο (κινητική, αισθητική, μικτή, κεντρομελική ή περιφερική κατανομή), ο τρόπος εγκατάστασης της νόσου και η κλινική πορεία παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες. Η ηλικία του ασθενούς έχει μεγάλη σημασία. Η βραδέως εξελισσόμενη, στην παιδική ηλικία πολυνευροπάθεια, υπονοεί κληρονομική πάθηση, ενώ σε άτομα μεγάλης ηλικίας, η παρανεοπλασματική ή παραπρωτεΐνική πολυνευροπάθεια πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση. Σε ένα ποσοστό ασθενών, η ακριβής αιτιολογία της περιφερικής νευροπάθειας παραμένει αδιευκρίνιστη¹⁰¹, ειδικά για τις περιπτώσεις με χρόνια, προϊόντα πορεία. Ωστόσο, ο Dyck και οι συνεργάτες του, σε μια μελέτη το 1981, έδειξε ότι ο ενδελεχής έλεγχος σε τέτοιες περιπτώσεις είναι αποτελεσματικός⁵, ενώ τρία χρόνια αργότερα ο McLeod και οι συνεργάτες του έδειξε ότι, το ποσοστό των ασθενών με νευροπάθεια που παραμένει αδιάγνωστο, μπορεί να ελαττωθεί στο 13%¹⁰².

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Στη διαγνωστική αξιολόγηση τόσο των HIV ορθετικών όσο και των HIV οροαρνητικών ασθενών με περιφερική νευροπάθεια, θα πρέπει να ακολουθείται μια συστηματική προσέγγιση που να περιλαμβάνει διαδοχικά βήματα, καθώς τα νοσήματα που περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση είναι αναρίθμητα. Ένα βασικό βήμα για τον περιορισμό της μεγάλης διαφορικής διάγνωσης είναι να καθοριστεί το ανατομικό πρότυπο της προσβολής του περιφερικού νευρικού συστήματος. Αυτό επιτυγχάνεται με την προσεχτική νευρολογική εξέταση, παρόλο που το ιστορικό και ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες. Έτσι, προσδιορίζεται η συμμετρία των συμπτωμάτων, αν η βλάβη αφορά τις ρίζες, τα πλέγματα, τα περιφερικά νεύρα ή κάποιον συνδυασμό

αυτών. Επίσης, προσδιορίζεται αν πρόκειται για μονονευροπάθεια, πολλαπλή μονονευροπάθεια ή διάχυτη πολυνευροπάθεια. Στη συνέχεια το επόμενο βήμα αφορά ποιες ίνες (κινητικές, αισθητικές, αυτόνομου) και σε τι βαθμό είναι προσβεβλημένες. Πολλές παθήσεις που προσβάλλουν τις αισθητικές και τις κινητικές ίνες, προκαλούν στα αρχικά στάδια αποκλειστικά αισθητικά συμπτώματα και ελλείμματα, με τις κινητικές εκδηλώσεις να γίνονται κλινικά αντιληπτές αργότερα.

Το ιστορικό παρέχει σημαντικά στοιχεία που αφορούν τη χρονική πορεία των συμπτωμάτων, την επικράτηση των κινητικών ή αισθητικών ή εκ του αυτονόμου διαταραχών, καθώς και την ύπαρξη πόνου. Η αντικειμενική εξέταση επιβεβαιώνει ή απορρίπτει την κλινική υποψία και περιλαμβάνει πλήρη φυσική εξέταση και τον έλεγχο του αυτονόμου. Ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος εν συνεχείᾳ, που θεωρείται από πολλούς η προέκταση της νευρολογικής εξέτασης, επιβεβαιώνει την περιφερική εντόπιση της βλάβης και χαρακτηρίζει το πρότυπο της νευροπάθειας, ως προς τη συμμετρία των συμπτωμάτων και την κατανομή τους. Επίσης, παρέχει πληροφορίες για τον βαθμό προσβολής των αισθητικών και των κινητικών νεύρων, την παρουσία αξονικής εκφύλισης και/ή απομυελινωσης, και την σοβαρότητα και τη χρονιότητα αυτών των αλλαγών. Κατά τη διάρκεια αυτής της συστηματικής προσέγγισης, στόχος είναι να καθοριστούν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της νευροπάθειας του ασθενούς. Έτσι, σταδιακά θα περιοριστεί το εύρος της διαφορικής διάγνωσης και των διαγνωστικών εξετάσεων, βελτιώνοντας την διαγνωστική ακρίβεια, πολλές φορές υποδηλώνοντας την αιτιολογία και την παθογένεια της νευροπάθειας⁹³, με αποτέλεσμα στην πλειοψηφία των ασθενών να τείθεται η τελική διάγνωση επιτυχώς.

ABSTRACT

Nikolaidis J, Taskos N. Diagnostic approach of HIV positive and HIV negative patients with peripheral neuropathy. Hell Iatr 2011; 77: 17-39.

The evaluation of a patient with peripheral neuropathy presents a diagnostic challenge, because there are many varying possible etiologies and a limited list of symptoms. Hence, a systematic and logical approach is needed. A detailed history of symptoms and the neurological examination provide valuable clues for the distribution, the type (mainly axonal vs. mainly demyelinating features), the durati-

on, and the course of the neuropathy. Electrodiagnostic assessment confirms the presence of a peripheral neuropathy and establishes the pattern of neuropathy. Taken together, the history, clinical examination and electrodiagnostic studies, narrows the differential diagnosis and helps guiding the investigations, so as the final diagnosis is achieved. Peripheral neuropathy is the most frequent neurological complication in HIV infection. Peripheral neuropathies complicate all stages of HIV disease and cause considerable morbidity and disability in HIV infected individuals and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. Symptoms including pain, numbness, and "pins and needles" sensation, affect quality of life and may influence the choice of antiretroviral drugs. There are several discrete types of HIV-associated neuropathy, some of which represent a consequence of HIV infection, while others are related to opportunistic pathogens. An increasing common group is that which occurs as a result of treatment toxicity. Distal Symmetric Polyneuropathy is the most common among the HIV associated neuropathies.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alter M. The epidemiology of Guillain-Barre syndrome. Ann Neurol 1990, 27 (Suppl): 7-12.
2. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. J Diabetes Complications. 1992, 6: 49-57.
3. Vallat JM, Funalot B. Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease: an update. Med Sci (Paris) 2010, 26: 842-7.
4. Pascuzzi RM. Peripheral neuropathies in clinical practice. Med Clin North Am 2003, 87: 697-724.
5. Dyck PJ, Oviatt KF, Lambert EH. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. Ann Neurol 1981, 10: 222-6.
6. Manji H, Miller R. The neurology of HIV infection. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2004, 75 (Suppl 1): i29-35.
7. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JW, Metroka CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. Ann Neurol 1983, 14: 403-18.
8. Lipkin WI, Parry G, Kiprov D, Abrams D. Inflammatory neuropathy in homosexual men with lymphadenopathy. Neurology 1985, 35: 1479-83.
9. Eidelberg D, Sotrel A, Vogel H, Walker P, Kleefeld J, Crum-packer CS, 3rd. Progressive polyradiculopathy in acquired immune deficiency syndrome. Neurology 1986, 36: 912-6.
10. Wulff EA, Wang AK, Simpson DM. HIV-associated peripheral neuropathy: epidemiology, pathophysiology and treatment. Drugs 2000, 59: 1251-60.
11. Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997, 62: 310-8.
12. Hughes RA. Peripheral neuropathy. BMJ 2002, 324: 466-9.
13. McLeod JG. Investigation of peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995, 58: 274-83.
14. Cornblath DR, McArthur JC. Predominantly sensory neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex. Neurology 1988, 38: 794-6.
15. So YT, Holtzman DM, Abrams DI, Olney RK. Peripheral neuropathy associated with acquired immunodeficiency syndrome. Prevalence and clinical features from a population-based survey. Arch Neurol 1988, 45: 945-8.
16. Barohn RJ, Gronseth GS, LeForce BR, et al. Peripheral nervous system involvement in a large cohort of human immunodeficiency virus-infected individuals. Arch Neurol 1993, 50: 167-71.
17. Schifitto G, McDermott MP, McArthur JC, et al. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. Neurology 2002, 58: 1764-8.
18. Morgello S, Estanislao L, Simpson D, et al. HIV-associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV Brain Bank. Arch Neurol 2004, 61: 546-51.
19. Skopelitis EE, Kokotis PI, Kontos AN, et al. Distal sensory polyneuropathy in HIV-positive patients in the HAART era: an entity underestimated by clinical examination. Int J STD AIDS 2006, 17: 467-72.
20. Smyth K, Affandi JS, McArthur JC, et al. Prevalence of and risk factors for HIV-associated neuropathy in Melbourne, Australia 1993-2006. HIV Med 2007, 8: 367-73.
21. Fuller GN, Jacobs JM, Guiloff RJ. Axonal atrophy in the painful peripheral neuropathy in AIDS. Acta Neuropathol 1990, 81: 198-203.
22. Moore RD, Wong WM, Keruly JC, McArthur JC. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. AIDS 2000, 14: 273-8.
23. Cherry CL, Skolasky RL, Lal L, et al. Antiretroviral use and other risks for HIV-associated neuropathies in an international cohort. Neurology 2006, 66: 867-73.
24. Fuller GN. Cytomegalovirus and the peripheral nervous system in AIDS. J Acquir Immune Defic Syndr. 1992, 5 Suppl 1: S33-S36.
25. Behar R, Wiley C, McCutchan JA. Cytomegalovirus polyradiculoneuropathy in acquired immune deficiency syndrome. Neurology 1987, 37: 557-61.
26. Drew WL. Cytomegalovirus infection in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1992, 14: 608-15.
27. Leger JM, Henin D, Belec L, et al. Lymphoma-induced polyradiculopathy in AIDS: two cases. J Neurol 1992, 239: 132-4.
28. Berger JR. Spinal cord syphilis associated with human immunodeficiency virus infection: a treatable myelo-

- pathy. Am J Med 1992, 92: 101-3.
29. Lanska MJ, Lanska DJ, Schmidley JW. Syphilitic polyradiculopathy in an HIV-positive man. Neurology 1988, 38: 1297-301.
 30. Woolsey RM, Chambers TJ, Chung HD, McGarry JD. Mycobacterial meningoencephalitis associated with human immunodeficiency virus infection. Arch Neurol 1988, 45: 691-3.
 31. Miller RF, Fox JD, Waite JC, Severn A, Brink NS. Herpes simplex virus type 2 encephalitis and concomitant cytomegalovirus infection in a patient with AIDS: detection of virus-specific DNA in CSF by nested polymerase chain reaction. Genitourin Med 1995, 71: 262-4.
 32. Wiley CA, VanPatten PD, Carpenter PM, Powell HC, Thal LJ. Acute ascending necrotizing myelopathy caused by herpes simplex virus type 2. Neurology 1987, 37: 1791-4.
 33. Dromer F, Moullignier A, Dupont B, et al. Myeloradiculitis due to Cryptococcus curvatus in AIDS. AIDS 1995, 9: 395-6.
 34. Miller RF, Fox JD, Thomas P, et al. Acute lumbosacral polyradiculopathy due to cytomegalovirus in advanced HIV disease: CSF findings in 17 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996, 61: 456-60.
 35. Gozlan J, el Amrani M, Baudrimont M, et al. A prospective evaluation of clinical criteria and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid for the diagnosis of cytomegalovirus-related neurological diseases during AIDS. AIDS 1995, 9: 253-60.
 36. Sacktor N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. J Neurovirol 2002, 8 (Suppl 2): 115-21.
 37. Berger AR, Arezzo JC, Schaumburg HH, et al. 2',3'-dideoxyxycytidine (ddC) toxic neuropathy: a study of 52 patients. Neurology 1993, 43: 358-62.
 38. Blum AS, Dal Pan GJ, Feinberg J, et al. Low-dose zalcitabine-related toxic neuropathy: frequency, natural history, and risk factors. Neurology 1996, 46: 999-1003.
 39. Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1995, 9: 153-61.
 40. Moyle GJ, Sadler M. Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management. Drug Saf 1998, 19: 481-94.
 41. Hoke A, Cornblath DR. Peripheral neuropathies in human immunodeficiency virus infection. Suppl Clin Neurophysiol 2004, 57: 195-210.
 42. Meadows JC, Marsden CD, Harriman DG. Chronic spinal muscular atrophy in adults. 2. Other forms. J Neurol Sci 1969, 9: 551-66.
 43. Serrano P, Hernandez N, Arroyo JA, de Llobet JM, Domingo P. Bilateral Bell palsy and acute HIV type 1 infection: report of 2 cases and review. Clin Infect Dis 2007, 44: e57-61.
 44. Belec L, Gherardi R, Georges AJ, et al. Peripheral facial paralysis and HIV infection: report of four African cases and review of the literature. J Neurol 1989, 236: 411-4.
 45. Murr AH, Benecke JE, Jr. Association of facial paralysis with HIV positivity. Am J Otol 1991, 12: 450-1.
 46. Meier C, Moll C. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Report of two families and review of the literature. J Neurol 1982, 22: 73-95.
 47. Schifitto G, Barbano RL, Kieburtz KD, Cohn SE, Zwillich SH. HIV related vasculitic mononeuropathy multiplex: a role for IVIg? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997, 63: 255-6.
 48. Bradley WG, Verma A. Painful vasculitic neuropathy in HIV-1 infection: relief of pain with prednisone therapy. Neurology 1996, 47: 1446-51.
 49. Said G, Lacroix C, Chemouilli P, et al. Cytomegalovirus neuropathy in acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and pathological study. Ann Neurol 1991, 29: 139-46.
 50. Chetty R. Vasculitides associated with HIV infection. J Clin Pathol 2001, 54: 275-8.
 51. Fuller GN, Jacobs JM, Guiloff RJ. Nature and incidence of peripheral nerve syndromes in HIV infection. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993, 56: 372-81.
 52. Caniatti LM, Tognoli V, Eleopra R, Tralli G, Bassi R, De Grandis D. Cryoglobulinemic neuropathy related to hepatitis C virus infection. Clinical, laboratory and neurophysiological study. J Peripher Nerv Syst 1996, 1: 131-8.
 53. Said G, Lacroix C. Primary and secondary vasculitic neuropathy. J Neurol 2005, 252: 633-41.
 54. Gilliatt RW, Wilson TG. A pneumatic-tourniquet test in the carpal-tunnel syndrome. Lancet 1953, 265: 595-7.
 55. Gilliatt RW, Wilson TG. Ischaemic sensory loss in patients with peripheral nerve lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1954, 17: 104-14.
 56. McLeod JG. Invited review: autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. Muscle Nerve 1992, 15: 3-13.
 57. Dalakas MC. Chronic idiopathic ataxic neuropathy. Ann Neurol 1986, 19: 545-54.
 58. Ochoa J, Torebjork E. Sensations evoked by intraneuronal microstimulation of C nociceptor fibres in human skin nerves. J Physiol 1989, 415: 583-99.
 59. Denny-Brown D. Hereditary sensory radicular neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1951, 14: 237-52.
 60. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy, familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. Brain 1952, 75: 408-27.
 61. Kocen RS, Thomas PK. Peripheral nerve involvement in Fabry's disease. Arch Neurol 1970, 22: 81-8.
 62. Kocen RS, King RH, Thomas PK, Haas LF. Nerve biopsy findings in two cases of Tangier disease. Acta Neuropathol 1973, 26: 317-27.
 63. Thornton CA, Latif AS, Emmanuel JC. Guillain-Barre syndrome associated with human immunodeficiency virus infection in Zimbabwe. Neurology 1991, 41: 812-5.
 64. Cornblath DR, McArthur JC, Kennedy PG, Witte AS, Griffin JW. Inflammatory demyelinating peripheral

- neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. *Ann Neurol* 1987, 21: 32-40.
65. Griffin JW, Li CY, Ho TW, et al. Guillain-Barre syndrome in northern China. The spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. *Brain* 1995, 118: 577-95.
 66. Said G, Goulon-Goeau C, Lacroix C, Feve A, Descamps H, Fouchard M. Inflammatory lesions of peripheral nerve in a patient with human T-lymphotropic virus type I-associated myopathy. *Ann Neurol* 1988, 24: 275-7.
 67. Leger JM, Bouche P, Bolgert F, et al. The spectrum of polyneuropathies in patients infected with HIV. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989, 52: 1369-74.
 68. Cornblath DR, Griffin JW, Tennekoon GI. Immunoreactive myelin basic protein in cerebrospinal fluid of patients with peripheral neuropathies. *Ann Neurol* 1986, 20: 370-2.
 69. Griffin JW, Stoll G, Li CY, Tyor W, Cornblath DR. Macrophage responses in inflammatory demyelinating neuropathies. *Ann Neurol* 1990, 27 Suppl: S64-68.
 70. Hreidarsson AB, Gundersen HJ. Reduced pupillary unrest. Autonomic nervous system abnormality in diabetes mellitus. *Diabetes* 1988, 37: 446-51.
 71. Gluck T, Degenhardt E, Scholmerich J, Lang B, Grossmann J, Straub RH. Autonomic neuropathy in patients with HIV: course, impact of disease stage, and medication. *Clin Auton Res* 2000, 10: 17-22.
 72. McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 1987, 110: 1617-30.
 73. Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 1968, 18: 603-18.
 74. Hahn AF, Brown WF, Koopman WJ, Feasby TE. X-linked dominant hereditary motor and sensory neuropathy. *Brain* 1990, 113: 1511-25.
 75. Thomas PK, Hollinrake K, Lascelles RG, et al. The polyneuropathy of chronic renal failure. *Brain* 1971, 94: 761-80.
 76. Kennett RP, Harding AE. Peripheral neuropathy associated with the sicca syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986, 49: 90-2.
 77. Griffin JW, Cornblath DR, Alexander E, et al. Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjogren's syndrome. *Ann Neurol* 1990, 27: 304-15.
 78. Denny-Brown D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1948, 11: 73-87.
 79. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med Winter* 1980, 49: 95-108.
 80. Thomas PK, King RH, Chiang TR, Scaravilli F, Sharma AK, Downie AW. Neurofibromatous neuropathy. *Muscle Nerve* 1990, 13: 93-101.
 81. Stewart BM. The hypertrophic neuropathy of acromegaly, a rare neuropathy associated with acromegaly. *Arch Neurol* 1966, 14: 107-10.
 82. Grahmann F, Winterholler M, Neundorfer B. Cryptogenic polyneuropathies: an out-patient follow-up study. *Acta Neurol Scand* 1991, 84: 221-5.
 83. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000, 68: 750-5.
 84. Lagerkvist BJ, Zetterlund B. Assessment of exposure to arsenic among smelter workers: a five-year follow-up. *Am J Ind Med* 1994, 25: 477-88.
 85. Ehle AL. Lead neuropathy and electrophysiological studies in low level lead exposure: a critical review. *Neurotoxicology*. Fall 1986, 7: 203-16.
 86. Hellmann DB, Laing TJ, Petri M, Whiting-O'Keefe Q, Parry GJ. Mononeuritis multiplex: the yield of evaluations for occult rheumatic diseases. *Medicine (Baltimore)* 1988, 67(3): 145-53.
 87. Argov Z, Steiner I, Soffer D. The yield of sural nerve biopsy in the evaluation of peripheral neuropathies. *Acta Neurol Scand* 1989, 79: 243-5.
 88. Gabriel CM, Howard R, Kinsella N, et al. Prospective study of the usefulness of sural nerve biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000, 69: 442-6.
 89. Barohn RJ. Approach to peripheral neuropathy and neuromopathy. *Semin Neurol* 1998, 18: 7-18.
 90. Dyck PJ, Chalk CH. The 10 P's: a mnemonic helpful in characterization and differential diagnosis of peripheral neuropathy. *Neurology* 1992, 42: 14-8.
 91. Dyck PJ, Grant IA, Fealey RD. Ten steps in characterizing and diagnosing patients with peripheral neuropathy. *Neurology* 1996, 47: 10-7.
 92. Leger JM. Diagnosis of chronic neuropathy. *J Neurol* 1999, 246: 156-61.
 93. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994, 17: 1281-9.
 94. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, Litchy WJ, Low PA, Melton LJ, 3rd. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992, 42: 1164-70.
 95. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology* 1997, 49: 229-39.
 96. Dyck PJ, Bushek W, Spring EM, et al. Vibratory and cold detection thresholds compared with other tests in diagnosing and staging diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1987, 10: 432-40.

97. *Albers JW*. Clinical neurophysiology of generalized poly-neuropathy. *J Clin Neurophysiol* 1993, 10: 149-66.
98. *Holland NR, Stocks A, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC*. Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy. *Neurology* 1997, 48: 708-11.
99. *Keswani SC, Pardo CA, Cherry CL, Hoke A, McArthur JC*. HIV-associated sensory neuropathies. *AIDS* 2002, 16: 2105-17.
100. *England JD, Asbury AK*. Peripheral neuropathy. *Lancet* 2004, 363: 2151-61.
101. *Elkington JS, Thompson RH, Matthews WB*. Discussion: recent work on the peripheral neuropathies. *Proc R Soc Med* 1952, 45: 661-9.
102. *McLeod JG, Tuck RR, Pollard JD, Cameron J, Walsh JC*. Chronic polyneuropathy of undetermined cause. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984, 47: 530-5.

Αλληλογραφία:

Ι. Νικολαΐδης
Τμήμα Λοιμώξεων
Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

Στ. Κυριακίδη 1
546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:
J. Nikolaidis
1st Internal Medicine Dept
Infectious Diseases, AHEPA Hospital
Aristotle University
S. Kyriakidi 1
546 36 Thessaloniki
Greece

Κυστική ίνωση: Νέες θεραπευτικές προοπτικές

Μαρία Σιωνίδου, Ιωάννης Κιουμής

Διατομεακό Κέντρο Κυστικής ίνωσης, Πνευμονολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή Θεσσαλονίκης

Περίληψη. Η κυστική ίνωση (KI) αποτελεί τη συχνότερη κληρονομούμενη θανατηφόρο ασθένεια της καυκάσιας φυλής και μεταφέρεται με τον υπολειπόμενο αυτοσωματικό χαρακτήρα. Η βλάβη αφορά μεταλλάξεις του διαμεμβρανικού ρυθμιστή αγωγιμότητας της KI (cystic fibrosis transmembrane regulator, CFTR), που λειτουργεί ως δίαιιλος χλωρίου, ενώ βλάβη του μεταβάλλει το ιξώδες των βρογχικών εκκρίσεων, προδιαθέτοντας σε χρόνιες ενδοβρογχικές λοιμώξεις από μικροοργανισμούς όπως η *Pseudomonas aeruginosa* και ο *Staphylococcus aureus*. Η αναγνώριση του γονιδίου του CFTR οδήγησε σε κατανόηση της παθογένειας της KI και κατ' επέκταση σε νέους δρόμους έρευνας. Στο πλαίσιο αυτό έχουν αναπτυχθεί γενετικές θεραπευτικές προτάσεις που στοχεύουν στην πρωτοπαθή διαταραχή της KI και εκμεταλλεύονται τις τρέχουσες επιστημονικές και τεχνολογικές δυνατότητες. Ορισμένες ουσίες σε συστηματική χρήση φαίνεται να βελτιώνουν τη δράση του CFTR, ενεργοποιώντας την πρωτεΐνική δομή του. Η ενεργοποίηση της λειτουργίας επικουρικών διαύλων φαί-

νεται πως διορθώνει την ιοντική μεταφορά, δηλαδή αυξάνει την έκκριση χλωρίου, εμποδίζει την απορρόφηση νατρίου και επιπλέον αυξάνει την ταχύτητα κίνησης των κροσσών. Στο μηχανισμό της νόσου και των παροξύνσεών της συμμετέχει η φλεγμονή, συνεπώς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες συμπεριλαμβάνονται στις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές. Η χορήγηση εισπνεόμενων αντιβιοτικών στους ασθενείς με KI παρέχει σημαντική αφέλεια και σήμερα μία πληθώρα ουσιών, όπως η αζτρεονάμη, η λεβοφλοξασίνη, η αμικασίνη βρίσκονται υπό δοκιμή. Άλλα πεδία έρευνας αποτελούν τα εμβόλια κατά της *P.aeruginosa*, οι βακτηριοφάγοι που χρησιμοποιούνται ως υποβοηθητική θεραπεία στην αντιβιοτική αγωγή για την καταστροφή πολυανθεκτικών μικροβίων και η φωτοδυναμική αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία. Παρόλο που η KI παραφένει αιτία μείωσης του προσδόκιμου επιβίωσης, με σημαντική συνοστρότητα, η τρέχουσα ερευνητική δραστηριότητα προσφέρει σημαντικές προοπτικές για το μέλλον.

Ελλην. Ιατρ. 2011, 77: 40 - 50.

Η κυστική ίνωση αποτελεί τη συχνότερη κληρονομούμενη θανατηφόρο ασθένεια της καυκάσιας φυλής, που μεταφέρεται με τον υπολειπόμενο αυτοσωματικό χαρακτήρα, με επίπτωση 1 ανά 2000 - 4500 γεννήσεις. Η βλάβη αφορά μεταλλάξεις του διαμεμβρανικού ρυθμιστή αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (cystic fibrosis transmembrane regulator, CFTR). Ο CFTR λειτουργεί ως δίαιιλος χλωρίου, που ενεργοποιείται παρουσία c-AMP και ρυθμίζει αλυσιδωτά τη δραστηριότητα άλλων ιοντικών διαύλων. Βλάβη του μεταβάλλει το ιξώδες των βρογχικών εκκρίσεων, προδιαθέτοντας σε χρόνιες ενδοβρογχικές λοιμώξεις από μικροοργα-

νισμούς όπως η *Pseudomonas aeruginosa* και ο *Staphylococcus aureus*¹.

Η μέχρι τώρα θεραπεία της κυστικής ίνωσης, όσον αφορά τα συμπτόματα του αναπνευστικού, περιοριζόταν σε βλεννολυτικά και αντιβιοτικά φάρμακα, καθώς και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, για την αντιμετώπιση των λοιμωδών εξάρσεων, που προκαλεί δευτεροπαθώς η βλάβη του CFTR. Η ακριβής αναγνώριση του γονιδιακού υποστρώματος της νόσου και η μελέτη της δομής και της λειτουργίας του CFTR συνέβαλαν αποφασιστικά στην αναθεώρηση και τη σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση. Το 1989 ταυτοποιήθηκε στο χρωμόσωμα 7 το γο-

νίδιο που κωδικοποιεί τον CFTR και οι πιθανές μεταλλάξεις του, γεγονός που αποτέλεσε ακρογωνιαίο λίθο στην μετέπειτα θεραπευτική προσέγγιση της νόσου². Η πρωτεομική δύνει τη δυνατότητα να μελετηθούν σφαιρικά όλες οι πιθανές μεταβολές της έκφρασης της πρωτεΐνης αυτής και η επίδρασή τους σε κυτταρικό και ιστικό επίπεδο, ώστε αυτές να χρησιμοποιηθούν τόσο ως θεραπευτικός στόχος, όσο και ως προγνωστικός δείκτης³.

ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η γονιδιακή θεραπεία έχει το πλεονέκτημα ότι στοχεύει στην πρωτοπαθή βλάβη, επιχειρώντας την αναδόμηση του CFTR. Μόριο DNA που είναι συμπληρωματικό του CFTR, στο οποίο η βλάβη έχει αποκατασταθεί, μεταφέρεται σε κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου, με αποτέλεσμα τη σύνθεση mRNA χωρίς ελαττωματική περιοχή¹. Με τον τρόπο αυτό εισδύει ένα διορθωμένο γονίδιο CFTR στο μόριο του DNA των ασθενών. Μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι η θεραπεία με αρχέγιγνα κύτταρα, η γονιδιακή επιδιόρθωση και το γονιδιακό μάτισμα (trans splicing)⁴.

Σε αυτές τις γονιδιακές επεμβάσεις χρησιμοποιούνται «οχήματα» μεταφοράς γενετικού υλικού-φορείς (vectors), που συνηθέστερα είναι διάφορα είδη ιών, χωρίς να έχει βρεθεί ακόμη ο ίδιανικός φορέας⁵.

Πρόσφατα, δοκιμάζεται και η χρήση της νανοτεχνολογίας, όπου δραστικά φαρμακευτικά μόρια φθάνουν στο στόχο τους μεταφερόμενα με «νανοτεμαχίδια», που λειτουργούν ως εκλεκτικοί μεταφορείς. Είναι γνωστή η δράση της ουσίας PS-341 (pyrazylcarbonyl-Phe-Leuboronate, Velcade® ή bortezomib), η οποία δρα ως ανταγωνιστής της θρυψίνης-θρεονίνης πρωτεάσης, περιορίζοντας τη διαδικασία της φλεγμονής στα CF κύτταρα. Το μόριο αυτό «φορτώνεται» σε ένα βιοενεργό νανοτεμαχίδιο, το PLGA-PEGPS-341, ώστε να εξασφαλιστεί ελεγχόμενη και στοχευμένη μεταφορά. Η απελευθέρωση της ουσίας γίνεται προοδευτικά σε 1-7 μέρες, οπότε και φθάνει τη μέγιστη συγκέντρωσή της *in vitro*. *In vivo* τα επίπεδα αυξάνουν με βραδύτερο ρυθμό, γεγονός που αποτελεί μειονεκτήμα της μεθόδου⁶.

I. Θεραπεία με πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα (stem cells)

Ένας τρόπος γονιδιακής θεραπείας είναι τα πολυδύναμα εμβρυονικά κύτταρα (stem cells). Η αρχή

της θεραπείας είναι η *ex-vivo* μόλυνση των stem cells με αδενοϊούς, που χρησιμοποιούνται ως μεταφορείς (vectors) των φυσιολογικών γονιδίων⁷.

Οι αδενοϊοί είναι κατάλληλοι για το σκοπό αυτό, καθώς μεταφέρουν και εκφράζουν το γονίδιο με σταθερό ρυθμό για διάστημα μέχρι 2 μήνες, σε πολλά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων και των κυττάρων της αναπνευστικής οδού. Η αποτελεσματικότητά τους σε εισπνεόμενη μορφή έχει μελετηθεί με λειτουργικά και απεικονιστικά κριτήρια, καθώς και με δείκτες φλεγμονής. Διαπιστώθηκε ότι οι αδενοϊοί είναι καλά ανεκτοί και έχουν ενθαρρυντικές προοπτικές για ασθενείς με νόσο μέτριου βαθμού. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζουν αφορούν κυρίως την ανοσολογική ευαισθητοποίηση και γενικά συμπτώματα (αδυναμία, καταβολή, δεκατική πυρετική κίνηση), ενώ επίσης πρόβλημα αποτελεί η μικρή διάρκεια της δράσης τους και η ανάγκη επαναλαμβανόμενης θεραπείας⁴.

Ως άλλοι πιθανοί vectors μελετώνται ορισμένα εισπνεόμενα καπιοντικά λιπίδια, που περιέχονται σε συμπλέγματα πλασμιδίων και εκφράζουν τον CFTR. Διαπιστώθηκε, ωστόσο, ότι υστερούν σε διεισδυτικότητα έναντι των αδενοϊών, εμφανίζουν κλινικά προβλήματα λόγω τοξικότητας και έχουν βραχεία διάρκεια δράσης¹. Για τα φαινόμενα αυτά ενοχοποιούνται περιοχές γενετικού υλικού του πλασμιδίου (CpG motifs) που διεγείρουν τη διαδικασία της φλεγμονής του ξενιστή, επιταχύνοντας με τον τρόπο αυτό την απόρριψή του⁵.

Τα ανασυνδυασμένα αυτά stem cells χρηγούνται συστηματικά, με στόχο τη διαφοροποίησή τους σε επιθηλιακά κύτταρα. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η προηγούμενη καταστροφή του ελαττωματικού επιθηλίου των αεραγωγών (π.χ. με κυτταροτοξικούς παράγοντες, όπως η μπλεομυκίνη). Μέχρι στιγμής δεν έχει επιτευχθεί σημαντικός ενοφθαλμισμός και διαφοροποίηση των stem cells. Υπάρχει έρευνα και προς την κατεύθυνση της μόλυνσης των stem cells με ορισμένους ιούς (lentiviruses), οι οποίοι, σε αντίθεση με τους αδενοϊούς, μπορούν να εισέλθουν με μεγαλύτερη ευχρέοια στον κυτταρικό πυρήνα. Τα νέα κύτταρα που προκύπτουν παρουσιάζουν ικανοποιητική διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης, καλή ανοχή από τα κύτταρα του βλεννογόνου και μειωμένο ρυθμό κυτταρικής απόπτωσης⁷.

II. Γονιδιακή διόρθωση του CFTR

Μεταλλάξεις στην κυτταρική ίνωση μπορούν να μει-

ώσονταν τη σύνθεση CFTR σε ποσοστό <1%. Αποκατάσταση της σύνθεσης αυτής έστω και στο 5% μπορεί να περιορίσει αρκετές από τις εκδηλώσεις της νόσου. Σε μία ομάδα ασθενών την αυτία της νόσου αποτελούν ελαττωματικά κωδικόνια τερματισμού στη σύνθεση του CFTR.

Οι αμινογλυκοσίδες φαίνεται ότι μπορούν να βελτιώσουν τη σύνθεση λειτουργικού CFTR, εισάγοντας εκλεκτικά αλληλουχίες νουκλεοτιδίων, που καθιστούν τα ελαττωματικά κωδικόνια αναγνώσιμα από τα ριβοσωμάτια και αποκαθιστώντας το πλήρες λειτουργικό μήκος των πρωτεΐνων⁸. Πρόσφατα έχει παρασκευασθεί το μόριο **PTC124**, ανάλογο αμινογλυκοσίδης, χωρίς αντιμικροβιακή δράση, το οποίο λαμβάνεται από το στόμα. Η δράση του μελετάται σε γενετικά νοσήματα, όπως η κυστική ίνωση και η μυϊκή δυστροφία Duchenne. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα ερευνητικά αποτελέσματα φαίνεται πως είναι καλά ανεκτό, η δραστικότητα του όμως εξαρτάται από το είδος της μετάλλαξης⁹. Μια άλλη αμινογλυκοσίδη, η **NB54** δοκιμάζεται σε ζωικά κυτταρικά μοντέλα ως προς την ικανότητά της να καταστέλλει τα ελαττωματικά κωδικόνια σε σύγκριση με την γενταμικίνη. Φαίνεται πως η NB54 σε συγκεκριμένο γονότυπο (W1282X/F508 del) διακόπτει με μεγαλύτερη επάρκεια την πρόωρη τερματική έκφραση, έχει μειωμένη κυτταρική τοξικότητα, ενώ υψηλότερες συγκεντρώσεις της γίνονται ανεκτές από τα κύτταρα¹⁰.

III. Γονιδιακή επιδιόρθωση trans-splicing

Στο γονίδιο του CFTR υπάρχουν ελαττωματικές περιοχές, που ποικίλουν ανάλογα με τη μετάλλαξη. Στο trans-splicing μεταφέρονται και πάλι με φορείς, προαγωγείς του CFTR ή/και DNA με φυσιολογική αλληλουχία νουκλεοτιδίων, οπότε αντί των παθολογικών περιοχών εκφράζονται οι υγιειές, με αποτέλεσμα το μόριο του mRNA που συντίθεται να είναι τελικώς φυσιολογικό¹¹.

ΕΝΙΣΧΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ CFTR

Οι περισσότερες εστιακές μεταλλάξεις του CFTR δεν επιτρέπουν τη φυσιολογική μεταφορά των ιόντων χλωρίου. Ορισμένες ουσίες, όταν χορηγηθούν συστηματικά, φαίνεται να βελτιώνουν τη δράση του CFTR, ενεργοποιώντας την πρωτεΐνική δομή του. Η στρατηγική αυτή αποβλέπει στη βελτίωση της λειτουργικότητάς του και κατ' επέκταση στη μείωση της καταστροφής του πνευμονικού ιστού.

Το **4-φαινυλ-βουτυρικό οξύ** λαμβάνεται από το στόμα και έχει την ικανότητα να βελτιώνει τη μεταφορά χλωρίου στα κύτταρα¹². Η **κουρκουμίνη** αποτελεί έναν μη τοξικό αναστολέα της C-αδενοσινο-τριφωσφορικής αντίλιας και μελετάται σε ομοζυγώτες της μετάλλαξης delta-F508 (απαλοιφή της φαινυλαλανίνης στη θέση 508)¹³. Και στις δύο παραπάνω περιπτώσεις δεν τεκμηριώθηκε αποτελεσματικότητα^{12,13}. Η **σερίνη/θρεονίνη φωσφατάση (PP2A)**, που αποτελείται από δύο υποομάδες A και B, μέσω της B υποομάδας, συνδέεται με τον CFTR και τον ενεργοποιεί, ενισχύοντας με τον τρόπο αυτό τη δράση του. Η συγγένεια αυτή της PP2A με τον CFTR της προσδίδει πιθανώς θεραπευτικές ιδιότητες¹⁴. Η ουσία **VX-770** αυξάνει τη δραστηριότητα του CFTR σε ασθενείς που φέρουν τη μετάλλαξη G551D, μετά από ενεργοποίηση του από την πρωτεΐνικη κινάση A. Η VX-770 ενεργοποιεί το δίαυλο χλωρίου ικανοποιητικά, αυξάνοντας την περιεκτικότητα της επιφανειακής βλέννης σε νερό. Δυστυχώς, τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα αφορούν περιορισμένο αριθμό ασθενών που φέρουν τη συγκεκριμένη μετάλλαξη (5% του συνόλου), ωστόσο ανοίγουν ένα δρόμο που ενδεχομένως θα αποφέρει φάρμακα με δυνατότητα διόρθωσης άλλων - και συχνότερων - μεταλλάξεων¹⁵.

Παράλληλα, ερευνάται η δημιουργία φαρμάκων που δρουν διορθωτικά στη διακίνηση του CFTR (π.χ. δι-αμινο-μεθυλδιθειαζόλες, αμινοαρυλθειαζόλες, κιναζολινυλ-αμινο-πυριμιδινόνες)^{16,17}. Συστατικά κλάσματος της φυσικής **κουμαρίνης** (η ιπτερατορίνη και η οσθόλη) μπορούν να διορθώσουν την περιοχή Delta F508-CFTR του διαύλου χλωρίου, αποτελώντας σημαντικό αντικείμενο μελέτης για θεραπεία. Η δράση τους είναι δοσοεξαρτώμενη και πλήρως αναστρέψιμη από τον αναστολέα CFTR-172, και επιπλέον ο χρόνος ημιμεγιστης δράσης τους είναι <5 min¹⁸.

Η ουσία **RDR1** αποτελεί φαρμακευτικό μόριο-κηδεμόνα που συνδέεται απευθείας με την πρώτη αλληλουχία νουκλεοτιδίων του F508del-CF (NBD1) σε μοντέλα με πειραματόζωα. Αποτελεί εκπρόσωπο νέας θεραπευτικής προσέγγισης, καθώς αναγνωρίζει την περιοχή σύνδεσής του, την NBD1 και διορθώνει την βλαπτική έκφραση της μετάλλαξης F508del-CFTR¹⁹.

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΝΑΤΡΙΟΥ

Θεραπευτικό στόχο αποτελεί και η ενεργοποίηση των ιοντικών διαύλων που παρουσιάζουν ελαττωματική λειτουργία στην κυστική ίνωση. Ενεργοποί-

ηση της λειτουργίας αυτών των διαιώνων διορθώνει την ιοντική μεταφορά, δηλαδή αυξάνει την έκκριση χλωρίου, εμποδίζει την απορρόφηση νατρίου και επιπλέον αυξάνει την ταχύτητα κίνησης των κροσσών. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η βελτίωση της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης, ανεξάρτητα του γονότυπου της CFTR μετάλλαξης²⁰.

Η ουσία **denufosol** μελετάται ως εκλεκτικός αγωνιστής ενός υποδοχέα πουρίνης του αναπνευστικού επιθήλιου (P2Y2) ο οποίος αυξάνει την αποβολή ύδατος στη βλέννη, ενεργοποιώντας την έκκριση χλωρίου από εφεδρικούς διαιώνους και δεσμεύοντας το αποβαλλόμενο νάτριο δια του CFTR. Προκαταρκτικά, η ουσία χρησιμοποιήθηκε σε εισπνεόμενο διάλυμα σε δόση τρεις φορές ημερησίως για 28 ημέρες και αποδείχθηκε ασφαλής και καλά ανεκτή, ενώ τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά^{21,22}.

Μία άλλη ουσία, η **Moli1901** (duramycin), που είναι σταθερό πολυκυκλικό πεπτίδιο, αλληλεπιδρά με τα φωσφολιπίδια του πλάσματος και της κυτταρικής μεμβράνης, ενεργοποιεί εφεδρικούς διαιώνους χλωρίου και αυξάνει τα ενδοκυττάρια επίπεδα ασβεστίου. Χρησιμοποιείται σε επαναλαμβανόμενες εισπνεόμενες δόσεις και φαίνεται να επιδρά ακόμη και στις μικρές αεροφόρες οδούς. Σε *in vitro* πειράματα φαίνεται να αυξάνει τη διαπερατότητα χλωρίου στο αναπνευστικό επιθήλιο και στο ορινικό βλεννογόνο^{23,24}.

Στο αναπνευστικό επιθήλιο ασθενών με κυστική ίνωση παρουσιάζεται αυξημένη λειτουργική έκφραση των επιθηλιακών διαιώνων νατρίου (eNAC) τα αίτια της οποίας παραμένουν ακόμη αδιευκρίνιστα. Η υπερολειτουργία αυτή οδηγεί σε αυξημένη απορρόφηση νατρίου στις αεροφόρες οδούς, προκαλώντας αυξημένο ιξώδες των εκκρίσεων, αργή αποκόλληση και μεταφορά τους, με τελικό αποτέλεσμα την απόφραξη των βρόγχων^{25,26}. Ωστόσο, δεν υπάρχει τεκμηρίωση ότι ο τοπικός έλεγχος της υπερολειτουργίας των eNAC βελτιώνει τη συνολική κατάσταση των ασθενών²⁷.

Οι υποδοχείς eNAC ενεργοποιούνται από ενδογενείς **πρωτεάσες της σερίνης** που ονομάζονται CAPs-channel activating proteases. Παρεμπόδιση της δράσης αυτών των πρωτεασών θα μπορούσε ενδεχόμενα να ανοίξει νέες θεραπευτικές προοπτικές. Η αναστολή της δράσης της ανθρώπινης ουδετεροφιλικής ελαστάσης (hNE) αποτελεί σύγχρονο θεραπευτικό στόχο, χωρίς να είναι σαφές αν η hNE μπορεί να ενεργοποιήσει την επαναρρόφηση Na^+ στα πρωτεύοντα ανθρώπινα κύτταρα

του αναπνευστικού επιθηλίου²⁸.

Η αμιλορίδη, ως αναστολέας των eNaC πρώτης γραμμής, παρουσιάζει ελάχιστα θετικά αποτελέσματα, λόγω της μικρής διάρκειας δράσης της και της χαμηλής της δραστικότητας. Για το λόγο αυτό μελετώνται αναστολείς με πιο κατάλληλες φαρμακοκινητικές ιδιότητες, όπως η βενζαμίλη και η φαιναμίλη, με διαφορετική ημιπεριόδο ζωής και ισχύ. Κυριότερο πρόβλημα αποτελεί η γρήγορη απορρόφηση των ουσιών αυτών από το βλεννογόνο, γεγονός που κατευθύνει την έρευνα προς αναστολείς των eNAC 3^{ης} γενεάς²⁹.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

I. Οσμωτική Θεραπεία

Η βλεννοκροσσωτή κάθαρση στην κυστική ίνωση περιορίζεται από την αφυδάτωση των αεροφόρων οδών, με αποτέλεσμα βακτηριακές λοιμώξεις και συχνές λοιμώδεις παροξύνσεις. Η ενυδάτωση εκ νέου με υπεροσμωτικά διαλύματα, όπως το υπέροχτο NaCl και η μαννιτόλη, βελτιώνουν την κάθαρση της βλέννης, δημιουργώντας ένα οσμωτικό φορτίο που αινίζει τη ζευστοποίηση των εκκρίσεων^{30,31}. Η χρήση του υπέροχου ορού με νεφελοποιητή αποτελεί μία φθηνή, ασφαλή και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή^{32,33}. Μετά από χρήση του για 48 εβδομάδες διαπιστώθηκε αύξηση του FEV₁ σε ποσοστό 7%, ενώ βελτιώθηκε σαφώς η ποιότητα ζωής και μειώθηκε η συχνότητα των παροξύνσεων. Η χορήγηση εισπνοών μαννιτόλης φαίνεται να βελτιώνει τη βλεννοκροσσωτή κάθαρση όσο και το υπέροχο διάλυμα³⁴.

II. Αντιφλεγμονώδης Θεραπεία

Στο μηχανισμό της νόσου και των παροξύνσεών της συμμετέχει η φλεγμονή, μέσω της συσσώρευσης ουδετεροφιλων κυττάρων και της βαθμιαίας καταστροφής του τοιχώματος των αεροφόρων οδών. Οι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες συμπεριλαμβάνονται στις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές³⁵.

Τα επίπεδα γλουταθειόντης είναι σαφώς μειωμένα στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με κυστική ίνωση. Η **N-ακετυλο-κυστεΐνη** αποκαθιστά τα μειωμένα επίπεδα της γλουταθειόντης (αντιοξειδωτικός παράγοντας) και έχει χρησιμοποιηθεί για δεκαετίες, χωρίς ωστόσο να υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση της χρησιμότητάς της³⁶.

Η εισπνοή γλουταθειόνης στους ασθενείς με κυστική ίνωση αυξάνει τα λεμφοκύτταρα και καταστέλλει τη δράση της PGE2 στο βρογχοκυψελιδικό χώρο. Η χρησιμότητα της γλουταθειόνης τεκμυριώθηκε από την επίδρασή της στην ανοσιακή απάντηση του αναπνευστικού παραγόντος στο οξειδωτικό stress των ασθενών³⁶.

Οι λιποξίνες είναι αντιφλεγμονώδεις λιπιδιακοί διαμεσολαβητές που συμμετέχουν στην κινητοποίηση των ουδετερόφυλων. Σε σύγκριση με ασθενείς με άλλου τύπου πνευμονοπάθειες, στους ασθενείς με κυστική ίνωση τα επίπεδα λιποξίνης είναι χαμηλά. Η εξωγενής χορήγηση λιποξίνων σε πειραματόζωα μπορεί να καταστείλει τη φλεγμονή των ουδετερόφυλων, να μειώσει το βακτηριακό φροτίο και να βελτιώσει της κλινική εικόνα της νόσου³⁷.

Η ουδετεροφιλική ελαστάση (NE) αποτελεί τη σημαντικότερη πρωτεάση που προκαλεί καταστοφικές βλάβες στον κυστικό πνεύμονα. Προσπάθειες καταστολής της, με τη χοήση της ανασυνδυασμένης α1-αντιθρυψίνης (rAAT), παρουσιάζουν μικρή διαφορά στα επίπεδα NE και σε άλλους δείκτες φλεγμονής, ώστε η θεραπεία να θεωρείται ασφαλής, χωρίς να παρατηρούνται σημαντικές παρενέργειες ή αλλεργικές αντιδράσεις³⁸.

Ο αναστολέας της εκκριτικής λευκοπρωτεΐνης (SLPI) είναι μία μη γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη που παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα και παρουσιάζει, εκτός από αντιπρωτεασική δραστηριότητα και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, μειώνοντας την έκφραση του παραγόντα νέκρωσης TNF των μακροφάγων και την ενεργοποίηση του παραγόντα απόπτωσης NFkB. Ο SLPI βρίσκεται στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος και τα μακροφάγα του αναπνευστικού επιθηλίου απόμων με κυστική ίνωση και πνευμονία της κοινότητας. Έχει την ικανότητα να εισέρχεται στον πυρήνα των κυττάρων αυτών και να επηρεάζει τη συμμετοχή τους στο μηχανισμό της φλεγμονής³⁹.

Μία πρωτεΐνη με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, η annexin A1, βρέθηκε ελαττωμένη ως ανύπαρκτη στους ιστούς όπου εκφράζεται ο CFTR, όπως οι πνεύμονες και το πάγκρεας, ενώ ο βαθμός ελαττωμένης έκφρασής της σχετίζεται με χειρότερο φαινότυπο νόσουν. Σε ασθενείς ομοζυγούς για τις μεταλλάξεις Y122X, 489delC η έκφρασή της είναι πολύ μικρότερη σε σχέση με ασθενείς που φέρουν τη μετάλλαξη F508del. Το γεγονός αυτό πιθανώς να υποδεικνύει ότι η annexin A1 μπορεί να αποτελεί κλειδί στη θεραπεία ορισμένων γονότυπων κυστικής ίνωσης⁴⁰.

Ένας πιθανά εμπλεκόμενος στη νόσο υποδοχέας είναι ο PPARgamma (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma). Ο υποδοχέας αυτός ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση και η δράση του παρουσιάζεται μειωμένη στην κυστική ίνωση. Σε κυτταρικά μοντέλα αναπνευστικού επιθηλίου με κυστική ίνωση φάνηκε ότι η PPARgamma συνδέεται με τον NF-KB και μειώνει τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 8 και της μεταλλοπρωτεΐνης 9, ενώ σε πειραματόζωα φάνηκε να περιορίζει τη φλεγμονή σε λοιμώξεις που οφείλονται στην *P.aeruginosa*. Διατυπώνεται η υπόθεση της χοήσης αγωνιστών του PPARgamma θεραπευτικά⁴¹.

Τα σφιγγολιπίδια (SL) δοκιμάζονται για τη θεραπεία πνευμονικών παθήσεων, συμπεριλαμβανόμενης και της κυστικής ίνωσης, καθώς συμμετέχουν στο μηχανισμό λοιμώξης και φλεγμονής του αναπνευστικού επιθηλίου (η ουσία miglustat, αναστολέας της σύνθεσης γλυκοσφιγγολιπιδίων μειώνει ταυτόχρονα την έκφραση της IL-8 στις λοιμώξεις από *P.aeruginosa*). Σήμερα, ερευνάται η δράση της miglustat, καθώς και της amitriptyline στην έκφραση 92 γονιδίων που συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση των παραπάνω λοιμώξεων⁴².

III. Οξείδιο του αζώτου (NO)

Φυσιολογικά το οξείδιο του αζώτου (NO) έχει βρογχοδιασταλτική δράση και είναι μειωμένο στους ασθενείς με κυστική ίνωση, συμβάλλοντας στην αυξημένη βρογχική απόφραξη. Ένας μεταβολίτης του NO, η S-νιτρο- γλουταθειόνη (GSNO) αποτελεί κλάσμα S-νιτροδιιδιωμένων παραγώγων, που επιδρά ανεξάρτητα στον CFTR και προάγει την έκφρασή του⁴³. Χρησιμοποιείται θεραπευτικά ως δότης NO στα κύτταρα με κυστική ίνωση. Η GSNO αυξάνει την άμυνα του κυττάρου στο οξειδωτικό στρες και αναστέλλει την παραγωγή από την *P.aeruginosa* της άμιορφης βλεννώδους ουσίας (alginate) που την προστατεύει, ενώ τα χαμηλά επίπεδα GSNO ευνοούν τις λοιμώδεις παροξύνσεις από στελέχη *Pseudomonas*, καθώς αποτυγχάνουν να καταστείλουν τη βιοσύνθεσή της^{44,45}. Η σγλουταθειόνη αποτελεί ανεξάρτητο παραγόντα επίδρασης στον CFTR, αυξάνοντας την έκφραση, ωρίμανση και λειτουργικότητά του σε ασθενείς που φέρουν τη μετάλλαξη Delta F-508, ακόμη και όταν ευρίσκεται σε εξαιρετικά μικρές συγκεντρώσεις. Αντίθετα, στις ίδιες μικρές ποσότητες το NO και το 8-βρωμο-κυκλικό GMP είναι ελάχιστα δραστικά στον GFTR^{46,47}.

Η **L-αργινίνη**, πρόδρομη ουσία στην ενζυμική σύνθεση του ΝΟ έχει μελετηθεί πιλοτικά. Φαίνεται ότι η εισπνεόμενη μορφή L-αργινίνης συμβάλλει θετικά στην σύνθεση ΝΟ και βελτιώνει σημαντικά την οξυγόνωση και λειτουργικότητα των πνευμόνων, ενώ σε επίπεδο φλεγμονής, παρεμποδίζει την επιστράτευση των ουδετερόφιλων και μειώνει την παραγωγή της προφλεγμονώδους ιντερλευκίνης 1beta⁴⁸.

IV. Εισπνεόμενα αντιβιοτικά

Η χορήγηση εισπνεόμενων αντιβιοτικών στους ασθενείς με κυστική ίνωση έχει αποδειχθεί ότι είναι χρήσιμη. Στα πλαίσια της εξέλιξης αυτής της θεραπευτικής εφαρμογής έχουν παρασκευαστεί ξηρές σκόνες λιποσωμικών φαρμάκων με πολύ αισιόδοξα αποτελέσματα, καθώς παρατηρείται εκλεκτική εναπόθεση του φαρμάκου στους πνεύμονες με ελεγχόμενη απελευθέρωση, μειωμένη τοπική και συστηματική τοξικότητα και καλή συμμόρφωση του ασθενή. Στις λιποσωμικές ξηρές σκόνες η δραστική ουσία του φαρμάκου δεσμεύεται σε λιποσώματα, ομογενοποιείται και μετουσιώνεται σε ξηρή σκόνη, με τη μέθοδο της ξήρανσης σε συνθήκες κατάψυξης (freeze-drying). Κατά την εισπνοή με κατάλληλη συσκευή τα παγιδευμένα στα λιποσώματα μόρια φαρμάκου υφίστανται επανυγροποίηση στον πνεύμονα και απελευθερώνουν την ουσία σε συγκεκριμένο χρόνο. Τα συχνότερα χορηγούμενα λιποσώματα συντίθενται από επιφανειοδραστικούς παράγοντες και συνθετικά λιπίδια⁴⁹⁻⁵². Η εισπνεόμενη σκόνη τομπραμικίνης, που ήδη χορηγούμενη ευρέως, χαρακτηρίζεται από γρήγορη εναπόθεση στον πνευμονικό ιστό και η χορήση της είναι ασφαλής⁵³. Η εναπόθεση στον πνευμονικό ιστό είναι καλύτερη με τη μορφή σκόνης, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα είναι κατά 1,6 φορές μεγαλύτερη, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες σαφώς λιγότερες, με κυρίαρχο τον ερεθισμό μετά την εισπνοή και την πρόκληση βήχα⁵⁴. Η ξηρά σκόνη κολιστίνης χορηγούμενη είναι με ασφάλεια, ως εναλλακτική λύση της νεφελοποίησης, καθώς φαίνεται ότι είναι καλά ανεκτή^{55,56}.

Οι χρόνιες αναπνευστικές λοιμώξεις από *P. aeruginosa* στην κυστική ίνωση αποτελούν θεραπευτικό στόχο αντιβιοτικών σχημάτων. Μια μονομπακτάμη, η **λυσινική αζτρεονάμη**, έχει πρόσφατα εισαχθεί σε κλινική χορήση σε δόση 75 mg, 3 φορές ημερησίως. Στην εισπνεόμενη μορφή η αζτρεονάμη δεν περιέχει αργινίνη, που ενοχοποιείται για

την πρόκληση φλεγμονής. Η δραστικότητά της δεν επηρεάζεται από την ανοχή στις αμινογλυκοσίδες και δεν αδρανοποιείται από τα πτύελα. Έχει καλή εναπόθεση στις μικρές αεροφόρες οδούς και βελτιώνει τα συμπτώματα, τις λειτουργικές δοκιμασίες του πνεύμονα, την ποιότητα ζωής, τις παροξύνσεις και τη συγκέντρωση *P.aeruginosa* στα πτύελα μετά από λήψη 28 ημερών^{57,58}.

Η αμικασίνη μελετάται ως προς την ικανότητα διεύσδυσης της στο βλεννώδες υλικό που παραγεται από στελέχη της *P.aeruginosa*, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η λιποσωμιακή μορφοποίηση του μορίου της δίνει τη δυνατότητα να μεταφέρεται και να εναποτίθεται ομοιόμορφα σε εισπνεόμενη μορφή⁵⁹.

Ένας γονότυπος του συμπλέγματος *Burkholderia cepacia*, που καλείται *Burkholderia cenocepacia* αποτελεί σημαντικό ευκαριοτικό παθογόνο σε ασθενείς με κυστική ίνωση. Η συχνή αντοχή της *Burkholderia cenocepacia* στις αμινογλυκοσίδες αποτέλεσε κίνητρο για τη δημιουργία ενός δραστικού αντιμικροβιακού μορίου δεσμευμένου σε λιποσώματα. Βρέθηκε in vitro ότι τα μόρια των αμινογλυκοσίδων διαπερνούν αποτελεσματικότερα την βακτηριακή μεμβράνη και φθάνουν στο στόχο που είναι τα βακτηριακά ριβοσώματα. Η ικανότητα της αμικασίνης για λιποσωμική δέσμευση είναι μεγαλύτερη σε σχέση με την αντίστοιχη της τομπραμικίνης και της γενταμικίνης⁶⁰.

Σε εισπνεόμενη μορφή δοκιμάζεται και η **λεβιοφλοξασίνη** ((MP-376, Aeroquin) σε πληθυσμούς ασθενών με κυστική ίνωση και χρόνιες λοιμώξεις από *P.aeruginosa*. Η αποτελεσματικότητά της ελέγχεται από την περιεκτικότητα των πτυέλων σε μικροβιακό φορτίο, από τη βελτίωση των λειτουργικών δοκιμασιών των πνευμόνων, τα ερωτηματολόγια και το screening των εξετάσεων των ασθενών μετά την 28ήμερη θεραπεία. Ως προς τις παραμέτρους αυτές η εισπνεόμενη λεβιοφλοξασίνη φαίνεται να έχει σημαντική αποτελεσματικότητα ακόμη και στις ελάχιστες συγκεντρώσεις και είναι καλά ανεκτή. Επιπλέον, η βελτίωση των λειτουργικών δοκιμασιών φαίνεται να έχει δοσοεξαρτώμενη σχέση με τη χορηγούμενη συγκέντρωση (μέγιστη χορηγούμενη δόση τα 240 mg, δις ημερησίως)⁶¹.

V. Αναστολή του Quorum sensing

Το σύστημα επικοινωνίας των μικροβίων, που ρυθμίζεται από την πυκνότητα της «συγκατοίκησης» τους (quorum sensing, QS), που επηρεάζει ευνοϊ-

κά στην αποτροπή της νόσου. Διακοπή του συστήματος αυτού εικάζεται ότι μπορεί να αποβεί χρήσιμη στη θεραπεία των λοιμώξεων, ανεξάρτητα από τη συσχέτισή τους με το παθολογικό υπόβαθρο της κυστικής ίνωσης. Η διακοπή του QS της *P.aeruginosa* έχει συγκεντρώσει αρκετό ενδιαφέρον. Gram αργητικά βακτήρια, όπως η *P.aeruginosa* χρησιμοποιούν, ως μόρια- σήματα, N-ακυλ-ομοσερινικές λακτόνες, που μπορούν να αποτελέσουν θεραπευτικούς στόχους^{62,63}.

Πολλές ουσίες διαθέτουν ικανότητες αναστολής του QS, όπως μακρολίδια, φουρανόνες, λινκοσαμίδια, N- ακυλ-κυκλοπεντιλαμίδη, ρεσβερατόλη, παράγωγα του ανθρανυλικού οξέως, τετραζόλες, λακτόνες, αλλά και αποστάγματα του σκόρδου και της βανίλιας. Η αναστολή του QS είναι μία παρέμβαση που ίσως αποκτήσει θέση στην αντιμετώπιση ανθεκτικών βακτηριδίων⁶⁴.

Όσον αφορά τις λακτόνες, η παθογόνος *P.aeruginosa* έχει δύο συστήματα σήματος με **N-ακυλ-ομοσερινικές λακτόνες** (acyl-homoserine lactone, acyl-HSL). Έχουν βρεθεί δύο ισχυροί αποκλειστές του QS, οι οποίοι παρεμβαίνουν στην έκφραση ορισμένων γονιδίων της *P.aeruginosa* και εμποδίζουν τη σύνθεση ελαστάσης και πυοκυανίνης, δύο σημαντικών παραγόντων που συμμετέχουν στο QS^{65,66}. Διάφορα παράγωγα της **N-οκτανυλ-κυκλοπενθυλαμίνης** έχουν συγκριθεί ως προς την ικανότητα αναστολής του QS. Η N- δεκανούλ-κυκλοπενθυλαμίνη αποτελεί το ισχυρότερο, λόγω της δυνατότητας παρεμπόδισης της έκφρασης των παραπάνω παραγόντων, και επιπλέον της αναστολής της σύνθεσης του βλεννώδους περιβλήματος της *P.aeruginosa*⁶⁷.

Ένα διαφορετικό σενάριο αντιμετώπισης της κυστικής ίνωσης των πνευμόνων αποτελεί και η τροποποίηση της ανοσιακής απάντησης. Η φλεγμονή στην κυστική ίνωση εν πολλοίς προέρχεται από την αναγνώριση υποδοχέων στην βακτηριακή μεμβράνη που ονομάζονται **toll-like receptors (TLRs)**. Θεραπευτικά χρησιμοποιούνται αγωνιστές και ανταγωνιστές αυτών αιχάνοντας την αντιβακτηριακή δραστηριότητα και μειώνοντας της πρωτογενή ανοσιακή απάντηση. Το σύστημα πρωτεάσης- αντιπρωτεάσης αποδιοργανώνεται συχνά στην κυστική ίνωση. Προσθήκη α1- αντιθρυψίνης καταλήγει στην αύξηση κυτταρικών θανάτων σε προκλινικά μοντέλα. Πρόσφατα, αναγνωρίζεται ο σημαντικός ρόλος της βιταμίνης D στη δύναμη του ανοσολογικού συστήματος. Στα κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου και τα μακροφάγα η βιταμί-

νη D αυξάνει την αντιμικροβιακή δραστηριότητα και περιορίζει τη φλεγμονή⁶⁸.

VI. Εμβόλιο κατά της ψευδομονάδας

Η *P.aeruginosa* παραμένει κυρίαρχος παθογόνος μικροοργανισμός στους ασθενείς με κυστική ίνωση και οι συχνές παροξύνσεις αποτελούν πτωχό προγνωστικό δείκτη. Επί του παρόντος, τα υπό έρευνα εμβόλια κατά της *P.aeruginosa*, έχοντας ως στόχο την αποτροπή της μικροβιακής προσέγγισης και του συναποικισμού από ένα ετερογενή στελεχιακό πληθυσμό, έχουν επιδείξει περιορισμένη αποτελεσματικότητα⁶⁹ και κανένα δεν μπορεί να συσταθεί για κλινική χρήση⁷⁰.

Παρά ταύτα, υπάρχουν και ενθαρρυντικά αποτελέσματα, καθώς σε άτομα που έλαβαν από του στόματος εμβόλιο έναντι των στελεχών της *P.aeruginosa* και παρακολουθήθηκαν για 56 ημέρες, το εμβόλιο φάνηκε ασφαλές, διαπιστώθηκε δε σημαντική αύξηση της φαγοκυτταρικής ικανότητας των μακροφάγων καθώς και αυξημένη ενδοκυττάρια καταστροφή των μικροβίων⁶⁹.

Επίσης, χρησιμοποιήθηκε 8-δύναμο ενδομυϊκό εμβόλιο κατά της 0-πολυσακχαριδικής τοξίνης A (A-AH) και βρίσκεται σε εξέλιξη κλινική μελέτη φάσης III. Υγιείς εθελοντές εμβολιάστηκαν σε δύο δόσεις τις ημέρες 1 και 60, ενώ αξιολογήθηκαν παραμέτροι της κυτταρικής ανοσίας τις ημέρες 1 και 74 με κυτταρομετρία ολικού αίματος μετά την εισαγωγή του αντιγόνου και παραγωγή κυτταροκινών από τους λεμφοκυτταρικούς πληθυσμούς. Τα αποτέλεσματα έδειξαν ότι υπάρχει μεγάλη αύξηση του αριθμού των λεμφοκυττάρων μετά από επεξεργασία με την τοξίνη A-AH και ότι παραγονται ποσότητες ιντερφερόνης-γ και tumor necrosis factor (TNF) από τα διεγερμένα λεμφοκύτταρα. Αντίθετα, σε επίπεδο ιντερλευκινών δε σημειώθηκε διαφοροποίηση⁷¹.

Σε διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη 483 ασθενών ηλικίας 2-18 ετών, χωρίς αποικισμό από *P.aeruginosa*, χρονηγήθηκαν ενδομυϊκά 4 δόσεις εμβολίου που περιείχε μαστίγια της *P.aeruginosa*. Μετά από παρακολούθηση 14 μηνών διαπιστώθηκε ότι το εμβόλιο ήταν καλά ανεκτό και ότι οι ασθενείς ανέπτυξαν αντισώματα IgG έναντι των μαστιγίων της *P.aeruginosa*, με αποτέλεσμα να έχουν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξης από μαστιγοφόρα στελέχη *P.aeruginosa*⁷².

Η κλινική χορήγηση εμβολίου, που περιείχε

αντιγόνα έναντι των πρωτεϊνών F και I της εξωτερικής μεμβράνης της *P.aeruginosa* σε υγιείς εθελοντές, οδήγησε στην παραγωγή αυξημένων επιπέδων αντισωμάτων IgG και IgA στα πτύελα, το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) και τον ορό. Ενισχυτική δόση χορηγήθηκε συστηματικά ή ορινικά, ενώ από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι η ενισχυτική δόση είχε μακροβιότερη δράση^{73,74}.

ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΕΝΑΝΤΙ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΜΙΚΡΟΒΙΩΝ

Η χρήση βακτηριοφάγων δοκιμάζεται τελευταία σε πνευμονικά μοντέλα πειραματόζωων με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η χρήση τους βασίζεται στην φυσική αλληλεπίδρασή τους με το βακτηριακό κύτταρο ξενιστή, που καταλήγει στην καταστροφή του τελευταίου. Η χρήση τους στην καταπολέμηση πολυανθεκτικών βακτηριδίων θα μπορούσε να είναι υποβοηθητική στη δράση των αντιβιοτικών. Τα πλεονεκτήματα της θεραπείας με βακτηριοφάγους είναι η ικανότητά τους να καταστρέφουν μικρόβια που βρίσκονται προστατευμένα σε biofilms και μάλιστα χωρίς απελευθέρωση μικροβιακών ενδοτοξινών που προάγουν τις εκδηλώσεις σήψης και ελέγχουν την υπερπαραγωγή βλέννης. Μειονέκτημα αποτελεί το περιορισμένο εύρος στόχου κυττάρων ξενιστών, για το λόγο αυτό όμως δοκιμάζονται μίγματα φάγων⁷⁵.

Η φωτοδυναμική αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία (PACT) είναι μια άλλη τεχνική υπό μελέτη για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από *Pseudomonas aeruginosa* και *Burkholderia cepacia*. Περίλαμβάνει θεραπεία με φάρμακο που ενεργοποιείται από φως συγκεκριμένου μήκους κύματος, με στόχο να προκαλέσει κυτταρικό θάνατο στα βακτήρια. Από προηγούμενες μελέτες φαίνονται τα ικανοποιητικά *in vitro* αποτελέσματα. Η διοχέτευση φωτός γίνεται με χρήση οπτικής ίνας και μπλε του μεθυλενίου, ενώ η μέση αεροδυναμική διάμετρος της δέσμης φωτός που επιτρέπει να διεισδύσει τους ιστούς είναι 4,40 μμ. Το πρόβλημα της μεθόδου εστιάζεται κυρίως στο να περιοριστεί η δράση του φαρμάκου στον ιστό-στόχο⁷⁶.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αναγνώριση του γονιδίου του CFTR οδήγησε σε κατανόηση της παθογένειας και της παθοφυσιολογίας της κυστικής ίνωσης και κατ' επέκταση σε νέους δρόμους έρευνας για την αντιμετώπιση της νόσου. Στο πλαίσιο αυτό έχουν αναπτυχθεί γενετικές

και μη θεραπευτικές προτάσεις που στοχεύουν στην πρωτοπαθή διαταραχή της κυστικής ίνωσης και αξιοποιούν τις τρέχουσες επιστημονικές και τεχνολογικές δυνατότητες⁷⁷.

Παρόλο που η κυστική ίνωση παραμένει αιτία μείωσης του προσδόκιμου επιβίωσης, με σημαντική συνοστηρότητα, το μέλλον της έρευνας παρέχει ενθαρρυντικές προοπτικές. Ο εκτενής προγεννητικός έλεγχος και οι δυνατότητες έγκαιρης επέμβασης, η αποτελεσματικότερη διαχείριση των χρόνιων λοιμώξεων και παροξύνσεων, καθώς και τα νέα φάρμακα ανακούφισης των συμπτωμάτων είναι μερικές από αυτές.

Είναι γεγονός ότι στο πεδίο αυτής της έρευνας υφίστανται πολλοί περιορισμοί που αφορούν τόσο τους ασθενείς, όσο και τους ερευνητές. Για το λόγο αυτό απαιτούνται καλά σχεδιασμένες και μεγάλου μεγέθους κλινικές μελέτες που θα επιτρέψουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων⁷⁸.

ABSTRACT

Sionidou M, Kioumis I. Cystic fibrosis. Hell Iatr 2011, 77: 40-50.

Cystic fibrosis (CF) is the most common hereditary lethal disorder in Caucasians transferred as an autosomal recessive trait. CF is caused by alterations in CF transmembrane conductance regulator (CFTR) gene which lead to malfunction of the chloride channel. CFTR defects strongly predispose affected individuals to chronic endobronchial infections with organisms such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. Identification of the CFTR gene has improved our understanding of CF pathogenesis resulting in new perspectives in the treatment of the disease. In that setting gene therapy is very promising since it addresses the primary defect in CF, using current technological techniques. In addition several substances when administered systematically seem to improve CFTR activity. The activation of other channels may correct the transfer of ions increasing chloride secretion, inhibiting sodium absorption, and improving ciliary speed. Inflammation plays a major role in the pathogenesis of the disease and its exacerbations. As a result anti-inflammatory agents are under research with encouraging results. Inhaled antibiotics have already proved their value and new drugs such as aztreonam, levofloxacin and amikacin are under investigation. Other areas of research include vaccination against *P.aeruginosa*, phages that are used as subsidiary therapy to antibiotics to de-

stroy multiple-resistant bacteria and photodynamic antimicrobial chemotherapy. Although CF remains a cause of reduced life expectancy and presents significant comorbidity current investigation offers new and promising perspectives for the future.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moss RB, Rodman D, Spencer LT, et al. Repeated adenovirus serotype 2 aerosol-mediated cystic fibrosis transmembrane regulator gene transfer to the lungs of patients with cystic fibrosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Chest* 2004, 125: 509-21.
2. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989, 245: 1066-73.
3. Ollero M, Brouillard F, Edelman A, et al. Cystic fibrosis enters the proteomics scene: new answers to old questions. *Proteomics* 2006, 6: 4084-99.
4. Griesenbach U, Geddes DM, Alton EW. Gene therapy progress and prospects: cystic fibrosis. *Ther* 2006, 13: 1061-7.
5. Hyde SC, Pringle IA, Abdullah S, et al. CpG-free plasmids confer reduced inflammation and sustained pulmonary gene expression. *Nat Biotechnol* 2008, 26: 549-51.
6. Vij N, Min T, Marasigan R, et al. Development of PEGylated PLGA nanoparticle for controlled and sustained drug delivery in cystic fibrosis. *J Nanobiotechnology* 2010, 8: 22.
7. Fulcher ML, Gabriel SE, Olsen JC, et al. Novel human bronchial epithelial cell lines for cystic fibrosis research. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009, 296: 82-91.
8. Clancy JP, Rowe SM, Bebok Z, et al. No detectable improvements in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator by nasal aminoglycosides in patients with cystic fibrosis with stop mutations. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007, 37: 57-66.
9. Welch EM, Barton ER, Zhuo J, et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature* 2007, 447: 87-91.
10. Rowe SM, Sloane T, Tang LP, et al. Suppression of CFTR premature termination codons and rescue of CFTR protein and function by synthetic aminoglycoside NB54. *J Mol Med* 2011, 89: 1149-61.
11. Song Y, Lou HH, Boyer JL, et al. Functional cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression in cystic fibrosis airway epithelial cells by AAV6.2-mediated segmental trans-splicing. *Hum Gene Ther* 2009, 20: 267-81.
12. Zeitlin PL, Diener-West M, Rubenstein RC, Boyle MP, Lee CK, Brass-Ernst L. Evidence of CFTR function in cystic fibrosis after systemic administration of 4-phenylbutyrate. *Mol Ther* 2002, 6: 119-26.
13. Egan ME, Pearson M, Weiner SA, et al. Curcumin, a major constituent of turmeric, corrects cystic fibrosis defects. *Science* 2004, 304: 600-2.
14. Thelin WR, Kesimer M, Tarran R, et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is regulated by a direct interaction with the protein phosphatase 2A. *J Biol Chem* 2005, 280: 41512-20.
15. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009, 106: 18825-30.
16. Vij N, Fang S, Zeitlin PL. Selective inhibition of endoplasmic reticulum-associated degradation rescues Delta F508-cystic fibrosis transmembrane regulator and suppresses interleukin-8 levels: therapeutic implications. *J Biol Chem* 2006, 281: 17369-78.
17. Van Goor F, Straley KS, Cao D, et al. Rescue of Delta F508-CFTR trafficking and gating in human cystic fibrosis airway primary cultures by small molecules. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006, 290: L1117-30.
18. Xu LN, Na WL, Liu X, et al. Identification of natural coumarin compounds that rescue defective DeltaF508-CFTR chloride channel gating. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008, 35: 878-83.
19. Sampson HM, Robert R, Liao J, et al. Identification of a NBD1-binding pharmacological chaperone that corrects the trafficking defect of F508del-CFTR. *Chem Biol* 2011, 18: 231-42.
20. Accurso FJ, Moss RB, Wilmott RW, et al, and the TIGER-1 Investigator Study Group. Denufosal tetrasodium in patients with cystic fibrosis and normal to mildly impaired lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183: 627-34.
21. Deterding RR, Lavange LM, Engels JM, et al, for the Cystic Fibrosis Therapeutics Development Network and the Inspire 08-103 Working Group. Phase 2 randomized safety and efficacy trial of nebulized denufosal tetrasodium in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 176: 362-9.
22. Deterding R, Retsch-Bogart G, Milgram L, et al. Safety and tolerability of denufosal tetrasodium inhalation solution, a novel P2Y2 receptor agonist: results of a phase 1/phase 2 multicenter study in mild to moderate cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005, 39: 339-48.
23. Guilbault C, De Sanctis JB, Wojewodka G, et al. Fenretinide corrects newly found ceramide deficiency in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008, 38: 47-56.
24. Knowles MR, Clarke LL, Boucher RC. Activation by extracellular nucleotides of chloride secretion in the airway epithelia of patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1991, 325: 533-8.
25. Rubenstein RC, Lockwood SR, Lide E, Bauer R, Suaud L, Grumbach Y. Regulation of endogenous ENaC functional expression by CFTR and ΔF508-CFTR in airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011, 300: L88-L101.
26. Mall M, Grubb BR, Harkema JR, O'Neal WK, Boucher RC. Increased airway epithelial Na⁺ absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice. *Nat Med* 2004, 10: 487-93.
27. Burrows E, Southern KW, Noone P. Sodium channel blockers for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*

- Rev 2006, 3: CD005087.
28. Pruliere- Escabase V, Clerici C, Vuagniaux C, et al. Effect of neutrophil elastase and its inhibitor EPI-hNE4 on transepithelial sodium transport across normal and cystic fibrosis human nasal epithelial cells. *Respir Res* 2010, 11: 141.
29. Hirsh AJ, Sabater JR, Zamurs A, et al. Evaluation of second generation amiloride analogs as therapy for cystic fibrosis lung disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2004, 311: 929-38.
30. Goralski JL, Boucher RC, Button B. Osmolytes and ion transport modulators: new strategies for airway surface rehydration. *Curr Opin Pharmacol* 2010, 10: 294-9.
31. Ratjen F. Restoring airway surface liquid in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006, 354: 291-3.
32. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al, National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006, 354: 229-40.
33. Subbarao P, Balkovec S, Solomon M, Ratjen F. Pilot study of safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007, 42: 471-6.
34. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD001506.
35. Paul K, Reitschel E, Ballmann M, et al. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 169: 719-25.
36. Hartl D, Starosta V, Maier K, et al. Inhaled glutathione decreases PGE2 and increases lymphocytes in cystic fibrosis lungs. *Free Radic Biol Med* 2005, 39: 463-72.
37. Karp CL, Flick LM, Park KW, et al. Defective lipoxin-mediated anti-inflammatory activity in the cystic fibrosis airway. *Nat Immunol* 2004, 5: 388-92.
38. Martin SL, Downey D, Bilton D, et al, Recombinant AAT CF Study Team. Safety and efficacy of recombinant alpha(1)-antitrypsin therapy in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006, 41: 177-83.
39. Taggart CC, Cryan SA, Weldon S, et al. Secretory leucoprotease inhibitor binds to NF-kappaB binding sites in monocytes and inhibits p65 binding. *J Exp Med* 2005, 202: 1659-68.
40. Bensalem N, Ventura AP, Vallée B, et al. Down-regulation of the anti-inflammatory protein annexin A1 in cystic fibrosis knock-out mice and patients. *Mol Cell Proteomics* 2005, 4: 1591-601.
41. Perez A, van Heeckeren AM, Nichols D, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in cystic fibrosis lung epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008, 295: 303-13.
42. Dechechchi MC, Nicolis E, Mazzi P, et al. Modulators of sphingolipid metabolism reduce lung inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011, 45: 825-33.
43. Zaman K, Carraro S, Docherty J, et al. S-nitrosylating agents: a novel class of compounds that increase cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression and maturation in epithelial cells. *Mol Pharmacol* 2006, 70: 1435-42.
44. Wood SR, Firoved AM, Ormatowski W, et al. Nitrosative stress inhibits production of the virulence factor alginate in mucoid *Pseudomonas aeruginosa*. *Free Radic Res* 2007, 41: 208-15.
45. Yoon SS, Coacle R, Lau GW, et al. Anaerobic killing of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* by acidified nitrite derivatives under cystic fibrosis airway conditions. *J Clin Invest* 2006, 116: 436-46.
46. Hopkins N, Gunning Y, O'Croinin DF, Laffey JG, McLooughlin PJ. Anti-inflammatory effect of augmented nitric oxide production in chronic lung infection. *Pathol* 2006, 209: 198-205.
47. Zaman K, Carraro S, Doherty J, et al. S-nitrosylating agents: a novel class of compounds that increase cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression and maturation in epithelial cells. *Mol Pharmacol* 2006, 70: 1435-42.
48. Grasemann H, Kurtz F, Ratjen F. Inhaled L-arginine improves exhaled nitric oxide and pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 174: 208-12.
49. Chan HK. Dry powder aerosol delivery systems: current and future research directions. *J Aerosol Med* 2006, 19: 21-7.
50. Ely L, Roa W, Finlay WH, Löbenberg R. Effervescent dry powder for respiratory drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2007, 65: 346-53.
51. Geller DE, Konstan MW, Smith J, Noonberg SB, Conrad C. Novel tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis subjects: pharmacokinetics and safety. *Pediatr Pulmonol* 2007, 42: 307-13.
52. Misra A, Jinturkar K, Patel D, Lalani J, Chougule M. Recent advances in liposomal dry powder formulations: preparation and evaluation. *Expert Opin Drug Deliv* 2009, 6: 71-89.
53. Pilcer G, Goole J, Van Gansbeke B, et al. Pharmacoscintigraphic and pharmacokinetic evaluation of tobramycin DPI formulations in cystic fibrosis patients. *Eur J Pharm Biopharm* 2008, 68: 413-21.
54. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group*. *N Engl J Med* 1999, 340: 23-30.
55. Westerman EM, Le Brun PP, Touw DJ, Frijlink HW, Heijerman. Effect of nebulized colistin sulphate and colistin sulphomethate on lung function in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *J Cyst Fibros* 2004: 23-7.
56. Westerman EM, De Boer AH, Le Brun PP, et al. Dry powder inhalation of colistin in cystic fibrosis patients: a single dose pilot study. *J Cyst Fibros* 2007, 6: 284-92.
57. Elborn JS, Henig NR. Optimal airway antimicrobial therapy for cystic fibrosis: the role of inhaled aztreonam lysine. *Expert Opin Pharmacother* 2010, 11: 1373-85.
58. Parkins MD, Elborn JS. Aztreonam lysine: a novel inhaled antibiotic for cystic fibrosis. *Expert Rev Re-*

- spir Med 2010, 4: 435-44.
59. Li Z, Zhang Y, Wurtz W, et al. Characterization of nebulized liposomal amikacin (Arikace) as a function of droplet size. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2008, 21: 245-54.
60. Halwani M, Mugabe C, Azghani AO, Lafrenie RM, Kumar A, Omri A. Bactericidal efficacy of liposomal aminoglycosides against Burkholderia cenocepacia. J Antimicrob Chemother 2007, 60: 760-9.
61. Geller DE, Flume PA, Staab D, et al. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with Pseudomonas aeruginosa. Am J Respir Crit Care Med 2011, 183: 1510-6.
62. Rasmussen TB, Givskov M. Quorum-sensing inhibitors as anti-pathogenic drugs. Int J Med Microbiol 2006, 296: 149-61.
63. Fulghesu L, Giallorenzo C, Savoia D. Evaluation of different compounds as quorum sensing inhibitors in Pseudomonas aeruginosa. J Chemother 2007, 19: 388-91.
64. Bodini SF, Manfredini S, Epp M, Valentini S, Santori F. Quorum sensing inhibition activity of garlic extract and p-coumaric acid. Lett Appl Microbiol 2009, 49: 551-5.
65. Girard G, Bloemberg GV. Central role of quorum sensing in regulating the production of pathogenicity factors in Pseudomonas aeruginosa. Future Microbiol 2008, 3: 97-106.
66. Mühl U, Schuster M, Heim R, Singh A, Olson ER, Greenberg EP. Novel Pseudomonas aeruginosa quorum-sensing inhibitors identified in an ultra-high-throughput screen. Antimicrob Agents Chemother 2006, 50: 3674-9.
67. Ishida T, Ikeda T, Takiguchi N, Kuroda A, Ohtake H, Kato J. Inhibition of quorum sensing in Pseudomonas aeruginosa by N-acyl cyclopentylamides. Appl Environ Microbiol 2007, 73: 3183-8.
68. Bals R, Hubert D, Tünnler B, et al. Antibiotic treatment of CF lung disease: from bench to bedside, J Cyst Fibros 2011, 10: 146-51.
69. Sedlak-Weinstein E, Cripps AW, Kyd JM, Foxwell AR. Pseudomonas aeruginosa: the potential to immunise against infection. Expert Opin Biol Ther 2005, 5: 967-82.
70. Johansen HK, Gøtzsche PC. Vaccines for preventing infection with Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2008, 4: CD001399.
71. Zuercher AW, Imboden MA, Jampen S, et al. Cellular immunity in healthy volunteers treated with an octavalent conjugate Pseudomonas aeruginosa vaccine. Clin Exp Immunol 2005, 142: 381-7.
72. Döring G, Meisner C, Stern M, for the Flagella Vaccine Trial Study Group. A double-blind randomized placebo-controlled phase III study of a Pseudomonas aeruginosa flagella vaccine in cystic fibrosis patients. Proc Natl Acad Sci U S A 2007, 104: 11020-5.
73. Baumann U, Göcke K, Gewecke B, Freihorst J, von Specht BU. Assessment of pulmonary antibodies with induced sputum and bronchoalveolar lavage induced by nasal vaccination against Pseudomonas aeruginosa: a clinical phase I/II study. Respir Res 2007, 8: 57.
74. Baumann U. Mucosal vaccination against bacterial respiratory infections. Expert Rev Vaccines 2008, 7: 1257-76.
75. Morello E, Sausserean E, Maura D, et al. Pulmonary bacteriophage therapy on pseudomonas aeruginosa cystic fibrosis strains: first steps towards treatment and prevention. PLoS One 2011, 6: e16963.
76. Cassidy CM, Tunney MM, Magee ND, et al. Drug and light delivery strategies for photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT) of pulmonary pathogens: a pilot study. Photodiagnosis Photodyn Ther 2011, 8: 1-6.
77. Kreindler JL. Cystic fibrosis: Exploiting its genetic basis in the hunt for new therapies, Pharmacol Ther 2010, 125: 219-29.
78. Zemanick ET, Harris JK, Conway S, et al. Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: opportunities and challenges to therapy. J Cyst Fibros 2010, 9: 1-16.

Αλληλογραφία:

I. Kioumis

Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου»

570 10 Εξοχή, Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

I. Kioumis

«Γ. Παπανικολάου» Hospital

570 10 Exohi, Thessaloniki

Greece

Μεθοδολογίες και κλινικές εφαρμογές πρωτεωμικής ανάλυσης

Γεώργιος Μελέτης, Νόρμα Βαβάτση-Χριστάκη

Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Η πρωτεωμική αποτελεί το επόμενο στάδιο, μετά τη γενωμική, για τη μελέτη των βιολογικών συστημάτων και των ζωντανών οργανισμών. Πολυάριθμες τεχνικές επιστρατεύονται στις μέρες μας για την ανάλυση και τον χαρακτηρισμό των πρωτεΐνων και νέοι ορίζοντες ανοίγονται προς την κατεύθυνση της ανακάλυψης βιοδεικτών για την

έγκαιρη διάγνωση, πρόγνωση και πρόληψη παθοφυσιολογικών καταστάσεων. Ο συνδυασμός πρωτεωμικής και γενωμικής πρόκειται να αποφέρει νέα γνώση και να παίξει σημαντικό ρόλο στον τομέα της ιατρικής έρευνας τα επόμενα χρόνια.

Ελλην. Ιατρ. 2011, 77: 51 - 56.

Η πρωτεωμική (proteomics) αποτελεί το ερευνητικό πεδίο το οποίο ασχολείται με την ανάλυση του πρωτεϊνικού, του συνόλου δηλαδή των πρωτεΐνων οι οποίες παραγονται από το γονιδίωμα ενός οργανισμού. Μετά την ολοκλήρωση της αλληλούχισης του ανθρώπινου γονιδιώματος, η ερευνητική δραστηριότητα στρέφεται με την πρωτεωμική ανάλυση στον προσδιορισμό των πρωτεΐνων και των μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων τους, στη μελέτη των αλληλεπιδράσεων μεταξύ τους καθώς και στη σύγκριση της διαφορικής έκφρασης συγκεκριμένων πρωτεΐνικών μορίων σε υγιείς και παθολογικές καταστάσεις.¹ Μέσω της πρωτεωμικής επιχειρείται ακόμη η χαρτογράφηση και η κατανόηση πολύπλοκων πρωτεΐνικών δικτύων που καθορίζουν εξαιρετικής σημασίας κυτταρικές διεργασίες. Ο απότελος στόχος της πρωτεωμικής βέβαια, η καταγραφή και ο χαρακτηρισμός όλων των πρωτεΐνων ενός οργανισμού, φαντάζει δυσπρόσιτος. Κι αυτό γιατί η πλήρης καταγραφή του πρωτεϊνικού αποτελεί για την ερευνητική κοινότητα μια πραγματική επιστημονική πρόκληση,² καθώς οι πρωτεΐνες όχι μόνο υπόκεινται σε τροποποιήσεις, αλλά και η ίδια

η έκφρασή τους πολύ συχνά είναι παροδική ή εμφανίζει αυξομειώσεις.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΕΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΩΜΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Η κατανόηση των βιολογικών λειτουργιών που επιτελούνται μέσα ή έξω από τα κύτταρα προϋποθέτει την απομόνωση και το χαρακτηρισμό των πρωτεΐνων που συμμετέχουν στις λειτουργίες αυτές. Έτσι, τα βασικά στάδια της πρωτεωμικής ανάλυσης περιλαμβάνουν τη συλλογή του δείγματος, το διαχωρισμό των πρωτεΐνων, την ταυτοποίησή τους και την επεξεργασία των δεδομένων που προκύπτουν με τη βοήθεια της πληροφορικής.

ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Η συλλογή δειγμάτων γίνεται από κύτταρα, ιστούς, σωματικά υγρά αλλά και από καλλιέργειες μικροβίων. Είναι γνωστό ότι παρόλο που όλα τα κύτταρα ενός οργανισμού έχουν κοινό γονιδίωμα, εντούτοις διαφοροποιούνται ανάλογα με το υποσύνολο των γονιδίων που ενεργοποιούνται σε κάθε κυτταρική σειρά και παράγουν τις πρωτεΐνες εκείνες που καθορίζουν τον αντίστοιχο κυτταρικό τύ-

πο. Επιπλέον, οι πρωτεΐνες που παράγονται από τα παθολογικά κύτταρα διαφέρουν συνήθως ποιοτικά ή/και ποσοτικά από τις αντίστοιχες των φυσιολογικών κυττάρων. Γίνεται, επομένως, σαφές ότι η ανάπτυξη τραπεζών δεδομένων με κλινικά δείγματα που συνοδεύονται από λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, θα επιτρέψει τη συσχέτιση των μεταβολών στο πρωτεΐνα με την παθολογία συγκεκριμένων ασθενειών.

ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ

Αρχικά γίνεται κλασμάτωση των κυτταρικών οργανιδίων με διαφορική φυγοκέντρηση. Με τον τρόπο αυτό μπορούν να διαχωριστούν τα κυτταρικά οργανίδια ανάλογα με το μέγεθος τους και την ταχύτητα με την οποία καθιζάνουν στην υπερφυγόκεντρο.

Στη συνέχεια πραγματοποιείται η απομόνωση και ο διαχωρισμός των πρωτεΐνων με **χρωματογραφικές μεθόδους**. Το διάλυμα με τις προς διαχωρισμό ουσίες (κινητή φάση) διέρχεται μέσα από ένα πορώδες υλικό (στατική φάση) και τα συστατικά του διαλύματος αλληλεπιδρούν με τα σωματίδια του πορώδους υλικού με βάση κάποια ιδιότητά τους. Ανάλογα με την ισχύ αυτής της αλληλεπίδρασης μεταβάλλεται η ταχύτητα μετακίνησης των συστατικών του διαλύματος με αποτέλεσμα να διαχωρίζονται, να εκλούνται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και να συλλέγονται σε διαφορετικούς δοκιμαστικούς σωλήνες. Οι πιο διαδεδομένες χρωματογραφικές μέθοδοι για το διαχωρισμό πρωτεΐνων είναι οι χρωματογραφίες στήλης και ανάλογα με το είδος του χρωματογραφικού υλικού διακρίνονται στα παρακάτω είδη:

Χρωματογραφία μοριακής διήθησης,³ κατά την οποία οι πρωτεΐνες διαχωρίζονται ανάλογα με το μέγεθός τους.

Χρωματογραφία ανταλλαγής ιόντων,⁴ κατά την οποία οι πρωτεΐνες διαχωρίζονται ανάλογα με το φορτίο τους.

Χρωματογραφία συγγένειας,⁵ κατά την οποία ο διαχωρισμός γίνεται ανάλογα με την ικανότητα πρόσδεσης των πρωτεΐνων σε ειδικό μόριο-σύνδεμα (ligand).

Υδρόφοβη χρωματογραφία,⁶ κατά την οποία οι πρωτεΐνες διαχωρίζονται ανάλογα με το πόσο υδρόφοβες είναι.

Με συνδυασμένη χρήση διαφορετικών ειδών χρωματογραφίας είναι δυνατό να απομονωθεί πλήρως μία πρωτεΐνη. Στην πράξη όμως αυτό δεν είναι πάντοτε εφικτό γιατί συχνά οι πρωτεΐνες δεν

διαχωρίζονται ικανοποιητικά λόγω μη ομοιόμορφης ροής της κινητής φάσης. Τα προβλήματα αυτά μπορούν να ξεπεραστούν με τη χρήση της **υψηλής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης** (high performance liquid chromatography-HPLC) η οποία πλέονεκτεί έναντι των άλλων κυρίως λόγω της χρήσης πολύ μικρών σωματιδίων στατικής φάσης (πυρίτιο και παράγωγά του) και του πλήρους αυτοματισμού της. Γενικά, η HPLC είναι πιο πολύπλοκη αλλά αποδίδει πολύ ακριβέστερους διαχωρισμούς.⁷

Με την τεχνική της **ηλεκτροφόρησης**, οι πρωτεΐνες διαχωρίζονται μετακινούμενες διαμέσου ενός πορώδους υλικού στα άκρα του οποίου έχει εφαρμοστεί ένα ηλεκτρικό πεδίο. Οι πρωτεΐνες κινούνται με διαφορετικές ταχύτητες λόγω των διαφορών στο φορτίο, το σχήμα και το μέγεθός τους. Κατά την **SDS ηλεκτροφόρηση σε πηκτή πολυακρυλαμίδη** (SDS-PAGE)⁸ η παρουσία του δωδεκαυλοθεικού νατρίου (SDS) καθιστά όλες τις πρωτεΐνες αρνητικά φορτισμένες οπότε και ο διαχωρισμός τους γίνεται αποκλειστικά με βάση το μέγεθός τους. Κατά τον **ισοηλεκτρικό εστιασμό**, οι πρωτεΐνες διαχωρίζονται ανάλογα με το ισοηλεκτρικό τους σημείο καθώς μετακινούνται διαμέσου μιας βαθμίδωσης pH και ακινητοποιούνται στο σημείο όπου το φορτίο τους είναι μηδέν. Από το συνδυασμό των ανωτέρω τύπων ηλεκτροφόρησης προκύπτει η **ηλεκτροφόρηση δύο διαστάσεων σε πολυακρυλαμίδιο** (2D-PAGE).⁹ Η τεχνική αυτή επιτρέπει το διαχωρισμό ενός μείγματος πρωτεΐνων με βάση το μοριακό τους βάρος κατά τη μία διάσταση και με βάση το ηλεκτροχημικό τους φορτίο κατά την άλλη διάσταση. Έτσι, κάθε πρωτεΐνη, επειδή χαρακτηρίζεται από το μέγεθος και το φορτίο της, εμφανίζεται ως διακριτή κηλίδα πάνω στην πηκτή πολυακρυλαμίδη. Οι κηλίδες αυτές, μπορούν να ποσοτικοποιούνται με φασματοσκοπικές τεχνικές. Γίνεται δηλαδή καταγραφή της θέσης και της έντασης του χρώματος της κάθε κηλίδας στην πλάκα, με τη βοήθεια οργάνων και λογισμικού ανάλυσης εικόνας. Δείγματα πρωτεΐνων που προέρχονται από διαφορετικούς ιστούς παρουσιάζουν διαφορετικό πρότυπο κηλίδων. Κατ' επέκταση, η συγκριτική μελέτη των προτύπων ηλεκτροφόρησης δύο διαστάσεων οδηγεί στον εντοπισμό πρωτεΐνων που χαρακτηρίζουν ένα τύπο ιστού ή ακόμη και πρωτεΐνων που εκφράζονται εξαιτίας μιας παθολογικής κατάστασης.

Η υψηλή αναλυτική ικανότητα της ηλεκτροφόρησης δύο διαστάσεων την καθιστά ιδανική για το διαχωρισμό ιδιαίτερα σύνθετων πρωτεΐνων μιγ-

μάτων. Παρόλα αυτά όμως παρουσιάζει και κάποιες τεχνικές δυσκολίες διότι αδυνατεί να διακρίνει πρωτεΐνες πολύ μεγάλου ή πολύ μικρού μοριακού βάρους, πολύ όξινες ή πολύ αλκαλικές αλλά και τις μεμβρανικές πρωτεΐνες.

ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ

Η ταυτοποίηση μιας από τις διαχωρισμένες με ηλεκτροφόρηση πρωτεΐνης μπορεί να γίνει με τη χρήση ειδικού για την εκάστοτε πρωτεΐνη αντισώματος το οποίο είναι συζευγμένο με φαρδιενεργό ισότοπο ή με ανιχνεύσιμο ένζυμο ή με κάποια φθορίζουσα χρωστική σε φύλλο νιτροκυτταρίνης (**Western blotting**).

Για να βρεθεί η αλληλουχία των αμινοξέων μιας πρωτεΐνης γίνεται αρχικά διάσπαση των πιθανών δισουλφιδικών δεσμών με οξείδωση της πρωτεΐνης με υπερομηρυγκικό οξύ ή με αναγωγή με διθειοθερείτόλη και στη συνέχεια επώαση με ιωδοξικό ή ακρυλονιτριλίο. Στη συνέχεια η πολυπεπτιδική αλυσίδα διασπάται με τη χρήση ενζύμων σε μικρότερα πεπτίδια τα οποία και διαχωρίζονται με χρωματογραφία ή ηλεκτροφόρηση. Ανάλογα με τα ένζυμα που χρησιμοποιήθηκαν παραγέται ένα χαρακτηριστικό για κάθε πρωτεΐνη αποτύπωμα. Σε κάθε πεπτίδιο γίνεται ανάλυση της αλληλουχίας με τη μέθοδο της **αποδόμησης κατά Edman**¹⁰ σε αυτόματους αναλυτές αμινοξέων. Τελικά, η πλήρης αλληλουχίση της πρωτεΐνης επιτυγχάνεται με σύγκριση των κοινών αλληλουχιών αμινοξέων που βρέθηκαν στα διαφορετικά πεπτίδια της.

Με την τεχνική της **φασματομετρίας μάζας** προσδιορίζεται με μεγάλη ακρίβεια η μάζα μιας πρωτεΐνης και στη συνέχεια ακολουθεί σύγκριση της μάζας αυτής με τις μάζες γνωστών πρωτεΐνων που βρίσκονται καταγεγραμμένες σε βάσεις δεδομένων.¹¹ Στο φασματόμετρο μάζών, τα μόρια της υπό ανάλυση ουσίας μετατρέπονται σε ιόντα στην αέρια φάση κάτω από συνθήκες υψηλού κενού και ειδικές φυσικοχημικές τεχνικές. Τα ιόντα αυτά με τη βοήθεια ηλεκτρικών πεδίων ευθυγραμμίζονται σε λεπτή δέσμη. Η δέσμη διέρχεται μέσω ηλεκτρικού ή μαγνητικού πεδίου, οπότε το κάθε ιόν, ανάλογα με το λόγο μάζα/ηλεκτρικό φορτίο (m/z) που παρουσιάζει αποκλίνει από την αρχική κατεύθυνση. Με κατάλληλο ανιχνευτή μπορεί να μετρηθεί το ηλεκτρικό φεύγμα που παρέχουν τα ιόντα με διαφορετικό λόγο m/z . Το διάγραμμα που δείχνει την ένταση του φεύγματος ως συνάρτηση του λόγου m/z ονομάζεται φάσμα μάζών της ουσίας και η αναλυτική τεχνική με την οποία γίνεται η ταυτοποίηση

της αρχικής ουσίας από τις πληροφορίες που παρέχει το φάσμα μάζών της ονομάζεται φασματομετρία μάζών (mass spectrometry, MS).

Τα φασματόμετρα μάζών αποτελούνται από: α) ένα σύστημα εισαγωγής του δείγματος, β) από την πηγή των ιόντων όπου και δημιουργούνται τα ιόντα της υπό εξέταση ουσίας, γ) από τον αναλυτή μάζών, ο οποίος διαχωρίζει τα ιόντα που παράγονται στην πηγή ιόντων στο χώρο και το χρόνο ανάλογα με το λόγο m/z και δ) από τον ανιχνευτή.

Οι μέθοδοι ιονισμού του δείγματος περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων το χημικό ιονισμό (chemical ionization), τον ιονισμό με ηλεκτροψεκασμό (electrospray ionization), το βομβαρδισμό με ταχέα άτομα (fast-atom bombardment-FAB), τον ιονισμό με ηλεκτρικό πεδίο (field ionization), τον ιονισμό με λέιζερ (laser ionization), τον **ιονισμό εκρόφησης με λέιζερ παρουσία υποβοηθητικής ουσίας (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation-MALDI)**, το θερμικό ιονισμό (thermal ionization) και το δευτερογενή ιονισμό (secondary ionization). Παράλληλα, οι αναλυτές μάζών περιλαμβάνουν τους τύπους: μετασχηματισμού Fourier (Fourier-transform MS), παγίδας ιόντων (ion-trap MS), μαγνητικού τομέα (magnetic-sector MS), τετραπολικού MS (quadrupole MS) και τον **αναλυτή χρόνου πτήσης (time-of-flight TOF MS)**. Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος τύπος φασματόμετρου μάζας για την ανάλυση πρωτεϊνών είναι ο **MALDI-TOF**.¹²

Ο καθορισμός της τρισδιάστατης δομής των πρωτεϊνών πραγματοποιείται με την **κρυσταλλογραφία ακτινών X**.¹³ Οι πρωτεΐνες απομονώνονται, καθαρίζονται και στη συνέχεια κρυσταλλώνονται. Κατόπιν, οι κρυσταλλοί αναλύονται με ακτίνες X και το κρυσταλλογράφημα που προκύπτει παρέχει δομικές πληροφορίες ανάλογα με τον τρόπο σκέδασης των ακτινών X από τα άτομα που αποτελούν την υπό εξέταση πρωτεΐνη.

ΜΙΚΡΟΣΥΣΤΟΙΧΙΕΣ (MICROARRAYS)

Προσφάτως έχουν αρχίσει να αναπτύσσονται συστήματα που περιλαμβάνουν chips πρωτεϊνών, μικροσκοπικά δηλαδή πλακίδια με ακινητοποιημένα αντισώματα ικανά να “αιχμαλωτίσουν” εκλεκτικά κάτω από ορισμένες συνθήκες, πρωτεΐνες ενός βιολογικού δείγματος. Όπως και τα chips DNA, οι μικροσυστοιχίες αυτές είναι ικανές να αναλύουν χιλιάδες δείγματα ταυτόχρονα. Η συγκεκριμένη τεχνολογία έχει ήδη αρχίσει να εφαρμόζεται¹⁴ και είναι πολλά υποσχόμενη όσον αφορά την ταυτοποίηση διαγνωστικών δεικτών και θεραπευτικών

στόχων αλλά και την κατανόηση της παθογένειας των ασθενειών.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Η πρωτεωμική παρέχει σήμερα τη δυνατότητα ανακάλυψης νέων πρωτεΐνικών δεικτών για διαγνωστικούς σκοπούς καθώς και πρωτεΐνών οι οποίες θα αποτελέσουν στόχο για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Οι πρωτεΐνικοι δείκτες είναι πρωτεΐνες οι οποίες εμφανίζονται ή εξαφανίζονται κατά την πορεία μιας ασθενειας και εκτός από τη διάγνωση είναι χρήσιμοι στην πρόγνωση αλλά και στο σχεδιασμό της βέλτιστης θεραπευτικής αγωγής για διάφορα υποσύνολα ασθενών.

Ιδιαίτερα σημαντική αναμένεται να είναι η συμβολή της πρωτεωμικής στην έρευνα του καρκίνου τα επόμενα χρόνια.¹⁵ Για τον καρκίνο του παγκρέατος βρέθηκε ότι η υπερπαραγωγή της S100P, ενός μέλους της οικογένειας πρωτεΐνών S100 που δεσμεύουν ασβέστιο, οδηγεί σε μεταβολές στην έκφραση κυτταροσκελετικών πρωτεΐνών (cytokeratins 8, 18, 19) και σε αύξηση και άλλων καρκινικών δεικτών όπως η κατεψίνη D και η S100A6 οι οποίοι έχουν συσχετιστεί με τη μεταστατική δραστηριότητα των καρκινικών κυττάρων του παγκρέατος.¹⁶

Η χρησιμότητα της S100A6 ως καρκινικού δείκτη επιβεβαιώθηκε με ηλεκτροφορητικές και φασματομετρικές τεχνικές και για τον καρκίνο του θυρεοειδούς.¹⁷ Παράλληλα, στην ίδια μελέτη, εντοπίστηκαν έξι ακόμη νέοι πιθανοί δείκτες για τη συγκεκριμένη νόσο (moesin, HSP70, peroxiredoxin 2, protein phosphatase 2, selenium binding protein 1, vitamin D binding protein).

Το 2002 δημοσιεύτηκε μία μελέτη που βασίζεται στη χρήση ενός αλγορίθμου ο οποίος προκύπτει από τη σύγκριση πολλών πρωτεωμικών προφίλ και που βοηθάει στη διάγνωση του καρκίνου των ωοθηκών.¹⁸ Την ίδια χρονιά επιβεβαιώθηκε πειραματικά η δυνατότητα χρησιμοποίησης των πρωτεωμικών προτύπων του ορού στη διάγνωση του καρκίνου του μαστού¹⁹ και του προστάτη.²⁰ Ειδικότερα, ο συνδυασμός τριών βιολογικών δεικτών (BC1, BC2, BC3) επέτρεψε τη σταδιοποίηση ασθενών με καρκίνο του μαστού και τη διάκριση τους από υγιείς γυναίκες, ενώ η συγκριτική ανάλυση συγκεκριμένων προτύπων που περιλαμβάνονται στο πρωτεωμικό αποτύπωμα του ορού οδήγησε στη διάκριση ασθενών με καρκίνο του προστάτη από ασθενείς με καλοήθεις νόσους.

Ένα επιπλέον μοντέλο σταδιοποίησης και πρόγνωσης –το οποίο αφορά τους μη μικροκυττα-

ρικούς καρκίνους του πνεύμονα²¹– αναπτύχθηκε με την εφαρμογή πρωτεωμικής ανάλυσης και είναι σε θέση να σταδιοποιήσει με μεγάλη ακρίβεια την κακοήθεια, να διακρίνει το πρωτοπαθές καρκίνωμα από τη μετάσταση από άλλο όργανο στον πνεύμονα και να κατηγοριοποιήσει τους ασθενείς με βάση την καλή ή μη πρόγνωση του κάθε περιστατικού ξεχωριστά.

Μέσω της πρωτεωμικής αναζητούνται σήμερα αξιόπιστοι μοριακοί δείκτες στον ορό και τα ούρα για τη διάγνωση της αντίδρασης μοσχεύματος κατά ξενιστή (graft versus host disease-GVHD),²² ενώ ανακοινώθηκε η ανεύρεση πέντε βιολογικών δεικτών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (Phosphorylated osteopontin C-terminal fragment, Ubiquitin, C4a des-Arg, C3a des-Arg, β2-Microglobulin) οι οποίοι αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες εξέλιξης της ήπιας γνωστικής έκπτωσης σε νόσο του Alzheimer.²³

Ένα ακόμη γνωστικό πεδίο στο οποίο φαίνεται ότι η πρωτεωμική θα παίξει σημαντικό ρόλο είναι η κατανόηση της παθογένειας της αθηροαρατωσης.²⁴ Ο σχηματισμός της αθηροαρατικής πλάκας είναι το αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεων μεταξύ λιποπρωτεΐνων του πλάσματος, κυτταρικών στοιχείων (μονοκυττάρων, μακροφάγων, λεμφοκυττάρων, ενδοθηλιακών κυττάρων και κυττάρων των λείων μυϊκών ινών) και μορίων της εξωκυτταρικής ουσίας του τοιχώματος των αρτηριών. Γίνεται επομένως κατανοητό ότι οι υποψήφιοι δείκτες αθηροαρατωσης είναι πολυάριθμοι. Μεταξύ άλλων μοριακών δεικτών, έχει βρεθεί με τη βοήθεια της πρωτεωμικής ότι χαμηλά επίπεδα της HSP-27 (Heat Shock Protein-27)²⁵ και μειωμένη έκφραση του TLR-2 (Toll-Like Receptor-2)²⁶ συσχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου.

Επιπλέον, η χρήση της πρωτεωμικής ανάλυσης στο αμνιακό υγρό βρίσκεται εφαρμογή στην προγεννητική διάγνωση. Αρκετοί δείκτες είναι αυξημένοι (alpha-1-microglobulin, collagen alpha 1 (I) chain, collagen alpha 1 (III) chain, collagen alpha 1 (V) chain d, basement membrane-specific heparin sulfate proteoglycan core protein) και ένας είναι μειωμένος (IBP-1) στο αμνιακό υγρό κυήσεων εμβρύων με σύνδρομο Down.²⁷ Τέσσερις δείκτες (defensin-1, defensin-2, calgranulin-C, calgranulin-A) συσχετίστηκαν με επιπλοκες της κύνησης²⁸, ενώ σε κυήσεις εμβρύων με σύνδρομο Turner παρατηρήθηκε αύξηση συγκεκριμένων δεικτών (serotransferin, lumican, plasma retinol-binding protein, apolipoprotein A-I) και μείωση άλλων (kininogen, prothrombin, apoli-

poprotein A-IV) στο αμνιακό υγρό.²⁹

Νέες δημοσιεύσεις εξάλλου, καταδεικνύουν ότι οι πιο σύγχρονες τεχνικές πρωτεωματικής ανάλυσης βρίσκουν εφαρμογή σε ολοένα και περισσότερους τομείς της έρευνας. Με ειδικές μικροσυστοιχίες προσδιορίστηκε ο ρόλος του ογκοκαταστατικού DEC 1 (Deleted in Esophageal Cancer 1) στον καρκίνο του οισοφάγου¹⁴ και των μεταλλοπρωτεασών της εξωκυττάριας ουσίας επί καρκίνου του στομάχου.³⁰ Προσφάτως επίσης, μελέτες με MALDI-TOF αποκάλυψαν την υπερέκφραση της HSP-27 σε προεκλαμφικούς πλακούντες³¹ και τη συσχέτιση ορισμένων πρωτεΐνων των οποίων η έκφραση ελέγχεται από τα οιστρογόνα (όπως η Heat Shock α-Α-crystallin) με εκφυλιστικές νόσους του οφθαλμού.³²

Πέρα από την ανεύρεση πρωτεΐνικών δεικτών, η πρωτεωματική μπορεί να συμβάλει καθοριστικά και στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων, τη μελέτη της φυσιολογίας των μικροοργανισμών και τη μελέτη της αλληλεπίδρασης μικροοργανισμού-ξενιστή. Ως λοιμωξιωματική άλλωστε έχει οριστεί η γονιδιωματική και πρωτεωματική ανάλυση της λοιμωξης, ενώ ως λοιμωξιώματα θεωρείται το σύνολο των φαινοτυπικών μεταβολών του μικροβίου και του ξενιστή κατά τη διάρκεια μιας λοιμωξης. Οι εφαρμογές της πρωτεωματικής στις λοιμώξεις αφορούν την ανάπτυξη νέων εμβολίων, το σχεδιασμό στρατηγικών για την ανακάλυψη καινούργιων φαρμάκων με αντιμικροβιακή δράση και τον προσδιορισμό νέων αντιγόνων που θα χαρακτηρίζουν ορισμένα παθογόνα στελέχη.

Με τη χρήση μικροσυστοιχιών αναλύθηκε η ανοσολογική απάντηση ανθρώπων σε λοιμώξη από *Burholderia pseudomallei*³³ καθώς και το πρωτεϊνικό του ιού του Δάγγειου πυρετού³⁴ με απότελος στόχο τη δημιουργία κατάλληλων εμβολίων, ενώ με τη MALDI-TOF κατέστη δυνατή η ανεύρεση ειδικών πρωτεΐνικών δεικτών για την *Escherichia coli* O157:H7.³⁵

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ανάπτυξη της πρωτεωματικής είναι εξαιρετικά ενδιαφέρουσα όσον αφορά τον έλεγχο και την κατανόηση των παθολογικών διαδικασιών σε μιοριακό επίπεδο. Οι πληροφορίες που προκύπτουν από την πρωτεωματική είναι συμπληρωματικές αυτών που παρέχονται από τη μελέτη του γονιδιώματος. Γίνεται επομένως σαφές ότι ο συνδυασμός πρωτεωματικής και γενωματικής θα παίξει στο μέλλον κυρίαρχο ρόλο στη βιοϊατρική έρευνα και θα έχει σημαντική

επίδραση στην ανάπτυξη νέων διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων.

ABSTRACT

Meletis G, Vavatsi-Christaki N. Methodologies and clinical applications of proteomics. Hell Iatr 2011, 77: 51-56.

After genomics, proteomics is considered the next step in the study of biological systems and living organisms. A number of techniques are applied to date for the characterization and analysis of proteins, studying for new biomarkers to diagnose or prevent disease. The combination of proteomics and genomics will offer new knowledge which will influence medical research for the years to come.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- May C, Brosseron F, Chartowski P, et al. Instruments and methods in proteomics. Methods Mol Biol 2011, 696: 3-26.
- Graham C, McMullan G, Graham RL. Proteomics in the microbial sciences. Bioeng Bugs 2011, 2: 17-30.
- Irvine GB. Determination of molecular size by size-exclusion chromatography (gel filtration). Curr Protoc Cell Biol 2001, 5: 5.
- Jungbauer A, Hahn R. Ion-exchange chromatography. Methods Enzymol 2009, 463: 349-71.
- Batista-Viera F, Janson JC, Carlsson J. Affinity chromatography. Methods Biochem Anal 2011, 54: 221-58.
- Murphy PJ, Stone OJ, Anderson ME. Automated hydrophobic interaction chromatography column selection for use in protein purification. J Vis Exp 2011, 55: 3060.
- Carr PW, Stoll DR, Wang X. Perspectives on recent advances in the speed of high-performance liquid chromatography. Anal Chem 2011, 83: 1890-900.
- Suhail SM, Woo KT, Tan HK, Wong KS. Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) of urinary protein in acute kidney injury. Saudi J Kidney Dis Transpl 2011, 22: 739-45.
- Friedman DB, Hoving S, Westermeier R. Isoelectric focusing and two-dimensional gel electrophoresis. Methods Enzymol 2009, 463: 515-40.
- Zachara NE, Gooley A. Identification of glycosylation sites in mucin peptides by edman degradation. Methods Mol Biol 2000, 125: 121-8.
- Walther TC, Mann M. Mass spectrometry-based proteomics in cell biology. J Cell Biol 2010, 190: 491-500.
- Lee SS, Lim J, Tan S, et al. Accurate MALDI-TOF/TOF sequencing of one-bead-one-compound peptide libraries with application to the identification of multiligand protein affinity agents using in situ click chemistry screening. Anal Chem 2010, 82: 672-9.
- Chrysina ED, Chajistamatiou A, Chegkazi M. From structure -based to knowledge- based drug design through

- x-ray protein crystallography: sketching glycogen phosphorylase binding sites. *Curr Med Chem* 2011, 18: 2620-9.
14. Wong VC, Ko JM, Qi RZ, et al. Abrogated expression of DEC1 during oesophageal squamous cell carcinoma progression is age- and family history-related and significantly associated with lymph node metastasis. *Br J Cancer* 2011, 104: 841-9.
 15. Wouters BG. Proteomics: methodologies and applications in oncology. *Sem Radiat Oncol* 2008, 18: 115-25.
 16. Whiteman HJ, Weeks ME, Dowen SE, et al. The role of S100P in the invasion of pancreatic cancer cells is mediated through cytoskeletal changes and regulation of cathepsin D. *Cancer Res* 2007, 67: 8633-42.
 17. Brown LM, Helmke SM, Hunsucker SW, et al. Quantitative and qualitative differences in protein expression between papillary thyroid carcinoma and normal thyroid tissue. *Mol Carcinog* 2006, 45: 613-26.
 18. Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002, 359: 572-7.
 19. Li J, Zhang Z, Rosenzweig J, Wang YY, Chan DW. Proteomics and bioinformatics approaches for identification of serum biomarkers to detect breast cancer. *Clin Chem* 2002, 48: 1296-304.
 20. Adam BL, Qu Y, Davis JW, et al. Serum protein fingerprinting coupled with a pattern-matching algorithm distinguishes prostate cancer from benign prostate hyperplasia and healthy men. *Cancer Res* 2002, 62: 3609-14.
 21. Yanagisawa K, Shyr Y, Xu BJ, et al. Proteomic patterns of tumour subsets in non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2003, 362: 433-9.
 22. Paczesny S, Levine JE, Braun TM, Ferrara JL. Plasma biomarkers in graft-versus-host disease: a new era? *Biol Blood Marrow Transplant* 2008, 15(1 Suppl): 33-8.
 23. Simonsen AH, McGuire J, Hansson O, et al. Novel panel of cerebrospinal fluid biomarkers for the prediction of progression to Alzheimer dementia in patients with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007, 64: 366-70.
 24. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Vivanco F, Michel JB, Meilhac O, Egido J. Biology of atherosclerotic plaques: what we are learning from proteomic analysis. *Cardiovasc Res* 2006, 72: 18-29.
 25. Vivanco F, Martín-Ventura JL, Duran MC, et al. Quest for novel cardiovascular biomarkers by proteomic analysis. *J Proteome Res* 2005, 4: 1181-91.
 26. Madan M, Amar S. Toll-like receptor-2 mediates diet and/or pathogen associated atherosclerosis: proteomic findings. *PLoS ONE* 2008, 3: e3204.
 27. Tsangaris GT, Karamessinis P, Kolialexi A, et al. Proteomic analysis of amniotic fluid in pregnancies with Down syndrome. *Proteomics* 2006, 6: 4410-9.
 28. Kolialexi A, Anagnostopoulos AK, Mavrou A, Tsangaris GT. Application of proteomics for diagnosis of fetal aneuploidies and pregnancy complications. *J Proteomics* 2009, 72: 731-9.
 29. Mavrou A, Anagnostopoulos AK, Kolialexi A, et al. Proteomic analysis of amniotic fluid in pregnancies with Turner syndrome fetuses. *J Proteome Res* 2008, 7: 1862-6.
 30. Puig-Costa M, Oliveras-Ferraro C, Flaquer S, et al. An antibody microarray-based technology to rapidly define matrix metalloproteinase (MMP) signatures in patients undergoing resection for primary gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 2011, 104: 106-9.
 31. Shin JK, Baek JC, Kang MY, et al. Proteomic analysis reveals an elevated expression of Heat Shock Protein 27 in preeclamptic placentas. *Gynecol Obstet Invest* 2011, 71: 151-7.
 32. D'Anna C, Cascio C, Cigna D, et al. A retinal proteomics-based study identifies αA-crystallin as a sex steroid-regulated protein. *Proteomics* 2011, 11: 986-90.
 33. Suwannasaen D, Mahawantung J, Chaowagul W, et al. Human Immune Responses to Burkholderia pseudomallei Characterized by Protein Microarray Analysis. *J Infect Dis* 2011, 203: 1002-11.
 34. Fernandez S, Cisney ED, Tikhonov AP, et al. Antibody Recognition of the Dengue Virus Proteome and Implications for Development of Vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2011, 18: 523-32.
 35. Fagerquist CK, Garbus BR, Miller WG, et al. Rapid identification of protein biomarkers of Escherichia coli O157:H7 by matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight-time-of-flight mass spectrometry and top-down proteomics. *Anal Chem* 2010, 82: 2717-25.

Αλληλογραφία:

Γ. Μελέτης
Εργ. Βιολογικής Χημείας
Ιατρική Σχολή ΑΠΘ
541 24 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

G. Meletis
Lab. of Biological Chemistry, Medical School,
Aristotle University
451 24 Thessaloniki
Greece

Προγνωστικοί παράγοντες για την ανάπτυξη χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας

Λ. Σιχλετίδης, Δ. Σπυράτος, Α. Τσιότσιος, Μ. Χάιδιτς,
Ι. Γκανίδης, Δ. Χλωρός

Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ, Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων από το Περιβάλλον,
Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή Θεσσαλονίκης

Περιληψη. Η ατμοσφαιρική ρύπανση έχει σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εισαγωγών στο νοσοκομείο λόγω παρόδυνσης της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Εντούτοις δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες φάλαγγας σχετικά με το αν η ατμοσφαιρική ρύπανση σχετίζεται με την ανάπτυξη ΧΑΠ. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει το αν η ατμοσφαιρική ρύπανση αποτελεί δυνητικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΑΠ. Πρόκειται για προοπτική μελέτη φάλαγγας (παρακολούθηση: $11,3 \pm 2,9$ έτη) η οποία διεξήχθη σε δύο γεωγραφικές περιοχές, στην Εορδαία όπου η συγκέντρωση των μικροσωματιδίων PM10 ήταν πάνω από τα επιτρεπόμενα δριμία και σε ορεινή περιοχή του νομού Γρεβενών με αμελητέα ατμοσφαιρική ρύπανση. Οι συμμετέχοντες ήταν ≥ 30 ετών κατά την αρχική εκτίμηση. Όλοι συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο του MRC για τα αναπνευστικά νοσήματα, υποβλήθηκαν σε σπιρομέτρηση και πρόσθια ρινομανομέτρηση και κατά τις δύο χρονικές περιόδους εκτίμησης (1994-5 και 2006-7). Αρχικά εξετάστηκαν 3.046 άτομα (μέσης ηλικίας: $56,5 \pm 13,8$ έτη). Αφού αποκλείστηκαν οι ασθενείς που παρουσίαζαν ΧΑΠ κατά την πρώτη επίσκεψη, επανεξετάστηκαν τελικά 872 άτομα (μέσης ηλικίας: $67,7 \pm 11$) από τους οποίους οι 168 είχαν αναπτύξει τη νόσο (Γρεβενά: 24,3% και Εορδαία: 18,5%). Η μονο-

παραγοντική ανάλυση έδειξε ότι ο τόπος κατοικίας δεν ήταν προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξη ΧΑΠ ενώ ο ρυθμός έκπτωσης των σπιρομετρικών παραμέτρων δε διέφερε μετά από προσαρμογή όσον αφορά στην ηλικία και τις καπνισματικές συνήθειες. Η πολυταραγοντική ανάλυση έδειξε ότι ο λόγος $FEV_1/FVC\%$ (OR: 0,74, 95% CI: 0,679-0,807 για κάθε 10% pred.) και η FEF_{25-75} pred. (OR: 0,71, 95% CI: 0,568-0,895 για κάθε 10% pred.) ήταν οι μόνοι στατιστικά σημαντικοί παράγοντες. Οι ρινικές ροές των κατοίκων των Γρεβενών ήταν υψηλότερες από εκείνες στην Εορδαία (άθροισμα ροών αρχικά: $897 \pm 343,3$ έναντι $672,6 \pm 342,4$ ml/sec, $p < 0,001$, άθροισμα ροών στην επανεκτίμηση: $758,6 \pm 259,7$ έναντι $470,9 \pm 230,8$ ml/sec, $p < 0,001$). Στο σύνολο του δείγματος της μελέτης, τα άτομα με σοβαρού βαθμού ρινική απόφραξη παρουσίαζαν ταχύτερο ρυθμό έκπτωσης του FEV_1 ($-6,5$ ml/έτος έναντι $-3,3$ ml/έτος, $p = 0,018$). Συμπεραίνεται ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση σχετίστηκε με την παρουσία ρινικής απόφραξης αλλά όχι με την ανάπτυξη ΧΑΠ. Ο λόγος FEV_1/FVC και η FEF_{25-75} αποδείχτηκαν προγνωστικοί παράγοντες για την ανάπτυξη της νόσου ενώ τα άτομα με σημαντικού βαθμού ρινική απόφραξη παρουσίαζαν ταχύτερη έκπτωση του FEV_1 .

Ελληνη Ιατρ 2011, 77: 57 - 64.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας καθώς πρόκειται για μία από τις βασικότερες αιτίες νο-

σηρότητας και θνητιμότητας παγκοσμίως. Υπολογίζεται ότι η ΧΑΠ από 6^η αιτία θανάτου παγκοσμίως το 1990 θα φθάσει στην τρίτη θέση το 2020, κυρίως ως αποτέλεσμα της επιμήκυνσης του προσ-

δόκιμου επιβίωσης¹. Το áμεσο αλλά και το éμπειρο οικονομικό κόστος της ΧΑΠ για το ασφαλιστικό σύστημα και την κοινωνία γενικότερα είναι ιδιαίτερα μεγάλο^{2,3}.

Η εξελικτική φύση της νόσου έχει ως αποτέλεσμα οι ασθενείς να αναζητούν ιατρική βοήθεια όταν έχει ήδη επηρεαστεί σημαντικά η αναπνευστική τους λειτουργία⁴ ενώ άλλοι με επιβεβαιωμένη ΧΑΠ υποεκτιμούν την επίδρασή της στην εκτέλεση των απλών καθημερινών δραστηριοτήτων⁵. Συνήθη προβλήματα στην καθημερινή κλινική πράξη είναι: ότι σε υψηλό ποσοστό ασθενών δεν τίθεται η διάγνωση^{6,7}, ή γίνεται λανθασμένη διάγνωση⁸. Επίσης διαγνωστικά προβλήματα προκαλεί ο διαφορετικός επιπολασμός της νόσου ανάλογα με τα οριζόμενα ως παθολογικά σπιρομετρικά κριτήρια, την ηλικιακή ομάδα και τη γεωγραφική θέση^{9,10}. Σε πρόσφατη πολυκεντρική, παγκόσμιας κλίμακας μελέτη υπολογίστηκε ότι ο επιπολασμός της ΧΑΠ σταδίου II-IV κατά GOLD σε άτομα άνω των 40 ετών ήταν $10,1 \pm 4,8\%$ ¹¹.

Η αναγνώριση προγνωστικών παραγόντων για την ανάπτυξη της νόσου θεωρείται σημαντικό βήμα προς την εφαρμογή προληπτικών μέτρων και θεραπειών. Το κάπτισμα θεωρείται ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου. Πολλές μακροχρόνιες μελέτες έχουν αποδείξει τόσο τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ σε καπνιστές συγκριτικά με μη καπνιστές σύσσο και την επιβράδυνση του ρυθμού έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας μετά από διακοπή του τσιγάρου^{12,13}.

Εντούτοις, δεν είναι μεγάλος ο αριθμός των μελετών φάλαγγας (cohort studies) στις οποίες, σε βάθος χρόνου, να έχουν διερευνηθεί ενδεχόμενοι προ-

γνωστικοί παράγοντες ανάπτυξης ΧΑΠ. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εντόπιση παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη ΧΑΠ, σε δείγματα γενικών πληθυσμών με φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία αλλά διαφορετική έκθεση σε ατμοσφαιρική ρύπανση, που παρακολουθήθηκαν για $11,3 \pm 2,9$ έτη.

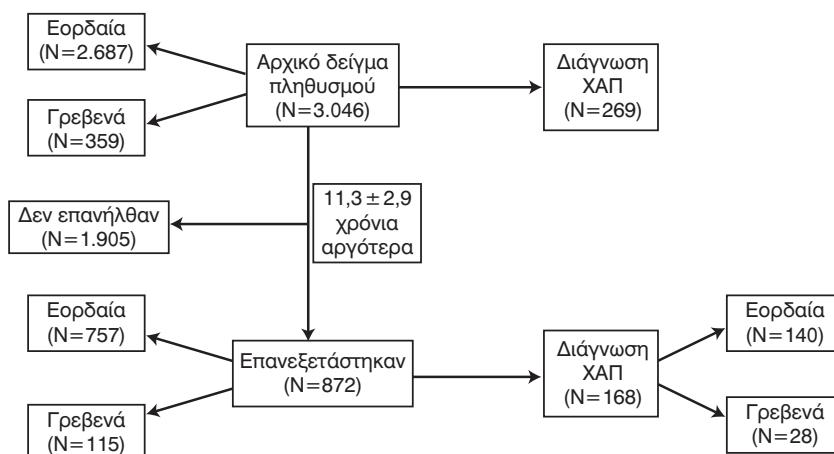
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Σχεδιασμός

Πρόκειται για μία διαχρονική μελέτη φάλαγγας (cohort study) σε δείγμα γενικού πληθυσμού. Στην πρώτη φάση της έρευνας (χρονική περίοδος 1994-5) μελετήθηκαν συνολικά 3.046 άτομα ηλικίας άνω των 30 ετών (Εικ. 1). Οι συμμετέχοντες ήταν μόνιμοι κάποιοι των πόλεων Κοζάνης και Πτολεμαΐδας, χωριών του λεκανοπεδίου της Εορδαίας (από βορρά προς νότο: Φιλώτας, Πεντάβουνος, Αγ. Χριστόφορος, Κόμανος, Μαυροπηγή, Ποντοκώμη, Ακρινή, Κλείτος, Αγ. Δημήτριος, Ρυάκιο, Πολύμιλος, Καπνοχώριο, Κοιλάς, Δρέπανο, Πετρανά και Κάτω Κώμη) καθώς και δύο χωριών της ορεινής περιοχής Γρεβενών (Σπήλαιο και Κρηπουριό).

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν: α) τεκμηριωμένη ιατρικά και καταγεγραμμένη στο βιβλιάριο υγείας διάγνωση αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (π.χ. áσθμα, ΧΑΠ, βρογχεκτασίες), β) ιστορικό άλλου πνευμονικού νοσήματος (π.χ. φυματίωση, διάμεσες πνευμονοπάθειες, καρκίνος πνεύμονα) ή χειρουργική επέμβαση θώρακα, γ) συμπτώματα ενδεικτικά μη ελεγχόμενης καρδιακής νόσου (π.χ. ασταθής στημάχη, επιδείνωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, αρρύθμιση αρρητοριακή υπέρταση) και δ) αδυναμία συνεργασίας για τη διενέργεια τεχνικά αποδεκτής σπιρομετρησης ή ρινομανομέτρησης.

Από τον αρχικό πληθυσμό και αφού αποκλείστηκαν τα άτομα που είχε διαπιστωθεί ότι έπασχαν από ΧΑΠ κατά την πρώτη εξέταση, οι υπόλοιποι προσκλήθηκαν για επανεξέταση (χρονική περίοδος 2006-7) μέσω του τοπικού υγειονομικού δικτύου (γενικοί ιατροί και πνευμονολόγοι). Από τους προσκληθέντες απούσιασαν από τη δεύτερη φάση της μελέτης: οι θανόντες, όσοι δεν προσήλθαν παρά την προσκληση των Αρχών και όσοι μετοίκησαν.



Εικ. 1. Διάγραμμα ροής της μελέτης.

Ιατρικό ιστορικό και έλεγχος αναπνευστικής λειτουργίας

Οι παρακάτω διαδικασίες (ερωτηματολόγιο, μετρήσεις αναπνευστικής λειτουργίας) πραγματοποιήθηκαν αρχικά το 1994-5 και επαναλήφθηκαν στην ίδια ομάδα το 2006-7. Συμπληρώθηκε ειδικό ερωτηματολόγιο της Επιτροπής για την Περιβάλλοντική και Επαγγελματική Υγειεύ του Βρετανικού Συμβουλίου Ιατρικών Ερευνών (Medical Research Council – MRC 1985). Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου γινόταν με τη βοήθεια Ιατρού Πνευμονολόγου. Τα δεδομένα που συλλέγονταν αφορούσαν: α) την τρέχουσα εργασία καθώς και προηγούμενες επαγγελματικές ενασχολήσεις, β) αναπνευστικά συμπτώματα (π.χ. βήχας, απόχρεψη, δύσπνοια, συρίττουσα αναπνοή), γ) ιστορικό πρόσφατων και παλαιότερων καρδιοαναπνευστικών νοσημάτων, δ) συμπτωματολογία ανώτερου αναπνευστικού και ε) τις καπνισματικές συνήθειες των συμμετεχόντων.

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε σπιρομέτρηση με ξηρό σπιρόμετρο τύπου Vitalograph Ltd, Buckingham, England, σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής και Ευρωπαϊκής Εταιρείας Θώρακος (American Thoracic Society / European Respiratory Society criteria)¹⁴. Ο εξεταζόμενος σε όρθια θέση εκτελούσε δυναμική εκπνευστική προσπάθεια, 15-30 λεπτά μετά από χορήγηση 400 μg σαλβουταμόλης μέσω συσκευής εισπνοών σταθερής δόσης. Εκτελούνταν τουλάχιστον τρεις προσπάθειες και επιλεγόταν η καλλίτερη, με την προϋπόθεση ότι οι ενδεξεις των δύο καλλίτερων δε διέφεραν μεταξύ τους περισσότερο από 5% ή 100 ml. Καταγράφονταν η δυναμική ζωτική χωρητικότητα (Forced Vital Capacity, FVC) και ο δυναμικός εκπνεούμενος όγκος αέρα στο 1^o δευτερόλεπτο (Forced expiratory Volume in one second, FEV₁) μετά βρογχοδιαστολή. Στη συνέχεια υπολογίζοταν ο λόγος FEV₁/FVC % και η δυναμική εκπνευστική ροή μεταξύ 25 και 75% της FVC (Forced Expiratory Flow 25-75% FVC, FEF₂₅₋₇₅). Χρησιμοποιήθηκαν οι προβλεπόμενες τιμές της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας¹⁵.

Με τη μέθοδο της πρόσθιας ρινομανιέτρησης προσδιορίστηκαν οι ρινικές ροές (έμφεσος δείκτης των ρινικών αντιστάσεων) με τη χοήση του οργάνου Rhinotest mP 500. Ο εξεταζόμενος βρισκόταν σε καθιστή θέση και ανέπνευ μέσα σε προσωπίδα μόνο με τον ένα ρώθωνα. Στον άλλο τοποθετούνταν ενδορρινικός σπόργος με καθητήρα ο οποίος μετέφερε τις μεταβολές της πίεσης στον ηλεκτρονικό καταγραφέα. Οι μετρήσεις γίνονταν σε πίεση 150 Pa και οι ροές μετρούνταν σε ml/sec.

Η πλειονότητα των ατόμων υποβλήθηκε σε οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακα.

Έλεγχος περιβάλλοντος

Μετρούνταν και καταγράφονταν διαχρονικά (2-3 φορές εβδομαδιαίως) οι συγκεντρώσεις των αιωρούμενων σωματιδίων με διάμετρο ≤ 10 μμ (PM₁₀, δυνητικά εισπνεύσιμα) μέσω ενός δικτύου σταθμών μέτρησης που είχαν εγκατασταθεί στο λεκανοπέδιο της Εορδαίας. Οι μετρήσεις PM₁₀ πραγματοποιούνταν την περίοδο 1991-2008 με αναλυτές η λειτουργία των οποίων σημειώνεται στη απορρόφηση ακτινοβολίας β. Το 2009 οι αναλυτές αυτοί αντικαταστάθηκαν με καινούργιους, η λειτουργία των οποίων σημειώνεται στη σκέδαση laser.

Στατιστική ανάλυση

Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν χρησιμοποιώντας μέσες τιμές με τυπικές αποκλίσεις (standard deviation [SD]) και διάμεσες τιμές με εύρη (ελάχιστο, μέγιστο). Αρχικά, στις ποσοτικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία κατά Kolmogorov-Smirnov για να διαπιστωθεί αν τα δεδομένα κατανέμονται κανονικά. Η μη-παραμετρική δοκιμασία κατά Mann-Whitney (Mann-Whitney U test) εφαρμόστηκε για τη σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ των περιοχών. Η ανάλυση συνδιακύμανσης (ANCOVA) χρησιμοποιήθηκε για να συνυπολογιστεί και η επίδραση της ηλικίας και του καπνισματος στην εκτίμηση του υψηλού μεταβολής στις παραμέτρους μεταξύ των περιοχών. Οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν σε συχνότητες και ποσοστά. Η σχέση μεταξύ των ποιοτικών μεταβλητών εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία κατά χ^2 . Η λογαριθμιστική εξάρτηση (logistic regression) χρησιμοποιήθηκε για την εύρεση παραγόντων κινδύνου για ΧΑΠ στη 2^η επίσκεψη. Αρχικά, εφαρμόστηκε μονοπαραγοντική ανάλυση και μετά πολυπαραγοντική με όλες τις σημαντικές μονοπαραγοντικές παραμέτρους ($p < 0,05$). Παρουσιάστηκαν οι λόγοι αναλογιών (odds ratios) μαζί με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% confidence intervals). Σε όλες τις στατιστικές αναλύσεις το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε ως 0,05 και αμφίπλευρο. Οι στατιστικές αναλύσεις εφαρμόστηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS 17.0.

Ορολογία

Ενεργός Καπνιστής: Το άτομο που κάπνισε έστω και ένα τοιγάρο τον τελευταίο μήνα.

Πρόγρη Καπνιστής: Το άτομο που διέκοψε το κάπνισμα του λάχιστον 6 μήνες προ της παρούσας εξέτασης.

Καπνιστές: Το σύνολο των ενεργών και πρόγρη καπνιστών.

Εργαζόμενος στη ΔΕΗ: Το άτομο που εργάστηκε στη ΔΕΗ για πέντε χρόνια τουλάχιστον.

Χρόνια βρογχίτιδα: Η παρουσία χρόνιου βήχα και απόχρεψης τις περισσότερες μέρες της εβδομάδας για τουλάχιστον τρεις μήνες, τα τελευταία δύο χρόνια.

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ): Χαρακτηρίζεται από πτηλίκο FEV₁/FVC % < 70 μετά βρογχοδιαστολή. Ήπια: FEV₁ $\geq 80\%$ pred., μέσια: FEV₁ 50-79% pred., βαριά: FEV₁ 30-49% pred., πολύ βαριά: FEV₁ $< 30\%$ pred.

Ρινίτιδα: Η παρουσία χρόνιας ρινικής συμφόρησης, καταρροής και πταρωμάν επί απουσίας λοιμωξης, τουλάχιστον μία εποχή του έτους.

Σοβαρού βαθμού ρινίτιδα: Όταν το άθροισμα των εισπνευστικών ροών και από τους δύο ρώθωνες είναι ≤ 500 ml/sec.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο σχεδιασμός της μελέτης παρουσιάζεται στην εικόνα 1. Από τον αρχικό πληθυσμό της μελέτης ($N=3.046$, μέση ηλικία $\pm SD$: $56,5 \pm 13,8$ έτη) τέθηκε η διάγνωση της ΧΑΠ για πρώτη φορά σε 269 άτομα (8,8%), μεσης ηλικίας $\pm SD$: $65,8 \pm 11,1$ έτη και βαρύτητα κατά GOLD ως εξής: ήπια 101 (37,5%), μέτρια 128 (47,6%), βαριά 35 (13%) και πολύ βαριά 5 (1,9%) άτομα. Μετά από εξαίρεση

Πίνακας 1. Συνοπτικά στοιχεία συγκεντρώσεων PM_{10} $\mu g/m^3$. (Θέση μέτρησης: Οικισμός ΔΕΗ Πτολεμαΐδας)

	1991	2001	2009
Αριθμός μετρήσεων	147	321	224
Μέση ετήσια τιμή ($\mu g/m^3$)	75	49	54
Μέγιστη	180	209	206
Ελάχιστη	26	11	11
Ποσοστό υπερβάσεων ($>50 \mu g/m^3$) ημερήσιων τιμών	78%	39%	42%

των πασχόντων από ΧΑΠ και κατόπιν πρόσκλησης των υπολοίπων ($N=2.777$), προσήλθαν για επανεξέταση 872 άτομα (ποσοστό συμμετοχής: 31,4%). Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των συμμετεχόντων στη μελέτη ήταν $11,3 \pm 2,9$ έτη.

Αναφορικά με τα άριθμα ποιότητας του ατμοσφαιρικού αέρα, για τα PM_{10} ισχύει από 01/01/2005 η οδηγία 2008/50 ΕΕ, σύμφωνα με την οποία η μέση ετήσια επιτρεπόμενη συγκέντρωση είναι $40 \mu g/m^3$, ενώ η μέση ημερήσια συγκέντρωση δεν πρέπει να ξεπερνά τα $50 \mu g/m^3$ περισσότερες από 35 ημέρες το χρόνο. Όπως προκύπτει από τον πίνακα 1, η μέση ετήσια συγκέντρωση καθώς και ο ετήσιος αριθμός ημερήσιων υπερβάσεων των PM_{10} για το λεκενοπέδιο της Εορδαίας ήταν εκτός των επιτρεπόμενων ορίων.

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα ανθρωπομετρικά, σπιρομετρικά και ρινομανομετρικά δεδομένα των ατόμων που εξετάστηκαν και τις δύο χρονικές περιόδους ($N=872$). Η υποομάδα αυτή είχε παρόμοια μέση ηλικία ($56,4 \pm 11,5$ έτη) με το σύνολο των ατόμων που εξετάστηκαν την πρώτη

Πίνακας 2. Ανθρωπομετρικά, σπιρομετρικά και ρινομανομετρικά δεδομένα της φάλαγγας των ατόμων που επανεξέταστηκαν μετά από $11,3 \pm 2,9$ έτη ($N=872$)

Παράμετροι	Αρχική εξέταση	Επανεξέταση
Ηλικία (έτη), Mean (SD)	56,4 (11,5)	67,7 (11,0)
Θήλυ φύλο, n (%)	403 (46,2)	403 (46,2)
Ύψος (cm), Mean (SD)	162,8 (8,7)	162,3 (9,0)
Καπνιστές, n (%)	355 (40,7)	356 (40,8)
Πακέτα-έτη, Median (IQR)	35 (19, 50)	45 (28, 70)
Χρόνια βρογχίτιδα, n (%)	305 (35)	421 (48,3)
Ρινίτιδα, n (%)	275 (31,5)	337 (38,6)
FVC (ml), Mean (SD)	3.479 (995)	2.827 (926)
FVC % pred., Mean (SD)	101,3 (18,1)	90,4 (20,1)
FEV ₁ (ml), Mean (SD)	2.808 (843)	2.308 (794)
FEV ₁ % pred., Mean (SD)	106 (19,8)	101,2 (25,1)
FEF ₂₅₋₇₅ %pred., Mean (SD)	102,6 (37,8)	109,2 (52,1)
FEV ₁ / FVC %, Mean (SD)	80,7 (6,8)	81,7 (9,3)
Άθροισμα ρινικών ροών (ml/sec), Median (IQR)	667,5 (440, 904)	490 (316, 648)
Σοβαρού βαθμού ρινική απόφραξη, n (%)	263 (30,2)	448 (51,4)

Καπνιστές: νυν και πρώην, FEF₂₅₋₇₅: βίαιη εκπνευστική ροή κατά το 25-75% της FVC, IQR: interquartile range, εύρος τιμών στο 25-75% του συνόλου.

φορά ($56,5 \pm 13,8$ έτη). Κατά την επανεξέταση διαπιστώθηκε ότι 168 άτομα ανέπτυξαν χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (αθροιστική επίπτωση: 19,3%), 28 στην περιοχή των Γρεβενών (24,3%) και 140 στην Εορδαία (18,5%) (Εικ. 1).

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται τα ανθρωπομετρικά, σπιρομετρικά και ρινομανομετρικά δεδομένα της υποομάδας που ανέπτυξε ΧΑΠ συγκριτικά με τα υπόλοιπα άτομα ($N=704$). Εβδομήντα έξι ασθενείς

Πίνακας 3. Ανθρωπομετρικά, σπιρομετρικά και ρινομανομετρικά δεδομένα των ατόμων που ανέπτυξαν ΧΑΠ ($N=168$) συγκριτικά με τους υπόλοιπους ($N=704$) κατά την επανεξέταση

Παράμετροι	ΧΑΠ	Χωρίς ΧΑΠ	p-value
Ηλικία (έτη), Mean (SD)	72,0 (9,5)	66,6 (11,1)	<0,001
Θήλυ φύλο, n (%)	48 (28,6)	355 (50,4)	<0,001
Ύψος (cm), Mean (SD)	163,8 (8,9)	161,9 (9,0)	0,014
Καπνιστές, n (%)	99 (58,9)	257 (36,5)	<0,001
Πλακέτα-έτη, Median (IQR)	59,0 (44,0, 81,0)	40,0 (23,0, 62,0)	<0,001
Χρόνια βρογχίτιδα, n (%)	110 (65,5)	311 (44,2)	<0,001
Ρινίτιδα, n (%)	69 (41,1)	268 (38,1)	0,473
FVC (ml), Mean (SD)	2.714 (853)	2.853 (942)	0,080
FVC % pred., Mean (SD)	85,7 (21,9)	91,5 (19,6)	0,002
FEV ₁ (ml), Mean (SD)	1.809 (619)	2.427 (785)	<0,001
FEV ₁ % pred., Mean (SD)	79,7 (22,6)	106,3 (22,9)	<0,001
FEF ₂₅₋₇₅ % pred., Mean (SD)	59,5 (26,8)	121 (49,6)	<0,001
FEV ₁ / FVC %, Mean (SD)	66,2 (4,7)	85,4 (5,5)	<0,001
Άθροισμα ρινικών ροών (ml/sec), Median (IQR)	446 (264, 632,5)	496 (332, 654)	0,058
Σοβαρού βαθμού ρινική απόφραξη, n (%)	94 (56,6)	354 (51,1)	0,199

Πίνακας 4. Σχέση βαριάς ρινίτιδας με την % μεταβολή των σπιρομετρικών δεικτών μετά από εξισορρόπηση (adjustment) ως προς την ηλικία και το κάπνισμα

FLOW SUM		ΔFVC	ΔFEV ₁	ΔFEF ₂₅₋₇₅	ΔFEV ₁ /FVC %
$\leq 500 \text{ ml/sec}$	N	263	263	263	263
	Mean	-11,7	-6,5	7,1	1,1
	SD	17,5	18,7	40,8	9
	Median	-13	-7,2	1,3	2,4
$> 500 \text{ ml/sec}$	N	609	609	609	609
	Mean	-9,5	-3,3	10,9	1,4
	SD	15,8	17,2	60,1	8,7
	Median	-10,6	-3,3	4,1	1,3
	p-value	0,086	0,018	0,419	0,86

(45,2%) είχαν αναπτύξει ήπια ΧΑΠ, 79 μέτρια (47%), 12 βαριά (7,2%) και ένας ασθενής έπασχε από πολύ βαριά ΧΑΠ (0,6%). Φαίνεται ότι οι ασθενείς που ανέπτυξαν ΧΑΠ ήταν γηραιότεροι, περισσότεροι άνδρες, με πιο επιβαρυμένο καπνισματικό ιστορικό και συχνότερα συμπτώματα χρόνιας βρογχίτιδας. Η συχνότητα συμπτωμάτων ενδεικτικών ρινίτιδας καθώς και τα ευρήματα από τη ρινομανομέτρηση δε διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων.

Ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης του FEV₁ ήταν $-39,2 \pm 37 \text{ ml}$ για τους μη πάσχοντες έναντι $-61,5 \pm 41,4 \text{ ml}$ για τους ασθενείς που ανέπτυξαν τη νόσο ($p < 0,001$). Επίσης ο ρυθμός έκπτωσης του FEV₁ ήταν $-50,3 \pm 35 \text{ ml} / \text{έτος}$ για τους πάσχοντες από ήπια νόσο έναντι $-71,5 \pm 44,2 \text{ ml} / \text{έτος}$ για τους ασθενείς που ανέπτυξαν μέτρια ή σοβαρή νόσο ($p=0,002$). Τέλος, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού ρινική απόφραξη παρουσίαζαν ταχύτερο ετήσιο ρυθμό έκπτωσης του FEV₁ (Πίν. 4).

Στην προσπάθεια εντοπισμού προγνωστικών παραγόντων για την ανάπτυξη ΧΑΠ θέσαμε ως πι-

θανούς παράγοντες την περιοχή κατοικίας (Εορδαία ή Βενέτσια), την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, το ποσοτικό ιστορικό καπνίσματος (πακέτα-έτη), την εργασία στη ΔΕΗ, την παρουσία χρόνιας βρογχίτιδας, τη συμπτωματολογία ρινίτιδας, τον FEV₁, τη FEF₂₅₋₇₅, το δείκτη FEV₁/FVC% και την παρουσία σοβαρού βαθμού ρινικής απόφραξης (flow sum $\leq 500 \text{ ml/sec}$) και δημιουργήθηκε μοντέλο μονοπαραγοντικής λογιστικής συχέτισης (Πίν. 5). Η περιοχή κατοικίας δε φάνηκε να αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την ανάπτυξη της νόσου καθώς τα ποσοστά μεταβολής των σπιρομετρικών παραμέτρων δε διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων μετά από εξισορρόπηση ως προς την ηλικία και τις καπνισματικές συνήθειες (Πίν. 6).

Οι παράγοντες που βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικοί στο μονοπαραγοντικό μοντέλο συμπεριλήφθηκαν στη συνέχεια στο πολυπαραγοντικό (Πίν. 7). Διαπιστώθηκε ότι ο δείκτης FEV₁/FVC% (OR: 0,967, 95% CI: 0,945-0,989 για κάθε επιπλέον

Πίνακας 5. Μοντέλο μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής εξάρτησης για πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες ανάπτυξης ΧΑΠ

Παράμετροι	p-value	OR	95% C.I. for OR	
			Lower	Upper
Περιοχή κατοικίας	0,14	0,705	0,443	1,121
Ηλικία (2 ^η εξέταση)*	<0,001	1,692	1,411	2,042
Φύλο (άρρεν)	<0,001	2,543	1,764	3,666
Κάπνισμα	<0,001	2,435	1,728	3,431
Πακέτα-έτη**	<0,001	1,195	1,094	1,305
Εργασία στη ΔΕΗ	0,257	1,291	0,83	2,007
Χρόνια βρογχίτιδα	<0,001	1,877	1,334	2,647
Συμπτώματα ρινίτιδας	0,843	0,856	0,967	0,672
FEV ₁ % pred.#	<0,001	0,618	0,556	0,679
FEF ₂₅₋₇₅ % pred.#	<0,001	0,562	0,511	0,618
FEV ₁ /FVC%	<0,001	0,657	0,615	0,701
Σοβαρού βαθμού ρινίτιδα	0,054	1,417	0,994	2,019

*για κάθε επιπλέον 10 έτη, ** για κάθε 10 επιπλέον πακέτα-έτη, # για κάθε επιπλέον 10% pred. value

Πίνακας 6. Εκατοστιαία μεταβολή* των σπιρομετρικών και ρινομανομετρικών δεδομένων μετά από προσαρμογή (adjustment) για την ηλικία και την καπνισματική συνήθεια

Παράμετροι	Ομάδα (ΓΡΕΒΕΝΑ) (N=115)	Ομάδα Β (ΠΤΟΛΕΜΑΪΔΑ) (N=757)	p
ΔFVC	-7,5±1,5	-10,6±0,6	0,066
ΔFEV ₁	-4±1,7	-4,3±0,6	0,885
ΔFEF ₂₅₋₇₅	13,2±5,1	9,2±2	0,474
ΔFEV ₁ / FVC %	-2,5±0,8	1,9±0,3	<0,001
ΔFlow sum	-1,6±10,1	-5,2±3,9	0,743

* Η % μεταβολή υπολογίστηκε ως (παράμετρος κατά την επανεξέταση - παράμετρος στην αρχική εξέταση) \times 100 / παράμετρος κατά την αρχική εξέταση

Πίνακας 7. Πολυπαραγοντική ανάλυση για πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες ανάπτυξης ΧΑΠ

Παράμετροι	p-value	OR	95% C.I. for OR	
			Lower	Upper
Φύλο (άρρεν)	0,324	1,482	0,678	3,238
Ηλικία	0,057	1,027	0,999	1,054
Κάπνισμα	0,056	1,991	0,982	4,037
FEV ₁ % pred.	0,115	1,020	0,995	1,044
FEF ₂₅₋₇₅ % *	0,004	0,967	0,945	0,989
FEV ₁ /FVC%*	<0,001	0,74	0,679	0,807
Χρόνια βρογχίτιδα	0,205	1,386	0,837	2,296
Σοβαρού βαθμού ρινίτιδα	0,103	1,554	0,914	2,642

* για κάθε επιπλέον 10% pred. value

10% της προβλεπόμενης τιμής) και η FEF₂₅₋₇₅ (OR: 0,74, 95% CI: 0,679-0,807 για κάθε επιπλέον 10% της προβλεπόμενης τιμής) ήσαν οι ισχυρότεροι προγνωστικοί παράγοντες για τη μελλοντική ανάπτυξη χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας στο σύνολο των ατόμων που μελετήσαμε.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα σημαντικότερα ευρήματα της παρούσας μελέτης είναι: α) το 8,8% του αρχικού δείγματος της μελέτης έπασχε από ΧΑΠ χωρίς να έχει τεθεί προηγουμένως η διάγνωση, β) από τα 872 άτομα με φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία που παρακολουθήθηκαν για $11,3 \pm 2,9$ έτη, τα 168 ανέπτυξαν τη νόσο (19,3%), γ) ο δείκτης FEV₁/FVC% και η FEF₂₅₋₇₅ ήταν οι ισχυρότεροι προγνωστικοί παράγοντες για εκδήλωση ΧΑΠ, δ) η παρουσία σοβαρού βαθμού ρινικής απόφραξης σχετίστηκε με ταχύτερη ετήσια έκπτωση του FEV₁ αλλά όχι με την ανάπτυξη ΧΑΠ και ε) η διαμονή σε περιοχή αυξημένης ατμοσφαιρικής ρύπανσης δε σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου. Με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία δεν εντοπίσαμε κάποια διαχρονική μελέτη η οποία να συσχετίζει τα επίπεδα της ατμο-

σφαιρικής ρύπανσης ή το βαθμό της ρινικής απόφραξης με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ.

Σε μελέτη παρακολούθησης 5 ετών δείγματος γενικού πληθυσμού (30-70 ετών, χωρίς γνωστό ιατρικό ιστορικό χρόνιας αναπνευστικής νόσου) από την Δανία (Detection, Intervention and Monitoring of COPD and Asthma in general practice, DIMCA study) διαπιστώθηκε ότι 87 από τα 429 άτομα, τα οποία δεν έπασχαν από τη νόσο αρχικά, ανέπτυξαν ΧΑΠ (20,3%) ποσοστό παρόμοιο με την παρούσα μελέτη¹⁶. Στην παραπάνω μελέτη διαπιστώθηκε ότι η ελάττωση του FEV₁/VC καθώς και τα ήπια πρώιμα κλινικά σημεία αναπνευστικής διαταραχής (FEV₁/VC <μέση προβλεπόμενη τιμή – 1SD ή/και αναστρεψιμότητα $\geq 10\%$ στην προβλεπόμενη τιμή ή/και παρουσία παραγωγικού βήχαδύσπνοιας σχετιζόμενων με τον καιρό τα τελευταία δύο χρόνια) ήσαν προγνωστικοί παράγοντες για την ανάπτυξη ΧΑΠ.

Από τη διαχρονική μελέτη Copenhagen City Heart Study και για την υποομάδα εκείνων που δεν έπασχαν από ΧΑΠ κατά την αρχική εξέταση, διαπιστώθηκε ότι το 9,7% (11,6% των καπνιστών) και το 13,2% (18,5% των καπνιστών) ανέπτυξαν ΧΑΠ μετά 5 και 15 χρόνια παρακολούθησης αντί-

στοιχα¹⁷. Από την ίδια φάλαγγα πληθυσμού, σε πρόσφατη μελέτη 8.045 ατόμων με φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία αρχικά και παρακολούθηση 25 ετών, διαπιστώθηκε ότι 35,5% όσων συνέχιζαν να καπνίζουν ανέπτυξαν ΧΑΠ (24,3% στάδιο II ή βαρύτερο) έναντι 7,8% για την υποομάδα των μη καπνιστών¹⁸. Επισημαίνουμε ότι στην παραπάνω μελέτη οι σπιρομετρήσεις γίνονταν χωρίς τη χρήση βρογχοδιασταλτικού.

Σε μελέτη παρακολούθησης 963 ατόμων γενικού πληθυσμού, τα οποία υποβλήθηκαν σε δύο σπιρομετρήσεις με μεσοδιάστημα 7 ετών, στη Βόρεια Σουηδία¹⁹ διαπιστώθηκε ότι η αιθροιστική επίπτωση της ΧΑΠ ήταν 11%, ενώ οι βασικότεροι προγνωστικοί παράγοντες ανάπτυξης της νόσου ήσαν η ηλικία, η συνέχιση του καπνίσματος και τα υποτροπιάζοντα επεισόδια συριγμού. Αξίζει να σημειωθεί ότι το ποσοστό των ενεργών καπνιστών στην παραπάνω μελέτη (23-25%) ήταν σαφώς μικρότερο από την παρούσα μελέτη (40,7%).

Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν ΧΑΠ στην παρούσα μελέτη το 41,1% ήσαν μη καπνιστές. Στη μελέτη NHANES III για άτομα ηλικίας 30-80 ετών²⁰, το 23% των ασθενών με αποφρακτική σπιρομετρική διαταραχή ήσαν μη καπνιστές από τους οποίους το 12,5% γνώριζαν ότι έπασχαν από ΧΑΠ (μόνο ή σε συνδυασμό με άσθμα) ενώ το 68,5% δεν ανέφεραν ιατρικά τεκμηριωμένη διάγνωση αποφρακτικής νόσου.

Στη μελέτη Lung Health Study 3 υποβλήθηκαν σε σπιρομετρηση μετά βρογχοδιαστολή 4.517 άτομα από το αρχικό δείγμα των 5.413 που ήσαν εν ζωή μετά από 11 χρόνια¹³. Η υποομάδα των συμμετεχόντων που συνέχιζαν να καπνίζουν κατά τον επανέλεγχο (25,9%) παρουσίαζαν ωθημό έκπτωσης του FEV₁ 60 ml/έτος ενώ 38% από αυτούς παρουσίαζαν FEV₁ <60% της προβλεπόμενης τιμής. Αντίθετα, όσοι συνέχισαν την αποχή από το κάπνισμα (16,7%) παρουσίαζαν ωθημό έκπτωσης του FEV₁ 27 ml/έτος ενώ μόλις 10% από αυτούς παρουσίαζαν FEV₁ <60% της προβλεπόμενης τιμής. Ο παραπάνω ωθημός έκπτωσης ήταν παρόμοιος με την υποομάδα όσων ανέπτυξαν ΧΑΠ ($61,5 \pm 41,4$ ml/έτος) στην παρούσα μελέτη.

Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD, όπως και σε προηγούμενες, έχει αποσυρθεί από την αξιολόγηση βαρύτητας της νόσου το στάδιο 0 (σε κίνδυνο) καθώς οι συγγραφείς πιστεύουν ότι τα συμπτώματα απλής χρόνιας βρογχίτιδας δεν αποτελούν αξιόπιστο προγνωστικό στοιχείο ανάπτυξης ΧΑΠ²¹. Αντίστοιχα στη δική μας μελέτη φά-

νηκε ότι η παρουσία συμπτωμάτων χρόνιας βρογχίτιδας δε σχετίστηκε με την ανάπτυξη ΧΑΠ.

Θα πρέπει να επισημάνουμε ότι το μεγάλο εύρος στα ποσοστά ανάπτυξης ΧΑΠ μεταξύ των μελετών μπορεί να αποδοθεί στα κριτήρια επιλογής του αρχικού δείγματος (γενικός πληθυσμός, μη ιατρικά διαγνωσμένη αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ομάδα με φυσιολογική αρχική σπιρομετρηση), στις διαφορετικές καπνισματικές συνήθειες, στη γεωγραφική-γενετική θέση διεξαγωγής της έρευνας καθώς και στα χρησιμοποιούμενα σπιρομετρικά κριτήρια διάγνωσης (προ ή μετά βρογχοδιαστολή).

Τελικά διαπιστώσαμε ότι η ελαφρά σπιρομετρική διαταραχή αποτέλεσε προγνωστικό παράγοντα για την εκδήλωση ΧΑΠ, το επίπεδο της αιμοσφαιρικής ρύπανσης δε σχετίστηκε με την ανάπτυξη της νόσου ενώ τα άτομα με σοβαρού βαθμού οινική απόφραξη παρουσίασαν ταχύτερο ωθημό έκπτωσης του FEV₁. Ενδεχομένως η ένταξη της σπιρομετρησης σε προληπτικά προγράμματα καπνιστών να συμβάλλει στον εντοπισμό ατόμων με ήπιες διαταραχές οι οποίοι κινδυνεύουν να εκδηλώσουν μελλοντικά τη νόσο.

ABSTRACT

Sichletidis L, Spyros D, Tsoutsios A, Haidich A-B, Ganidis I, Chloros D. Prognostic factors for development of chronic obstructive pulmonary disease. Hell Iatr 2011, 77: 57-64.

Air pollution has been associated with COPD hospital admissions. However, there are not many cohort studies which have investigated if air pollution is related with COPD development. The aim of the present study was to investigate whether air pollution is a potential risk factor for COPD development. This is prospective cohort study (follow up: 11.3 ± 2.9 years) that took place in two areas (Eordea where concentration of PM10 was above permissible levels and Grevena, Greece). Participants were older than 30 years at baseline visit. All fulfilled the MRC questionnaire (1986), performed spirometry and anterior rhinomanometry at both visits (1994-5 and 2006-7). Initially we examined 3,046 subjects (56.5 ± 13.8 years). After excluding COPD patients, we re-examined 872 subjects (67.7 ± 11 years) and 168 of them (cumulative incidence: 19.3%) had developed COPD (Grevena: 24.3%, Eordea: 18.5%). Univariate analysis showed that the area of residence was not prognostic factor for the development of COPD while the rate of decline of spirometric parameters did not

differ after adjustment for age and smoking status. Multivariate analysis estimated that FEV₁/FVC% (OR: 0.74, 95% CI: 0.679-0.807) and FEF₂₅₋₇₅ pred. (OR: 0.71, 95% CI: 0.568-0.895) were the only statistically significant prognostic factors. Nasal flows among inhabitants of Grevena were higher compared to Eordea (flow sum at initial evaluation: 897±343.3 vs 672.6±342.4 ml/sec, p<0.001, flow sum at follow up: 758.6±259.7 vs 470.9±230.8 ml/sec, p<0.001). Considering the whole study population, subjects with severe nasal obstruction demonstrated faster rate of decline of FEV₁ (-6.5 ml/year vs -3.3 ml/year, p=0.018). We concluded that air pollution was associated with nasal obstruction but not with the development of COPD. FEV₁/FVC and FEF₂₅₋₇₅ were prognostic factors while subjects with severe nasal obstruction demonstrated faster rate of decline of FEV₁.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006, 27: 397-412.
2. European Respiratory Society. European Lung White Book: Huuddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
3. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000, 117: 5-9.
4. Freeman D, Price D. ABC of chronic obstructive pulmonary disease: primary care and palliative care. *BMJ* 2006, 333: 188-90.
5. Rennard S, Decramer M, Carverley PMA, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of confronting COPD international survey. *Eur Respir J* 2002, 20: 799-805.
6. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance - United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002, 51: 1-16.
7. Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, et al. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax* 2008, 63: 402-7.
8. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, et al. Misdiagnosis of COPD and asthma in primary care patients 40 years of age and over. *J Asthma* 2006, 43: 75-80.
9. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005, 366: 1875-81.
10. Vollmer WM, Gislason P, Burney P, et al for the BOLD Collaborative Research Group. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009, 34: 588-97.
11. Buist AS, McBurnie M, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007, 370: 741-50.
12. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994, 7: 1056-61.
13. Anthonisen NR, Connell JE, and Murray RP. Smoking and lung function of lung health study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 166: 675-9.
14. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005, 26: 319-38.
15. Quanjer PH, Tammeling GL, Cotes JE, Pedersen DF, Peplin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party, Standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal, Official statement of the European Respiratory Society, *Eur Respir J* 1993, 6 (suppl: 16): 5-40.
16. Albers M, Schermer T, Heijdra Y, et al. Predictive value of lung function below the normal range and respiratory symptoms for progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2008, 63: 201-7.
17. Vestbo J, Lange P. Can GOLD stage 0 provide information on prognostic value in Chronic Obstructive Lung Disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 166: 329-32.
18. Løkke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006, 61: 935-9.
19. Lindberg A, Eriksson B, Larsson LG, et al. Seven-year cumulative incidence of COPD in an age-stratified general population sample. *Chest* 2006, 129: 879-85.
20. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, et al. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005, 118: 1364-72.
21. Guidelines of the Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2009). www.goldcopd.org

Αλληλογραφία:

Λ. Σιχλετίδης

Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή

570 10 Θεσσαλονίκη

e-mail: sichlet@med.auth.gr

Corresponding author:

L. Sichlavidis

«Γ. Παπανικολάου» Hospital, Exohi

570 10 Thessaloniki

Greece

Τροφική αλλεργία και υπερευαισθησία σε ενήλικες ασθενείς ενός εξωτερικού ιατρείου

Θ. Αλεξανδρόπουλος¹, Θ. Δαρδαβέσης¹, ΑΜ Χάιδιτς¹,
Μ. Δανιηλίδης², Μ. Αρβανιτίδου-Βαγιωνά¹

¹ Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

² Εργαστήριο Κλινικής Ανοσολογίας, Α' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Ιατρική Σχολή, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να περιγραφούν τα χαρακτηριστικά των ενηλίκων αλλεργικών ασθενών με τροφική αλλεργία και υπερευαισθησία που απευθύνθηκαν σε ένα εξωτερικό ιατρείο Κλινικής Ανοσολογίας νοσοκομείου της Θεσσαλονίκης. Μελετήθηκαν τα ιατρικά αρχεία των ενηλίκων ασθενών από το 2001 έως το 2007 και η επιβεβαίωση των συμπτωμάτων βασίστηκε σε δεδομένα από ένα ερωτηματολόγιο, σε δερματικές δοκιμασίες νυγμού και σε ειδικά αντισώματα έναντι της IgE ανοσοσφαιρίνης. Αναλύθηκαν 1851 φάκελοι ασθενών με διαγνωσμένες αλλεργοπάθειες και η τροφική αλλεργία και υπερευαισθησία επιβεβαιώθηκαν σε 309 άτομα (16,7%). Η ηλικία των ασθενών ήταν από 18 έως 79 ετών. Τα συχνότερα τροφικά αλλεργιογόνα ήταν τα φρούτα (24,3%), οι ξηροί καρποί (14,6%), τα ψάρια (13,6%), τα οστρακοειδή (9,7%), το αλκοόλ (9,4%), το χοιρινό κρέας (9,1%), η

σοκολάτα (8,4%) και το αβγό (8,4%). Οι κλινικές εκδηλώσεις περιελάμβαναν κυρίως δερματικές αντιδράσεις (58,3%), το σύνδρομο στοματικής αλλεργίας (26,2%), συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα (12,6%) και την αναφυλαξία (8,1%). Το σύνδρομο στοματικής αλλεργίας συσχετίστηκε σημαντικά με τους ξηρούς καρπούς ($p=0,023$), ενώ το αβγό και το γάλα με συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα ($p\leq 0,009$). Συνεπώς, τα παραπάνω ευρήματα έδειξαν πως η τροφική αλλεργία και υπερευαισθησία διαπιστώθηκαν σε σημαντικό ποσοστό (16,7%) των διαγνωσμένων αλλεργικών ασθενών στο εξωτερικό ιατρείο και επηρέασαν ποικιλά όργανα. Επομένως, είναι απαραίτητο να καθιερωθεί μία στρατηγική δημόσια υγείας ώστε να καταγράφονται και να ελέγχονται αποτελεσματικά αυτές οι αλλεργικές διαταραχές στην Ελλάδα.

Ελλην. Ιατρ. 2011, 77: 65 - 73.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η τροφική αλλεργία θεωρείται ως ένα συχνό πρόβλημα υγείας, αν και οι μελέτες δείχνουν πως επηρεάζει έναν σχετικά περιορισμένο αριθμό ατόμων. Ο επιπολασμός της τροφικής αλλεργίας στους ενήλικες είναι 4%¹ ή 1-5%². Ωστόσο, οι πρόσφατες έρευνες έχουν υπολογίσει τον επιπολασμό της τροφικής αλλεργίας και υπερευαισθησίας (ΤΑ/ΤΥ) σύμφωνα με τις αναφορές των ασθενών από 12% έως 20%³⁻⁶. Η διάγνωση περιπλέκεται από την πα-

ρατήρηση ότι η ανεύρεση ειδικών αντισώματων έναντι IgE για συγκεκριμένες τροφές δεν υποδεικνύει απαραίτητα κλινική αλλεργία. Επομένως, για τη διάγνωση απαιτείται προσεκτικό ιατρικό ιστορικό, εργαστηριακή διερεύνηση και σε πολλές περιπτώσεις δοκιμασίες πρόσκλησης με τρόφιμα⁷. Η ετερογένεια στον επιπολασμό της ΤΑ/ΤΥ μεταξύ των ερευνών προκύπτει από διαφορές στη μεθοδολογία ή ανάμεσα στους πληθυσμούς που μελετώνται. Ένα σημαντικό στοιχείο για τη μελέτη

των αντιδράσεων σε τρόφιμα είναι ότι η παρούσα γνώση προέρχεται κυρίως από ασθενείς ειδικών εξωτερικών ιατρείων και όχι από έρευνες που διεξάγονται στον γενικό πληθυσμό. Σύμφωνα με την αναθεωρημένη ορολογία για παγκόσμια χρήση για τις αλλεργοπάθειες, ο όρος «τροφική υπερευασθησία» θα χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια ανεπιθύμητη αντίδραση σε τρόφιμο και ο όρος «τροφική αλλεργία» όταν έχουν επιβεβαιωθεί ανοσολογικοί μηχανισμοί.

Λίγες έρευνες για την τροφική αλλεργία έχουν διεξαχθεί στην Ελλάδα και σε αυτή τη μελέτη παρουσιάζονται στοιχεία για ασθενείς που επισκέφτηκαν ένα εξωτερικό ιατρείο Κλινικής Ανοσολογίας στη Θεσσαλονίκη. Οι πρωταρχικοί στόχοι ήταν: 1) ο υπολογισμός του επιπολασμού της διαγνωσμένης ΤΑ/ΤΥ μεταξύ των αλλεργικών ασθενών που μελετήθηκαν και 2) η περιγραφή και ανάλυση των δημιογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών με ΤΑ/ΤΥ που αναζήτησαν εξειδικευμένη φροντίδα στο εξωτερικό ιατρείο.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Σχεδιασμός και πληθυσμός έρευνας

Η έρευνα πραγματοποιήθηκε με τη συλλογή πληροφοριών από διαδοχικούς ασθενείς που επισκέφτηκαν το εξωτερικό ιατρείο Κλινικής Ανοσολογίας στο νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ της Θεσσαλονίκης από τον Ιανουάριο του 2001 έως τον Δεκέμβριο του 2007. Αναλύθηκαν αναδομικά 2779 ιατρικοί φάκελοι ενηλίκων ασθενών (άνω των 18 ετών) και βρέθηκαν 1851 φάκελοι ασθενών με διαγνωσμένες διάφορες αλλεργοπάθειες συμπεριλαμβανομένης και της ΤΑ/ΤΥ. Οι καταγραφέισες πληροφορίες προέρχονταν από τις δύο πρώτες επισκέψεις των ασθενών όπου καταγράφονταν και τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων. Η ΤΑ/ΤΥ αποτέλεσε είτε το κύριο αίτιο επίσκεψης είτε μια συνυπάρχουσα αλλεργοπάθεια. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από το ερωτηματολόγιο, τις *in vivo* και *in vitro* εξετάσεις.

Συλλογή και καταγραφή στοιχείων

Ερωτηματολόγιο: Οι ερωτήσεις τις οποίες καλούνταν να απαντήσουν οι ασθενείς βασίζονταν στο κύριο ερωτηματολόγιο από την έρευνα ECRHS II⁹ και περιελάμβαναν πληροφορίες σχετικά με το αίτιο επίσκεψης, συμπτώματα που θα μπορούσαν να αποδοθούν σε αλλεργικές αντιδράσεις, παράγοντες που προκαλούν τις εκδηλώσεις και τα χαρακτηριστικά των αντιδράσεων (εποχή, τόπος, κτλ.). Σε ό,τι αφορά την ΤΑ/ΤΥ, τα άτομα ερωτήθηκαν για το εάν είχαν βιώσει κάποια αντίδραση μετά τη βρώση συγκεκριμένης τροφής, το είδος της τροφής, τον τύπο και τη σοβαρότητα της αντίδρασης. Οι αντιδράσεις κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με την εντόπιση τους σε στοματικές (σύνδρομο στοματικής

αλλεργίας: κνημός στόματος, καύσος και οίδημα γλώσσας, χειλέων, υπερώας και φάρυγγα), γαστρεντερικές (διάρροια, έμετος ή κοιλιακό άλγος), δερματικές (κνίδωση/αγγειοϊδημα, εξάνθημα, πομφοί, κνημός ή ερυθρότητα) ή συστηματικές (βρογχόσπασμος, δύσπνοια, κυκλοφορικές διαταραχές ή αναφυλαξία). Επίσης, οι ασθενείς παρείχαν πληροφορίες για το ατομικό και κληρονομικό τους αναμνηστικό καθώς και σημαντικά δημιογραφικά στοιχεία.

In vivo εξετάσεις: Οι δερματικές δοκιμασίες νυγμού (ΔΔ) πραγματοποιήθηκαν στην καμπτική επιφάνεια του πήχεως. Τα διαθέσιμα εκχυλίσματα αφορούσαν κοινά αεροαλλεργιογόνα (γρασίδι, επιθήλια γάτας και σκύλου, μύκητες [*Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*], ελιά, πλάτανο, κοινή αφιθιά, περδικάκι [*Officinalis/Judaica*], σκόνη σπιτιού *Greer/Holister Stier* και ακάρεα σκόνης σπιτιού [*Dermatophagoides pteronyssinus/fariniae*]) καθώς και τροφικά αλλεργιογόνα (φροτίκι, σοκολάτα, σιτάρι και δρόπια) (ALLERGOPHARMA kit). Χρησιμοποιήθηκαν διαλύματα ισταμίνης και φυσιολογικού ορού στο πλαίσιο θετικού και αρνητικού ελέγχου αντίστοιχα και τα αποτελέσματα ερμηνεύτηκαν σε 15 min. Ως θετικό αποτέλεσμα ΔΔ θεωρήθηκε η ύπαρξη πομφού διαμέτρου τουλάχιστον 3 χιλιοστών.

In vitro εξετάσεις: Ο ορός αίματος των ασθενών εξετάστηκε για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της ολικής IgE ανοσοσφαλίνης και την ανεύρεση ειδικών IgE αντισωμάτων (eIgE) (Pharmacia®-ImmunoCAP σύστημα, Phadia, Ουψάλα, Σουηδία) έναντι ειπονεόμενων και τροφικών αλλεργιογόνων. Σε ό,τι αφορά την ανίχνευση eIgE, θετικό θεωρήθηκε το αποτέλεσμα στις περιπτώσεις όπου η συγκέντρωση των αντισωμάτων ήταν μεγαλύτερη από 0,35 kU/ml¹⁰. Τα διαθέσιμα αλλεργιογόνα της περιόδου που μελετήθηκε ήταν τα ακάρεα σκόνης σπιτιού (*Dermatophagoides pteronyssinus/fariniae*), τα επιθήλια γάτας και σκύλου, το γρασίδι, η ελιά, το περδικάκι (*Officinalis/Judaica*), η μέλισσα, το γάλα, το αβγό, το χοιρινό κρέας, το σιτάρι, οι ξηροί καρποί, η ντομάτα, τα φρούτα, το ψάρια και τα οστρακοειδή.

Τα άτομα θεωρήθηκαν ως πάσχοντες από ΤΑ/ΤΥ όταν υπήρχε θετικό ιατρικό ιστορικό (στοιχεία από ερωτηματολόγιο που συσχέτιζαν κάποιο τρόφιμο με συγκεκριμένα συμπτώματα και εκδηλώσεις), φυσική εξέταση, ΔΔ και/ή eIgE. Θα πρέπει να τονιστεί πως το αλκοόλ ως αλλεργιογόνο βεβαιώθηκε μόνον από το ιστορικό και την κλινική εξέταση λόγω της έλλειψης εκχυλίσματος για τη διενέργεια των διαγνωστικών εξετάσεων (ΔΔ και eIgE) κατά την περίοδο που μελετήθηκε. Επίσης, θα πρέπει να αναφερθεί πως δεν πραγματοποιήθηκαν καθόλου διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με τρόφιμα στο πλαίσιο λειτουργίας του συγκεκριμένου εξωτερικού ιατρείου.

Στατιστική ανάλυση

Η συσχέτιση μεταξύ των ποιοτικών μεταβλητών μελετήθηκε με τη δοκιμασία χ^2 (Pearson's chi square) ή με τη δοκιμασία Fisher's Exact, όπου ήταν απαραίτητο. Τα ποσοτικά δεδομένα ελέγχθηκαν για κανονικότητα με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Από τον έλεγχο διαπιστώθηκε ότι τα δεδομένα δεν κατανέμονταν κανονικά, οπότε ανάλυθηκαν και με μη-παραμετρική ανάλυση και συνοψίστηκαν με τη διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοτικό εύρος (Interquartile range [IQR]). Η δοκιμασία Mann-Whitney (Mann-Whitney U test)

χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση μιας μη κανονικά κατανεμημένης ποσοτικής μεταβλητής σε δύο ομάδες. Όλες οι δοκιμασίες ήταν αμφίπλευρες και το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 0,05. Η στατιστική επεξεργασία έγινε με τη χρήση του λογισμικού πακέτου SPSS 17.0.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ΤΑ/ΤΥ επιβεβαιώθηκε σε 309 άτομα (16,7%) με διαγνωσμένες αλλεργοπάθειες που επισκέφτηκαν το εξωτερικό ιατρείο Κλινικής Ανοσολογίας αποτελώντας την 6^η κατά σειρά συχνότερη νόσο. Στον πίνακα 1 παρατίθενται τα στοιχεία για τις νόσους των ασθενών στους φακέλους που μελετήθηκαν.

Η διάγνωση της ΤΑ/ΤΥ ήταν συχνότερη στην ηλικιακή ομάδα 30-39 για τους άνδρες, ενώ ο επιπολασμός ήταν μεγαλύτερος στις ηλικίες 40-49 για τις γυναίκες (Πίν. 2). Μεταξύ των ατόμων με την

αλλεργοπάθεια αυτή, η ηλικιακή ομάδα με τον μεγαλύτερο αριθμό των ανεπιθύμητων αντιδράσεων ήταν οι νέοι ενήλικες (18-29 ετών). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ηλικιακή κατανομή της ΤΑ/ΤΥ μεταξύ των δύο φύλων ($p=0,160$, Πίν. 2).

Η ηλικία των ασθενών κυμαίνοταν από 18 έως 79 ετών (διάμεση τιμή 38, [IQR]: 27-49), με την πλειοψηφία τους να είναι γυναίκες (69,3%). Περισσότεροι από 3 στους 4 ασθενείς (77,7%) κατοικούσαν στον νομό Θεσσαλονίκης, ενώ οι υπόλοιποι (22,3%) στους άλλους νομούς της Κεντρικής Μακεδονίας.

Περόπου το 1/4 των ατόμων (23,3%) επισκέφτηκαν το εξωτερικό ιατρείο με δική τους πρωτοβουλία, μόνον 118 ασθενείς (38,2%) παραπέμφθηκαν από τον προσωπικό τους ιατρό (γενικός ιατρός, παθολόγος, κ.ά.) ή το προσωπικό των τμημάτων επειγόντων περιστατικών, ενώ οι υπόλοιποι (38,5%) είχαν πληροφορηθεί για την ύπαρξη του ιατρείου από άλλους ασθενείς ή δεν υπήρχε κανένα καταγεγραμμένο στοιχείο.

Η ΤΑ/ΤΥ ήταν το κύριο αίτιο επίσκεψης για το 23,3% των ατόμων, ενώ οι υπόλοιποι (76,7%) υπέφεραν κυρίως από άλλες αλλεργοπάθειες. Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών (82/309, 26,5%) είχαν επισκεφτεί το τμήμα επειγόντων περιστατικών κάποιου δημόσιου νοσοκομείου αναζητώντας φροντίδα και αντιμετώπιση μετά από μια ανεπιθύμητη αντίδραση σε τρόφιμο (συστηματική αντίδραση/αναφυλαξία, κνίδωση/αγγειοιδήμα, εξάνθημα, σύνδρομο στοματικής αλλεργίας).

Τα συχνότερα τροφικά αλλεργιογόνα ήταν τα παρακάτω: φρέσκα φρούτα σε 75 (24,3%), ξηροί καρποί σε 45 (14,6%), ψάρια σε 42 (13,6%), οστρακοειδή σε 30 (9,7%), αλκοόλ σε 29 (9,4%), χοιρινό κρέας σε 28 (9,1%), σοκολάτα σε 26 (8,4%), αβγό σε 26 (8,4%), γάλα σε 18 (5,8%) και

Πίνακας 1. Ασθενείς και νοσήματα που καταγράφηκαν

	N
Σύνολο ασθενών	2779
Συμμετοχή στη μελέτη	
Όχι	928
Ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα	912
Ασθενείς με σημαντικά ελλιπείς φακέλους	16
Ναι (ασθενείς με αλλεργοπάθειες)	1851
	n (%)
Κνίδωση/Αγγειοϊδημα	758 (41)
Αλλεργική ρινίτιδα	711 (38,4)
Αλλεργική επιπεφυκίτιδα	488 (26,4)
Φαρμακευτική αλλεργία/υπερευαισθησία	383 (20,7)
Δερματίτιδα εξ επαφής	321 (17,3)
Τροφική αλλεργία/υπερευαισθησία	309 (16,7)
Αλλεργικό άσθμα	298 (16,1)
Ατοπική δερματίτιδα/έκζεμα	146 (7,9)
Αναφυλαξία	91 (4,9)
Αλλεργία από νυγμό υμενοπτέρου	85 (4,6)

Πίνακας 2. Επιπολασμός τροφικής αλλεργίας/υπερευαισθησίας ανά ηλικία και φύλο

	Σύνολο (N=309)		Άνδρες (N=95)		Γυναίκες (N=214)	
	n	Επιπολασμός (95% CI*)	n	Επιπολασμός (95% CI)	n	Επιπολασμός (95% CI)
Ηλικία (έτη)						
18-29	98	19,1 (15,7, 22,6)	35	17,3 (12,1, 22,6)	63	20,3 (15,8, 24,8)
30-39	71	17,3 (13,6, 20,9)	23	19,0 (12,0, 26,0)	48	16,6 (12,3, 20,8)
40-49	64	18,2 (14,2, 22,3)	18	15,3 (8,8, 21,7)	46	21,3 (15,8, 26,7)
50-59	40	13,7 (9,8, 17,6)	6	6,7 (1,5, 12,0)	34	19,7 (14,6, 24,9)
>60	36	12,6 (8,8, 16,5)	13	16,5 (8,3, 24,6)	23	11,2 (6,9, 15,5)

*CI: Confidence Intervals – Διαστήματα Εμπιστοσύνης

Πίνακας 3. Ηλικία, τρόφιμα και κλινικές εκδηλώσεις ανάλογα με το φύλο

	Φύλο			
	Σύνολο N=309	♂ N=95	♀ N=214	p value
Ηλικία (έτη) Διάμεση τιμή (IQR) (εύρος 18-79)	38 (27, 49)	33 (25, 47)	39 (28, 51)	0,134 ^a
n (%)				0,160 ^b
18-29	98 (31,7)	35 (36,8)	63 (29,4)	
30-39	71 (23)	23 (24,2)	48 (22,4)	
40-49	64 (20,7)	18 (18,9)	46 (21,5)	
50-59	40 (12,9)	6 (6,3)	34 (15,9)	
>60	36 (11,7)	13 (13,7)	23 (10,7)	
Τρόφιμα n (%)				
φρούτα	75 (24,3)	17 (17,9)	58 (27,1)	0,081 ^b
ξηροί καρποί	45 (14,6)	12 (12,6)	33 (15,4)	0,521 ^b
ψάρια	42 (13,6)	9 (9,5)	33 (15,4)	0,159 ^b
οστρακοειδή	30 (9,7)	11 (11,6)	19 (8,9)	0,459 ^b
αλκοόλ	29 (9,4)	13 (13,7)	16 (7,5)	0,084 ^b
χοιρινό κρέας	28 (9,1)	9 (9,5)	19 (8,9)	0,866 ^b
σοκολάτα	26 (8,4)	8 (8,4)	18 (8,4)	0,998 ^b
αβγό	26 (8,4)	6 (6,3)	20 (9,3)	0,376 ^b
γάλα	18 (5,8)	4 (4,2)	14 (6,5)	0,419 ^b
όσπρια	13 (4,2)	2 (2,1)	11 (5,1)	0,357 ^c
Εκδηλώσεις n (%)				
δέρματος	180 (58,3)	59 (62,1)	121 (56,5)	0,360 ^b
σύνδρομο στοματικής αλλεργίας	81 (26,2)	25 (26,3)	56 (26,2)	0,978 ^b
γαστρεντερικού συστήματος	39 (12,7)	8 (8,4)	31 (14,5)	0,139 ^b
συστήματ. αντιδράσεις/αναφυλαξία	25 (8,1)	9 (9,5)	16 (7,5)	0,552 ^b

^a Mann-Whitney U test, ^b Pearson's Chi-Square test, ^c Fisher's Exact test

όσπρια σε 13 (4,2%) άτομα. Η σύγκριση μεταξύ ανδρών και γυναικών δεν ανέδειξε διαφορές σε ό,τι αφορά τα τρόφιμα που ενοχοποιούνταν για τις αντιδράσεις ($p>0,05$ για όλες τις συγκρίσεις, Πίν. 3). Υπήρχε, μόνον, η παρατήρηση πως οι γυναίκες εμφάνισαν συχνότερα αντιδράσεις σε φρούτα απ' ό,τι οι άνδρες ($p=0,081$), ενώ οι αντιδράσεις στο αλκοόλ αφορούσαν περισσότερο τους άνδρες ($p=0,084$). Στους ξηρούς καρπούς συμπεριλήφθηκε και το φιστίκι (αράπικο) αν και ανήκει στην οικογένεια των οσπριών. Μεταξύ των φρούτων, η οικογένεια των Ροδοειδών (ροδάκινο, φράουλα, μήλο, βερίκοκο, αχλάδι και κεράσι) προκάλεσε τις περισσότερες αντιδράσεις (61,3%, 46/75) και ακολούθως το ακτινίδιο (18,7%) και η οικογένεια των Εσπεριδοειδών (πορτοκάλι, λεμόνι, γκρέιπφρουτ και λάιμ, 16%). Θα πρέπει να τονιστεί πως δεν υπήρχε καταγεγραμμένη πληροφορία για το αλκοόλ (είδος, προέλευση) και τη σοκολάτα (με ή χωρίς γάλα), ώστε να προσδιοριστούν με μεγαλύτερη σαφήνεια οι αντιδράσεις και ο μηχανισμός τους. Πάνω από το 1/3 των ατόμων (35,3%) ανέφεραν δύο ή περισσότερα

τρόφιμα ως την αιτία των συμπτωμάτων τους.

Τα συμπτώματα που καταγράφηκαν στις περισσότερες περιπτώσεις ΤΑ/ΤΥ αφορούσαν το δέρμα (58,3%), το σύνδρομο στοματικής αλλεργίας (26,2%), το γαστρεντερικό σύστημα (12,6%) και τις συστηματικές αντιδράσεις/αναφυλαξία (8,1%). Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις κλινικές εκδηλώσεις ανάμεσα στα δύο φύλα ($p>0,05$ για όλες τις συγκρίσεις, Πίν. 3). Η κνίδωση/αγγειοϊδημα ήταν η συχνότερη δερματική εκδήλωση (51,1%), ακολουθούμενη από το εξάνθημα (22,2%) και τον κνησμό (5,6%).

Ο πίνακας 4 δείχνει τη συσχέτιση μεταξύ των κλινικών εκδηλώσεων και των τροφικών αλλεργιογόνων. Οι ξηροί καρποί προκάλεσαν συχνότερα σύνδρομο στοματικής αλλεργίας με στατιστική σημαντικότητα ($p=0,023$). Παρατηρήθηκε, επίσης, πως το αβγό και το γάλα συσχετίστηκαν σημαντικά με συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα ($p=0,009$ και $p=0,003$ αντίστοιχα). Η συσχέτιση των ψαριών και των οστρακοειδών με την αναφυλαξία δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p>0,05$).

Πίνακας 4. Κλινικές εκδηλώσεις τροφικής αλλεργίας και αλλεργιογόνα

	Δερματικές αντιδράσεις N=180 ασθενείς		Σύνδρομο στοματ. αλλεργίας N=81 ασθενείς		Συμπτώματα γαστρεντερικού N=39 ασθενείς		Συστ. αντιδράσεις/ αναφυλαξία N=25 ασθενείς	
	n (%)	p value	n (%)	p value	n (%)	p value	n (%)	p value
Φρούτα (N=75)	44 (24,4)	0,933 ^a	17 (21)	0,422 ^a	6 (15,4)	0,166 ^a	3 (12,0)	0,135 ^a
Ξηροί καρποί (N=45)	25 (13,9)	0,691 ^a	18 (22,2)	0,023 ^a	4 (10,3)	0,415 ^a	5 (20,0)	0,384 ^b
Ψάρια (N=42)	21 (11,7)	0,243 ^a	13 (16,0)	0,453 ^a	6 (15,4)	0,727 ^a	2 (8,0)	0,550 ^b
Οστρακοειδή (N=30)	16 (8,9)	0,565 ^a	10 (12,3)	0,351 ^a	1 (2,6)	0,148 ^b	5 (20,0)	0,080 ^b
Αλκοόλ (N=29)	20 (11,1)	0,219 ^a	10 (12,3)	0,287 ^a	2 (5,1)	0,555 ^b	1 (4,0)	0,489 ^b
Χοιρινό κρέας (N=28)	15 (8,3)	0,598 ^a	7 (8,6)	0,878 ^a	6 (15,4)	0,142 ^b	1 (4,0)	0,713 ^b
Σοκολάτα (N=26)	18 (10)	0,236 ^a	6 (7,4)	0,704 ^a	4 (10,3)	0,756 ^b	1 (4,0)	0,707 ^b
Αβγά (N=26)	15 (8,3)	0,952 ^a	9 (11,1)	0,309 ^a	8 (20,5)	0,009 ^b	0 (0,0)	0,247 ^b
Γάλα (N=18)	11 (6,1)	0,800 ^a	4 (4,9)	0,790 ^b	7 (17,9)	0,003 ^b	1 (4,0)	1,000 ^b
Όσπρια (N=13)	5 (2,8)	0,139 ^a	4 (4,9)	0,749 ^b	4 (10,3)	0,067 ^b	1 (4,0)	1,000 ^b

^a Pearson's Chi-Square test, ^b Fisher's Exact test

Μετά την ανάλυση του ιστορικού των ασθενών, διαπιστώθηκαν αλλεργοπάθειες τόσο στο ατομικό όσο και στο κληρονομικό αναμνηστικό τους. Περισσότεροι από 1 στους 4 ασθενείς (26,5%) ανέφεραν πως τουλάχιστον ένας από τους γονείς τους υπέφερε από κάποια ατοπική διαταραχή με συχνότερες τη ρινίτιδα και άσθμα (28%), την επιπεφυκίτιδα (15,9%) και την τροφική αλλεργία (12,2%). Οι συνυπάρχουσες αλλεργοπάθειες στο ατομικό αναμνηστικό ήταν η ρινοεπιπεφυκίτιδα σχεδόν στους μισούς ασθενείς (47,9%), η κνήδωση/αγγειοοίδημα σε περισσότερους από το 1/3 (38,8%), η φαρμακευτική αλλεργία/υπερευαισθησία σε πάνω από το 1/4 των ατόμων (27,8%), ενώ η δερματίτιδα εξ επαφής, το άσθμα και η ατοπική δερματίτιδα αφορούσαν μικρότερο αριθμό ασθενών (16,8%, 15,2% και 7,4% αντίστοιχα). Βρέθηκε, επίσης, πως το 26,9% των ασθενών ήταν υπό αγωγή για τις αλλεργοπάθειες από τις οποίες έπασχαν την περίοδο επίσκεψης στο ιατρείο.

Οι εξετάσεις στις οποίες υποβλήθηκαν οι ασθενείς (ΔΔ και εIgE) επιβεβαίωσαν τη διάγνωση της ΤΑ/ΤΥ. Οι ΔΔ διενεργήθηκαν σε 232 άτομα (75,1%), με θετικά αποτελέσματα που αφορούσαν τους ξηρούς καρπούς (12,9%), τη σοκολάτα (9,9%) και τα όσπρια (6,9%) και διάφορα αερο-αλλεργιογόνα (επιθήλιο σκύλου, ακάρεα σκόνης σπιτιού, γρασίδι, επιθήλιο γάτας και ελιά).

Η ανεύρεση εIgE πραγματοποιήθηκε σε 292 άτομα (94,5%). Τα φρούτα (n=81, 27,7%), ακόλουθοι θούμενα από τους ξηρούς καρπούς (n=53,

18,2%), τα ψάρια (n=45, 15,4%), το χοιρινό κρέας (n=33, 11,3%), τα οστρακοειδή (n=33, 11,3%), το αβγό (n=30, 10,3%) και το γάλα (n=28, 9,6%) αποτέλεσαν τα τρόφιμα στα οποία υπήρχαν θετικά αποτελέσματα για την εξέταση αυτή. Τα ακάρεα σκόνης σπιτιού, το γρασίδι, το περδικάκι και η ελιά ήταν τα συχνότερα αεροαλλεργιογόνα με θετικά αποτελέσματα ανίχνευσης εIgE.

Η συγκέντρωση της ολικής IgE ορού (διάμεση τιμή 120 IU/ml, IQR: 40-264) υπολογίστηκε σε 247 ασθενείς (79,9%), με τους άνδρες να έχουν σημαντικά (p=0,003) υψηλότερη τιμή (διάμεση τιμή 167 IU/ml, IQR: 82,75-331,35) από τις γυναίκες (διάμεση τιμή 104 IU/ml, IQR: 31,06-251,5).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, η ΤΑ/ΤΥ διαγνώστηκε σε 1 από τους 6 ασθενείς (16,7%) που προστίθηκαν στο εξωτερικό ιατρείο Κλινικής Ανοσολογίας σε νοσοκομείο της Θεσσαλονίκης και είχαν καταγραφεί ως πάσχοντες από αλλεργοπάθεια. Είναι ευρέως γνωστό πως υφίστανται σημαντικές διαφορές στον επιπλασμό της ΤΑ/ΤΥ μεταξύ των ερευνών. Το κρίσιμο σημείο στην ανάλυση των μελετών στον γενικό πληθυσμό είναι το γεγονός πως οι ερευνητές αντιμετωπίζουν σημαντικές δυσκολίες στην αντικειμενική διάγνωση της τροφικής αλλεργίας μέσω in vivo/in vitro εξετάσεων και με τη διενέργεια διπλών τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, δοκιμασιών πρόκλησης με τρόφιμα, που είναι ο χρυσός κανόνας για

τη διάγνωση¹¹⁻¹². Ο επιπολασμός σε έρευνες πληθυσμού είναι 19,9-20,4%⁴ (Ηνωμένο Βασίλειο), 18,8%¹³ (Γερμανία) και 25%¹⁴ (Σουηδία), ενώ άλλες έρευνες έδειξαν τιμές επιπολασμού μεταξύ 1,4% και 2,4% μετά τη διερεύνηση της τροφικής αλλεργίας στον πληθυσμό μέσω διπλών τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, δοκιμασιών πρόσκλησης με τρόφιμα. Μία ισπανική μελέτη υπολόγισε την τροφική αλλεργία στο 14% των ενηλίκων ασθενών (άνω των 15 ετών) που επισκέφτηκαν ένα αλλεργιολογικό ιατρείο με ουσιαστική μείωση, όμως, όταν η τροφική αλλεργία επιβεβαιώθηκε με διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, δοκιμασίες πρόσκλησης με τρόφιμα¹⁵. Είναι φανερό πως στοιχεία βασισμένα μόνο σε αναφερόμενα συμπτώματα θα οδηγήσουν σε υπερεκτίμηση του επιπολασμού της ΤΑ/ΤΥ.

Η υπεροχή των γυναικών σε αυτήν την έρευνα είναι σχεδόν όμοια με άλλες μελέτες¹⁶⁻¹⁷ και αποδίδεται στην επιχράτηση των γυναικών σε ό,τι αφορά τις αναφερόμενες από τους ασθενείς αλλεργοπάθειες και σε διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα. Έχει παρατηρηθεί στην ελληνική καθημερινή πραγματικότητα πως οι ιατροί δέχονται επίσκεψη συχνότερα από γυναίκες παρά από άνδρες στα εξωτερικά ιατρεία.

Η ανάγκη για βελτίωση και ανάπτυξη της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας στην Ελλάδα επιβεβαιώνεται και από το εύρημα αυτής της μελέτης όπου περισσότερα από 1 στα 4 άτομα (26,5%) επισκέφτηκαν το τμήμα επειγόντων περιστατικών νοσοκομείου αναζητώντας ιατρική βοήθεια χωρίς απαραίτητα να βιώνουν σοβαρή αντίδραση. Μόλις το 23,3% των ασθενών προέβαλαν ως ένα από τα αίτια επίσκεψης τα συμπτώματα ΤΑ/ΤΥ γεγονός που ενισχύει την άποψη πως οι ασθενείς υποεκτιμούν τη σημασία και σοβαρότητα των εκδηλώσεων.

Συνολικά, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις ηλικιακές ομάδες, στα τροφικά αλλεργιογόνα και στα συμπτώματα μεταξύ ανδρών και γυναικών. Τα τρόφιμα που συχνότερα προκάλεσαν τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στην έρευνά μας ήταν τα φρούτα, οι ξηροί καρποί, τα ψάρια, τα οστρακοειδή, το αλκοόλ, το χοιρινό κρέας, η σοκολάτα και το αβγό. Από την άλλη πλευρά, άλλες μελέτες έδειξαν πως το γάλα και το αβγό είναι τα αλλεργιογόνα που προκαλούν την πλειονότητα των αντιδράσεων στα παιδιά¹⁸. Τα αποτελέσματά μας που υποδεικνύουν πως τα φρούτα (κυρίως η οικογένεια των Ροδοειδών) και οι ξηροί καρποί ήταν τα συχνότερα αίτια των εκδηλώσεων

συμφωνούν με άλλες μελέτες στις Η.Π.Α, το Ηνωμένο Βασίλειο και την Ευρώπη γενικά^{15,19-20}. Τα τροφικά αλλεργιογόνα ποικιλούν μεταξύ των ερευνών εξαιτίας των διαφορετικών χαρακτηριστικών των μελετώμενων πληθυσμών, όπως είναι οι πολιτισμικές συνήθειες διατροφής, η ηλικία των προσβεβλημένων ατόμων και η διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ τροφών της ίδιας βιοτανολογικής οικογένειας και μεταξύ τροφών και αεροαλλεργιογόνων²¹⁻²².

Η πλειοψηφία των κλινικών εκδηλώσεων αφορούσε το δέρμα (κυρίως κνίδωση/αγγειοϊδημα), ακολουθούμενη από το σύνδρομο στοματικής αλλεργίας, πεπτικά ενοχλήματα και συστηματικές αντιδράσεις/αναφυλαξία. Τα φρούτα και οι ξηροί καρποί, σύμφωνα με τα ευρήματά μας, συχνότερα προκάλεσαν σύνδρομο στοματικής αλλεργίας. Είναι γνωστό πως τα συμπτώματα που συνδέονται με το σύνδρομο αυτό ξεκινούν μετά τη βρώση ωμών φρούτων ή λαχανικών και επηρεάζουν άτομα που είναι ήδη ευαισθητοποιημένα σε γύρεις²³. Τα γαστρεντερικά συμπτώματα συσχετίστηκαν σημαντικά με την κατανάλωση αβγών και γάλακτος σε συμφωνία με τη σχετική βιβλιογραφία που υποδεικνύει, επίσης, το γάλα, το αβγό, τα ψάρια και τα οστρακοειδή για τις αντιδράσεις αυτές²⁴. Η σοβαρότερη εκδήλωση της ΤΑ/ΤΥ είναι η αναφυλαξία που συσχετίστηκε περισσότερο με τους ξηρούς καρπούς και τα οστρακοειδή στην έρευνά μας. Οι τροφές, τα φάρμακα και οι νυγμοί υμενοπτέρων είναι οι κύριες αιτίες των αναφυλακτικών αντιδράσεων στις Η.Π.Α, στην Αυστραλία και στην Ευρώπη²⁵⁻²⁷.

Οι αλλεργικές αντιδράσεις σε τρόφιμα συνυπήρχαν με άλλες αλλεργοπάθειες στην παρούσα μελέτη, όπως είναι η οινοεπιπεφυκίτιδα, η κνίδωση/αγγειοϊδημα, η φαρμακευτική αλλεργία, το άσθμα και η αποτική δερματίτιδα. Η συννοσηρότητα ΤΑ/ΤΥ και άλλων αλλεργοπάθειών αναφέρεται σε διεθνείς έρευνες πληθυσμού^{1,14}. Περισσότεροι από 1 στους 4 ασθενείς ανέφεραν επίσης αλλεργοπάθειες στο κληρονομικό τους αναμνηστικό. Η ύπαρξη αλλεργοπάθειών τόσο στο ατομικό όσο και στο κληρονομικό αναμνηστικό θεωρείται ως ένας παράγοντας που συνδέεται με αυξημένες πιθανότητες για την εμφάνιση ΤΑ/ΤΥ²⁸. Ένας σημαντικός αριθμός ατόμων (26,9%) ανέφεραν τη λήψη αγωγής για τις αλλεργοπάθειες από τις οποίες έπασχαν κατά την περίοδο που επισκέφτηκαν το ιατρείο.

Οι ΔΔ και τα IgE διενεργήθηκαν στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών (75,1% και 94,5% αντίστοιχα) με σκοπό την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Το παραπάνω εύρημα αντανακλά το γεγονός πως αυτές οι διαγνωστικές μέθοδοι είναι εύκολες και ασφαλείς κατά τη διενέργειά τους, ειδικά οι ΔΔ οι οποίες μπορούν να προγνατοποιηθούν σε κάθε ειδικό ιατρείο. Συνήθως οι ΔΔ διενεργούνται συχνότερα από τα εΙgE, αλλά το διαφορετικό αποτέλεσμα στην παρούσα έρευνα οφείλεται στον περιορισμένο αριθμό διαθέσιμων τροφικών αλλεργιογόνων κατά την περίοδο που μελετήθηκε. Τα θετικά αποτελέσματα των ΔΔ περιελάμβαναν τους ξηρούς καρπούς, τη σοκολάτα, τα όσπρια και διάφορα αεροαλλεργιογόνα. Η ανεύρεση εΙgE είναι γενικότερα λιγότερο ευαίσθητη μέθοδος από τις ΔΔ. Ούτε το μέγεθος του πομφού των ΔΔ αλλά σύτε και το επίπεδο της τιμής των εΙgE προβλέπει με χρησιμό τρόπο τον τύπο και τη σοβαρότητα της αντίδρασης²⁹⁻³⁰. Τα αποτελέσματα των εΙgE αφορούσαν κυρίως φρούτα, ξηρούς καρπούς, ψάρια, χοιρινό κρέας και οστρακοειδή. Θα πρέπει να αναφερθεί πως τα αυξημένα επίπεδα της συγκεντρωσης της ολικής IgE μπορεί να υποδεικνύουν αποπία, αλλά δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ειδική διάγνωση των αλλεργοπαθειών³¹. Το γεγονός πως οι άνδρες είχαν υψηλότερη συγκέντρωση ολικής IgE απ' ότι οι γυναίκες έχει περιγραφεί και από άλλους συγγραφείς³²⁻³³.

Στην παρούσα μελέτη υπάρχει ένας αριθμός περιορισμών. Πρώτον, ο πληθυσμός μελέτης είναι αισθενείς ενός εξωτερικού ιατρείου και όχι ο γενικός πληθυσμός. Δεύτερον, η ύπαρξη και άλλων ειδικών εξωτερικών ιατρείων στη Θεσσαλονίκη μπορεί να οδηγήσει σε συστηματικό σφάλμα επιλογής στην αντιπροσωπευτική συλλογή πληροφοριών. Τρίτον, τα στοιχεία συλλέχθηκαν από ερωτηματολόγιο που δημιούργησαν οι ιατροί του εξωτερικού ιατρείου βασισμένοι στην πρόσφατη ορολογία για τις αλλεργίες και το κύριο ερωτηματολόγιο από την έρευνα ECRHS II καθώς, επίσης, υπήρχαν διαφορετικοί ιατροί που κατέγραφαν τις πληροφορίες. Τέλος, οι ΔΔ και τα εΙgE δεν διαθέτουν 100% θετική προγνωστική αξία με συνέπεια την πιθανή υπερδιάγνωση της τροφικής αλλεργίας^{12,34-35}. Οι διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, δοκιμασίες πρόκλησης με τρόφιμο δεν διενεργήθηκαν για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της τροφικής αλλεργίας. Η μέθοδος αυτή σπάνια χρησιμοποιείται στην Ελλάδα λόγω του υψηλού κόστους και της δυσκολίας στην εφαρμογή της.

Συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκαν τα χαρακτηριστικά των ενηλίκων με TA/TY που προσήλθαν σε εξωτερικό ιατρείο Κλι-

νικής Ανοσολογίας σε μια περίοδο 7 ετών. Στα αποτελέσματά μας παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση ορισμένων τροφών με κλινικές εκδηλώσεις (ήπιας ή σοβαρής μορφής) και η αλλεργοπάθεια αυτή διερευνήθηκε με όλα τα διαθέσιμα μέσα, στα πλαίσια λειτουργίας ενός εξωτερικού ιατρείου. Οι περιτέρω προοπτικές έρευνες θα μπορούσαν να εκτιμήσουν τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της TA/TY στον γενικό πληθυσμό. Συνολικά, θα πρέπει να ληφθούν συντονισμένες ενέργειες για τη διάγνωση και τον έλεγχο της TA/TY στον ελλαδικό χώρο.

ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΕΙΣ

Οι συγγραφείς εκφράζουν την ευγνωμοσύνη τους στο Επιστημονικό Συμβούλιο του νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ για την άδεια πρόσβασης στα αρχεία του εξωτερικού ιατρείου Κλινικής Ανοσολογίας.

Ο κ. Θ. Αλεξανδρόπουλος υποστηρίχθηκε με υποτροφία από το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (Ι.Κ.Υ.).

ABSTRACT

Alexandropoulos Th, Dardavessis Th, Haidich AB, Daniilidis M, Arvanitidou-Vagiona M. Food allergy and hypersensitivity in adults of an outpatient clinic. Hell Iatr 2011; 77: 65-73.

The aim of this study was to describe the characteristics of allergic adult patients with food allergy and hypersensitivity referred to an outpatient clinic in Thessaloniki (Greece). We studied the medical records of adult patients referred to a Clinical Immunology outpatient clinic from 2001 to 2007. The determination of symptoms was based on a questionnaire, skin prick tests and serum specific IgE. A total of 1851 patient files with diagnosed allergies were analyzed and food allergy and hypersensitivity were confirmed in 309 subjects (16.7%). Patients aged 18-79 years. The most frequent food allergens were fruits (24.3% of cases), nuts (14.6%), fish (13.6%), shellfish (9.7%), alcohol (9.4%), pork (9.1%), chocolate (8.4%) and eggs (8.4%). Most common manifestations included skin reactions (58.3%), oral allergy syndrome (26.2%), gastrointestinal symptoms (12.6%) and anaphylaxis (8.1%). Oral allergy syndrome was significantly caused due to nuts ($p= 0.023$). Eggs and milk were strongly associated with gastrointestinal symptoms ($p\leq 0.009$). The above results showed that food allergy and hypersensitivity were found in 16.7% of diagnosed allergic patients seen in the outpatient clinic and

affected various organs, therefore is essential to establish a public health strategy to record and control effectively food allergy and hypersensitivity in Greece.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 108: 133-40.
2. Metcalfe DD. Allergic gastrointestinal diseases. In: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W, editors. *Clinical Immunology: principles and practice*. St. Louis: Mesby-year Book, 1995.
3. Jansen JJ, Kardinaal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994, 93: 446-56.
4. Young E, Stoneham MD, Petruccovich A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994, 343: 1127-30.
5. Altman DR, Chiaramonte LT. Public perception of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 97: 1247-51.
6. Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S, Weigl L, et al. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy* 2001, 56: 1172-9.
7. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125: 116-25.
8. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113: 832-6.
9. Ecrhs.org. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). ECRHS II Main Questionnaire, 1998 [updated 2007 September 25, cited 2011 February 1] Available from www.ecrhs.org/quests.htm.
10. Söderström L, Kober A, Ahlstedt S, et al. A further evaluation of the clinical use of specific IgE antibody testing in allergic diseases. *Allergy* 2003; 58: 921-8.
11. Woods RK, Abramson M, Bailey M, Walters EH. International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994. *Eur J Clin Nutr* 2001, 55: 298-304.
12. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004, 59: 690-7.
13. Schäfer T, Ring J. Epidemiology of adverse food reactions due to allergy or other forms of hypersensitivity. In: Eisenbrand G, Aulepp H, Dayan A, editors. *Food allergies and intolerances, DFG Symposium*. Weinheim: VCH Verlag, 1996.
14. Björnsson E, Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjöberg O. Prevalence of sensitization to food allergens in adult Swedes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996, 77: 327-32.
15. Alvarado MI, Pérez M. Study of food allergy on Spanish population. *Allergol et Immunopathol* 2006, 34: 185-93.
16. Marklund B, Ahlstead S, Nordstrom G. Health-related quality of life among adolescents with allergy-like conditions-with emphasis on food hypersensitivity. *Health and Quality of Life Outcomes* 2004, 2: 65-9.
17. DunnGalvin A, Hourihane JO'B, Frewer L, Knibb RC, Oude Elberink JNG, Klinge I. Incorporating a gender dimension in food allergy research:a review. *Allergy* 2006; 61: 1336-43.
18. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113: 805-19.
19. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121: 1210-8.
20. Sicherer S, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 112: 1203-7.
21. Rodriguez J, Crespo JF. Clinical features of cross-reactivity of food allergy caused by fruits. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002, 2: 233-8.
22. Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci* 2002, 964: 47-68.
23. Davis CM. Food Allergies: Clinical Manifestations, Diagnosis and Management. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2009, 39: 236-54.
24. Bischoff S, Crowe S. Gastrointestinal Food Allergy: New insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterology* 2005, 128: 1089-113.
25. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 107: 191-3.
26. Clark S, Bock SA, Gaeta TJ, Brenner BE, Cydulka RK, Camargo CA. Multicenter study of emergency department visits for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113: 347-52.
27. Sheikh A, Alves B. Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *BMJ* 2000, 320: 1441.
28. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation of food allergies. *Gastroenterology* 2001, 120: 1023-5.
29. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 100: 444-51.
30. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 107: 891-6.
31. Hide W, Arshad SH, Twiselton R, Stevens M. Cord serum IgE: an insensitive method for prediction of atopy. *Clin Exp Allergy* 1992, 21: 739-43.
32. Omenaas E, Bakke P, Elsayed S, Hanoo R, Gulsvik A. Total and specific serum IgE levels in adults: relationship

- to sex, age and environmental factors. *Clin Exp Allergy* 1994, 24: 530-9.
33. *Grigoreas C, Pappas D, Galatas ID, Kollias G, Papadimos S, Papadakis P.* Serum total IgE levels in a representative sample of a Greek population. *Allergy* 1993, 48: 142-6.
34. *Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, Wood RA.* The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114: 144-9.
35. *Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, et al.* The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005, 35: 1220-6.

Αλληλογραφία:

Θ. Αλεξανδρόπουλος

Στ. Ελμάζη 4, Αμπελόκηποι

561 23 Θεσσαλονίκη

teoalex@auth.gr

Corresponding author:

Th. Alexandropoulos

St. Elmazi 4, Ambelokipi

561 23 Thessaloniki

Greece

Ο θάνατος στην παιδική ηλικία ως αποτέλεσμα κακοποίησης και παραμέλησης. Επιδημιολογική διερεύνηση του φαινομένου βάσει ιατροδικαστικών εκθέσεων και ευρημάτων

Ε. Αντωνιάδου¹, Θ. Δαρδαβέστης¹, Ε. Παύλου², Ε. Ζαγγελίδου³,
Κ. Κουτσαμπασόπουλος¹, Σ. Ντούγκου⁴

¹ Εργαστήριο Υγιεινής Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ, Θεσσαλονίκη

² Β' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

³ Ιατροδικαστική Υπηρεσία του νομού Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

⁴ Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Σκοπός της παρούσας έρευνας αποτελεί η μελέτη του φαινομένου της παιδοκτονίας και της παραμέλησης στην κεντρική Μακεδονία, κατά τα έτη 1972-1992 και η επιδημιολογική διερεύνησή του. Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη από τα αρχεία του Εργαστήριου Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας της Ιατρικής σχολής Α.Π.Θ. Εντοπίσθηκαν συνολικά 1045 θάνατοι παιδιών, από τους οποίους οι 146 προέκυψαν ως αποτέλεσμα κακοποίησης και παραμέλησης. Ο αριθμός των θανάτων που κατογράφηκαν κατά τις δύο δεκαετίες φαίνεται να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ($p = 0,001$). Εντοπίσθηκαν 16 (1,5%) περιστατικά αποδειγμένων παιδοκτονιών, από τα οποία τα μισά αφορούσαν σε βρέφη κάτω του έτους, ενώ η πλειοψηφία των θυμάτων ήταν αγόρια (56,2%). Από την έρευνα προέκυψε πως η δολοφονία των παιδιών ήταν αποτέλε-

σμα ασφυξίας (25%), μη παροχής πρώτων βοηθειών σε νεογέννητα (37,5%) και πραγματοποίησης πτοικίλων κακώσεων με μέσα όπως πυροβόλα όπλα και νύσσοντα όργανα (37,5%). Αντίθετα με τις περιπτώσεις παιδοκτονιών το μεγαλύτερο ποσοστό των θανάτων λόγω παραμέλησης αφορούσε σε παιδιά σχολικής ηλικίας (46,9%). Η πλειονότητα των θανάτων σχετίζονταν με πνιγμονές εντός ύδατος (41,9%), κακώσεις λόγω πλημμελούς επιτήρησης (34,1%), καθώς και με ασφυξία λόγω εισρόφησης (12,4%). Η παρούσα έρευνα καταδεικνύει την αναγκαιότητα να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες σχετικά με τη διερεύνηση αυτού του φαινομένου, το οποίο αν και έχει περιορισμένη συχνότητα στο γενικό πληθυσμό έχει δραματικές επιπτώσεις στο παιδί και σε ολόκληρη την κοινωνία.

Ελλην Ιατρ 2011, 77: 74 - 78.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κακοποίηση του παιδιού αποτελεί ένα πρόβλημα μείζονος σημασίας, με βαθιές οιζες ανά τους αιώνες. Διαχρονικά αφορά σε όλες τις κοινωνίες και τα κοινωνικά στρώματα και σε αρκετές περιπτώσεις περιστατικά κακομεταχείρισης παιδιών αποτέλεσαν αντικείμενο διαπραγμάτευσης στην

λογοτεχνία, την τέχνη και τις επιστήμες. Μπορεί να εκδηλωθεί με ποικίλες μορφές, όπως είναι η σωματική, η σεξουαλική και η συναισθηματική κακοποίηση ή ακόμα και ως παραμέληση¹. Ακραία μορφή σωματικής κακοποίησης είναι η παιδοκτονία, η οποία αν και δεν αποτελεί συχνό φαινόμενο προβληματίζει και απασχολεί².

Στις περιπτώσεις θανάτων λόγω παραμέλησης, οι αιτίες του οφείλονται στην αδυναμία του κηδεμόνα να προσφέρει στο παιδί προστασία, αγάπη, σύτιση, στέγη, μόρφωση και ιατρική φροντίδα. Η παραμέληση μπορεί να είναι χρόνια (υποσιτισμός) ή οξεία (ελλιπής επίβλεψη)³.

Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ, εκατομμύρια παιδιά έχουν υπάρξει θύματα κακοποίησης και υπολογίζεται, ότι μόνο το έτος 2000 δολοφονήθηκαν 57.000 παιδιά κάτω των 15 ετών παγκοσμίως. Ο αριθμός αυτός εκτιμάται ότι είναι μεγαλύτερος, καθώς ένα σημαντικό ποσοστό θανάτων δεν αποδεικνύεται επαρκώς και λανθασμένα αποδίδεται σε πτώσεις, εγκαύματα, πνιγμούς και άλλες αιτίες^{4,5}. Τα βρέφη και τα πολύ μικρά παιδιά έως και τα 4 έτη φαίνεται να κινδυνεύουν περισσότερο από τα μεγαλύτερα παιδιά, με ρυθμό θυματοποίησης διπλάσιο από αυτό των παιδιών ηλικίας από 5 έως και 14 ετών. Ο κίνδυνος για την κακοποίηση ενός παιδιού μέχρι θανάτου ποικιλεί από χώρα σε χώρα. Σε αναπτυγμένες χώρες ο ρυθμός θυματοποίησης υπολογίζεται στο 2.2 και 1.8 ανά 1.000.000 πληθυσμό για τα αγόρια και τα κορίτσια αντίστοιχα. Στις αναπτυσσόμενες χώρες ο ρυθμός αυτός είναι 2-3 φορές υψηλότερος, ενώ στις υποανάπτυκτες χώρες, όπως σε χώρες τις Αφρικής μπορεί να φτάσει και το 17.9 για τα αγόρια και 12.7 ανά 100.000 πληθυσμό για τα κορίτσια⁶.

Τα αίτια που μπορούν να οδηγήσουν στη δολοφονία ενός παιδιού είναι πολλά και ποικίλα. Η ψυχική νόσος του γονέα αποτελεί σημαντικό παράγοντα, με την επιλόγειο κατάθλιψη να πρωταγωνιστεί⁸. Πολλές περιπτώσεις αφορούν σε παιδιά από ανεπιθύμητες κυήσεις, αντεκδίκησης του άλλου συζύγου, καθώς και σε περιπτώσεις συστηματικής, ανεξέλεγκτης και βαριάς σωματικής κακοποίησης και παραμέλησης^{7,8}. Τέλος, ένας γονέας μπορεί να δολοφονήσει το παιδί του από «αλτρουισμό» ή από οίκτο. Εδώ υπάγονται περιπτώσεις, στις οποίες το παιδί πάσχει από κάποιο ανίατο νόσημα και ο γονέας προσπαθεί να το ανακουφίσει, με την ευθανασία ως την μοναδική έσχατη λύση. Επιπρόσθετα, ο τύπος αυτός των δολοφονιών σχετίζεται και με περιπτώσεις γονέων αυτοχείρων, οι οποίοι δεν θέλουν να αφήσουν πίσω τα παιδιά τους και να τα εγκαταλείψουν⁹.

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η μελέτη του φαινομένου της παιδοκτονίας και παραμέλησης στην κεντρική Μακεδονία, κατά τα έτη 1972-1992 και η επιδημιολογική διερεύνησή του. Επιχειρείται η ανάδειξη των βασικών χαρακτηριστι-

κών των θυμάτων και γίνεται προσπάθεια συσχέτισή τους με τη διεθνή βιβλιογραφία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πρόκειται για μία αναδομική μελέτη με πηγή άντλησης στοιχείων τα αρχεία του Εργαστηρίου Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας της Ιατρικής σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Τα αρχεία βρίσκονται σε έντυπη μορφή και αφορούν στους νομούς της περιφέρειας της Κεντρικής Μακεδονίας.

Μελετήθηκαν περιπτώσεις θανάτων παιδιών, που κατέληξαν στο Εργαστήριο κατά τα έτη 1972-1992. Περιστατικά από μεταγενέστερα έτη δεν συμπεριλήφθηκαν στην εργασία, καθώς δεν ήταν εφικτό να συγκεντρωθούν πλήρως. Κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης 20ετίας εντοπίσθηκαν συνολικά 1045 θάνατοι παιδιών, από τους οποίους οι 146 προέκυψαν ως αποτέλεσμα κακοποίησης και παραμέλησης.

Στην έρευνα συμπεριλήφθηκαν όλα τα παιδιά ανεξαρτήτως φύλου, που δεν συμπλήρωσαν το 14 έτος της ηλικίας τους και των οποίων ο θάνατος προήλθε αποκλειστικά ως αποτέλεσμα κακοποίησης ή παραμέλησης ή ήταν αδύνατο να διευκρινισθεί. Αποκλείσθηκαν παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας καθώς οι θάνατοι από κακοποίηση ή παραμέληση σε αυτές τις ηλικίες είναι πιο σπάνιοι και οι δράστες κυρίως εκτός οικογένειας¹¹. Στην παρούσα εργασία διασφαλίσθηκαν όλα τα ζητήματα ηθικής και δεοντολογίας και εξασφαλίσθηκε απόλυτα, η ανωνυμία και το απόρρητο των προσωπικών δεδομένων που καταγράφηκαν.

Η ανάλυση των δεδομένων που προέκυψαν από την έρευνα έγινε με τη βοήθεια του λογισμικού προγράμματος SPSS 15. Οι ποσοτικές μεταβλητές περιγράφηκαν με περιγραφικά στατιστικά και οι ποιοτικές με συχνότητες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τη μελέτη των αρχείων του Εργαστηρίου κατά τα έτη 1972-1992 εντοπίσθηκαν 146 περιπτώσεις παιδιών ο θάνατος των οποίων προήλθε από βαριά κακοποίηση και παραμέληση (14%), καθώς και 35 περιπτώσεις τα αίτια των οποίων δεν ήταν εφικτό να διευκρινισθούν επαρκώς (3,3%). Κατά την πρώτη δεκαετία που μελετήθηκε, εντοπίσθηκαν 86 (58,9%) περιστατικά κακοποίησης και παραμέλησης, ενώ 60 (41,1%) αφορούσαν στη δεύτερη. Οι θάνατοι από κακοποίηση και παραμέληση κατά τις δύο δεκαετίες φαίνεται να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ($p=0,001$ Chi square (fisher's exact test)).

Ο μέσος όρος (Mean) των ηλικιών των θανόντων ήταν 64,4 μήνες (S.D.=5,03), με τη διάμεσο (Median) στους 48 μήνες ή αλλιώς τα 4 έτη. Το εύρος των ηλικιών κυμαίνονταν από νεογνά λίγων ορών έως και παιδιά 13 ετών. Είναι απαραίτητο να επισημανθεί ότι παρατηρήθηκε ένα σημαντικό ποσοστό θανάτων σε νεογνά που δεν συμπλήρωσαν τον πρώτο μήνα της ζωής τους (9,6% και

Πίνακας 1. Κατανομή των ηλικιών των θυμάτων σε μήνες

Φύλο	Αριθμός	Μέσος όρος (mean)	Τυπική απόκλιση (S.D)	Εύρος ηλικιών (Range)
Άρρενα	99	69,2	5,2	1-156
Θήλεα	43	50,2	4,1	1-156
Σύνολο	146	64,4	5,03	1-156

N:14), μείωση του ποσοστού στα μεγαλύτερα βρέφη και σταδιακή αύξηση των θανάτων μετά τη συμπλήρωση του πρώτου έτους με αποκορύφωση στα 3 έτη (12,3% N:18). Στη συνέχεια παρατηρείται πτωτική πορεία των συχνοτήτων με ελαφρές διακυμάνσεις.

Όσον αφορά στο φύλο των παιδιών που μελετήθηκαν το 29,5% ήταν θήλεα (N:43), ενώ το 67,8% άρρενα(N:99). Σε τέσσερις περιπτώσεις το φύλο του παιδιού ήταν άγνωστο. Ωστόσο, το φύλο σε σχέση με την αιτία θανάτου (παραμέληση/δολοφονία) δεν φαίνεται να διαφέρει στατιστικά σημαντικά ($p=0,641$ Chi square). Πιο συγκεκριμένα, για τα αγόρια ο μέσος όρος ηλικίας ήταν οι 69,2 (SD.=5,2) μήνες ή τα 5,7 έτη, ενώ για τα κορίτσια οι 50,6 (SD.=4,1) μήνες ή διαφορετικά τα 4,2 έτη. Η διάμεσος ήταν 60 και 36 μήνες (5 και 3 έτη) για τα αγόρια και τα κορίτσια αντίστοιχα (Πίν. 1).

Από τα περιστατικά που μελετήθηκαν κατά την 20ετία που ερευνάται, τα 16 (1,5%) αφορούσαν σε περιπτώσεις δολοφονιών και αποδεδειγμένης κακοποίησης, ενώ τα 130 (12,4%) σε θανάτους λόγω παραμέλησης. Τα μισά περιστατικά των παιδοκτονιών (N:8) αφορούσαν σε βρέφη κάτω του έτους, το 18,8 % (N:3) σε παιδιά προσχολικής ηλικίας και το 31,2% (N:5) σε παιδιά σχολικής ηλικίας. Η πλειοψηφία των θυμάτων ήταν αγόρια (56,2%, N:9), ενώ σε 5 περιπτώσεις τα θύματα ήταν κορίτσια (31,2%). Σε 2 περιστατικά το φύλο των παιδιών ήταν άγνωστο. Οι τρόποι που χρησιμοποιήθηκαν για η δολοφονία των παιδιών ήταν η ασφυξία /στραγγαλισμός (25%, N:4), η μη παροχή πρώτων βοηθειών σε νεογνά που μόλις γεννήθηκαν (37,5%, N:6) και τέλος η πραγματοποίηση κακώσεων με διάφορους τρόπους όπως πυροβόλα όπλα/νύσσοντα οργανα (37,5%, N:6). Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι σε κανένα από τα θύματα δεν εντοπίσθηκαν ίχνη σεξουαλικής κακοποίησης.

Σε αντίθεση με τις περιπτώσεις παιδοκτονιών, μόλις το 10,8% (N:14) των θανάτων λόγω παραμέλησης αφορούσαν παιδιά ηλικίας κάτω του έτους, ενώ σε ένα μεγάλο ποσοστό των θανάτων επρόκειτο για παιδιά σχολικής ηλικίας (N:61, 46,9%) και προσχολικής ηλικίας (N:55, 42,3%). Επιπρό-

σθετα, το 69,2% των περιπτώσεων των θυμάτων ήταν αγόρια (N:90), ενώ το 29,2% κορίτσια (N:38). Η πλειονότητα των θανάτων από παραμέληση αφορούσε πνιγμονές εντός άδατος (41,9% N:54), κακώσεις λόγω πλημμελούς επιτήρησης (34,1%, N:44), καθώς και ασφυξία λόγω απόφραξης των ανώτερων αεροφόρων οδών από ξένο σώμα (12,4%, N:16). Άλλες μορφές παραμέλησης αποτέλεσαν οι θάνατοι λόγω φαρμακευτικής δηλητηρίασης (3,9%), ηλεκτροπληξίας (1,6%) και εγκαυμάτων (2,3%).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην εργασία παρατηρείται μία σημαντική μείωση των θανάτων από κακοποίηση και παραμέληση κατά τη δεύτερη δεκαετία της μελέτης. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε ίσως να αποδοθεί στην καλύτερη ενημέρωση και ευαισθητοποίηση τόσο των επλαγγελματιών υγείας, όσο και των γονέων για την προστασία και την πρόληψη του φαινομένου. Παράλληλα, η άνοδος του βιοτικού επιπέδου και η βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης με την πάροδο των ετών στον ελλαδικό χώρο μπορεί και να συντέλεσε προς αυτήν την κατεύθυνση.

Όσον αφορά στην ηλικία των θυμάτων παρατηρείται μια σταδιακή μείωση των παιδοκτονιών με την αύξηση της ηλικίας του παιδιού και τα βρέφη φαίνεται να κινδυνεύουν περισσότερο να κακοποιηθούν μέχρι θανάτου σε σχέση με τα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, ένα παιδί έχει 4πλάσιες πιθανότητες να πεθάνει από μη τυχαίες κακώσεις κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής του σε σχέση με οποιαδήποτε άλλη στιγμή της ζωής του^{10,11}. Επιπρόσθετα, τα μικρότερα των τριών μηνών βρέφη φαίνεται να κινδυνεύουν περισσότερο σε σχέση με τα μεγαλύτερα βρέφη και υπολογίζεται ότι πάνω από το 40% των παιδοκτονιών κάτω του έτους αφορά την ηλικία αυτή¹².

Στην παρούσα έρευνα η συχνότητα των θανάτων από παραμέληση στην βρεφική ηλικία είναι σχετικά χαμηλή, αυξάνεται κατά την προσχολική ηλικία και αποκτά πτωτική πορεία κατά την σχολι-

κή ηλικία με ελαφρές διακυμάνσεις. Σύμφωνα με την υπόλοιπη βιβλιογραφία, θάνατοι παιδιών κατά την σχολική και προσχολική ηλικία, πολύ συχνά οφείλονται σε παραμέληση και έλλειψη επιτήρησης από τους φροντιστές¹³.

Στην συγκεκριμένη μελέτη δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στο φύλο του παιδιού και στην αιτία θανάτου του (παραμέληση/δολοφονία), παρόλο που φαίνεται ότι υπάρχει μια αυξημένη αναλογία για τα άρρενα θύματα και το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με πολλές έρευνες¹⁴⁻¹⁶.

Οι συνήθεις τρόποι που χρησιμοποιήθηκαν για η δολοφονία των παιδιών, ήταν η ασφυξία /στραγγαλισμός, η μη παροχή πρώτων βοηθειών σε νεογνά που μόλις γεννήθηκαν και τέλος η πραγματοποίηση κακώσεων με διάφορους τρόπους όπως πυροβόλα όπλα/νύσσοντα όργανα. Στη βιβλιογραφία φαίνεται, ότι για τα παιδιά προσχολικής ηλικίας οι δράστες συχνά χρησιμοποιούν λιγότερο βίαιους τρόπους, όπως η πνιγμονή, η ασφυξία και η δηλητηρίαση, σε σχέση με τα παιδιά σχολικής ηλικίας, όπου συνήθως οι βαριές κακώσεις αποτελούν την αιτία θανάτου τους¹⁷. Εκτιμάται μάλιστα ότι ο τρόπος δολοφονίας ενός παιδιού σχετίζεται με την χώρα στην οποία πραγματοποιείται το έγκλημα καθώς και με τον ίδιο τον δράστη (φύλο, σχέση με το παιδί)¹⁸.

Οι θάνατοι παιδιών από κακοποίηση και παραμέληση αποτελούν ένα φαινόμενο, το οποίο αν και έχει περιορισμένη συχνότητα στο γενικό πλήθυσμό, είναι μείζονος σημασίας, καθώς αντανακλά το επίπεδο συνοχής, πρόληψης και ευαισθησίας της κάθε κοινωνίας¹⁹. Γίνεται φανερό ότι είναι απαραίτητο να γίνουν περισσότερες μελέτες σχετικά με τη διερεύνηση αυτού του φαινομένου, καθώς τις περισσότερες φορές συνοδεύεται και από άλλες μορφές κακοποίησης. Η έγκαιρη εντόπιση παιδιών που πιθανόν να κινδυνεύουν, η ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών υγείας, των γονέων και η κινητοποίηση των αρμόδιων φορέων, ίσως θα μπορούσε να συμβάλει στην πρόληψη και τον περιορισμό αυτών των θανάτων^{20,21}.

ABSTRACT

Antoniadou E, Dardavasis Th, Paulou E, Zaggelidou E, Koutsampasopoulos K, Njau S. Death in childhood as a result of abuse and neglect. Epidemiological investigation of the phenomenon based on forensic reports and other findings. Hell Iatr 2011, 77: 74-78.

The purpose of this research is to study the phenomenon of infanticide and neglect in central Macedonia, during the years 1972-1992. This is a retrospective study from archives of the Department of Forensic Medicine and Toxicology at Medical School of Aristotle University of Thessaloniki. There were identified 1045 deaths of children, of whom 146 have arisen as a result of abuse and neglect. Deaths registered during the two decades appear to differ significantly ($p=0.001$). There were identified 16 (1.5%) cases of proven infanticide, half of which were infants under one year old. The majority of victims were boys (56.2%). The most frequent murder methods was suffocation (25%), failure to provide first aid in newborns (37.5%) and performing a variety of injuries (37.5%). Unlike the cases of infanticide the largest proportion of deaths due to neglect involved in school children (46.9%). The majority of deaths related to drowning in water (41.9%), injuries due to inadequate monitoring (34.1%), and asphyxia (12.4%). This research demonstrates the necessity more studies to take place on the investigation of this phenomenon, which although it has limited frequency in the general population has dramatic consequences for the child and the whole society.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Agathonos-Georgopoulou H. Child Maltreatment in Greece: A Review of Research. Child Abuse Review 1997, 6: 257-71.
- Stanton J, Simpson A. filicide: A Review. International Journal of Law and Psychiatry 2002, 25: 1-14.
- Belsky J. Etiology of Child Maltreatment: A Developmental-Ecological Analysis. Psychological Bulletin 1993, 114, 3: 413-34.
- Adinkrah M. Maternal infanticides in Fiji. Child Abuse Negl 2000, 24: 1543-55.
- Meadow R. Unnatural sudden infant death. Arch Dis Child 1999, 80: 7-14.
- World Health Organization. Child abuse and neglect by parents and other caregivers. World Report on Violence and Health. Geneva 2000, 3: 57-81.
- Liem M, Koenraadt F. Filicide: a comparative study of maternal versus paternal child homicide. Crim Behav Mental Health 2008, 18: 166-76.
- Resnick P.J. Child murder by parents. Am J Psychiatry 1969, 126: 325-34.
- Wilczynski A, Morris A. Parents who kill their Children. Criminal Law Review 1993, 31-6.
- Christoffel K. Homicide in childhood: A public health problem in need of attention. Am J Public Health 1984, 74: 68-70.
- Marks M, Kumar R. Infanticide in Scotland. Med Sci Law 1996, 36: 299-305.

12. *Flynn M, Abel A, Shaw J.* Homicide of Infants. *J Clin Psychiatry* 2007, 68: 1501-9.
13. *Silverman A, Kennedy W.* Women who kill their children. *Violence Vict* 1988, 3: 133-7.
14. *Marks M, Kumar R.* Infanticide in England and Wales. *Med Sci Law* 1993, 33: 329-39.
15. *Oberman M.* Mothers who kill: Cross-cultural patterns in and perspectives on contemporary maternal filicide. *Int J Law Psychiatr* 2003, 26: 493-514.
16. *Flynn S, Swinson N, While D, et al.* Homicide followed by suicide: a cross-sectional study. *J Forensic Psychiatr Psychol* 2009, 20: 306-32.
17. *Somander K, Rammer M.* Intra and extra-familial child homicide in Sweden 1971-1980. *Child Abuse Negl* 1991, 15: 45-55.
18. *Crittenden P, Craig S.* Development trend in the nature of child homicide. *J Interpers Violence* 1990, 5: 202-16.
19. *Friedma, SH, Horowitz SM, Resnick PJ.* Child Murder by Mothers: A critical analysis of the current state of knowledge and a research agenda. *Am J Psychiatry* 2005, 162: 1578-87.
20. *Friedman SH, Resnick PJ.* Child murder by mothers: patterns and prevention. *World Psychiatry* 2007, 6: 137-41.
21. *West S.* An Overview of Filicide. *Psychiatry* 2007, 4: 48-57.

Αλληλογραφία:

Ε.Αντωνιάδου

Ιπποδρομίου 58 - Άνω Τούμπα

543 51 Θεσσαλονίκη

e-mail: aelisave@auth.gr

Corresponding author:

Ε. Antoniadou

58, Ipodromiou Str - A.Toumpa

543 51 Thessaloniki

Greece

Ο ρόλος της κολπικής ισχαιμίας και της φλεγμονώδους αντίδρασης στην εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη

Α. Βλάχου¹, Β. Χάτσιου², Χ. Φυτίλη², Θ. Κοντακιώτης²,
Κ. Αναστασιάδης³, Χ. Παπακωνσταντίνου³, Π. Σπανός³

¹ Θωρακο-Καρδιοχειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

² Βιοχημικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

³ Ά' Κλινική Θώρακος-Καρδιάς και Μεγ. Αγγείων Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Εισαγωγή: Η παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή είναι η συνηθέστερη επιπλοκή μετά από εγχειρήσεις ανοιχτής καρδιάς. Η παρούσα μελέτη έχει ως στόχο τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της κολπικής ισχαιμίας και της μετεγχειρητικής φλεγμονώδους αντίδρασης με την εμφάνιση μετεγχειρητικής παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής. Υλικό και μέθοδος. Στη μελέτη συμμετείχαν 50 ασθενείς από τους οποίους οι 42 (84%) ήταν άνδρες και οι 8 (16%) γυναίκες ηλικίας από 40-70 ετών. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη υπό εξωσωματική κυκλοφορία και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η ομάδα Α περιέλαβε 25 ασθενείς (23 άνδρες και 2 γυναίκες, μέση ηλικία 58,6 έτη) που υπεβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη και μετά την επέμβαση διατήρησαν το φλεβοκομβικό ρυθμό. Η ομάδα Β περιέλαβε τους 25 ασθενείς (19 άνδρες και 6 γυναίκες, μέση ηλικία 61,2 έτη) οι οποίοι τη 2η-4η μετεγχειρητική ημέρα εμφάνισαν κολπική μαρμαρυγή. Η ομοκυστεΐνη, το φολικό οξύ, η βιταμίνη B₁₂, το pro-ANP, το BNP, η CRP μετρήθηκαν την ημέρα της εισαγωγής καθώς και τη 2η-4η μετεγχειρητική μέρα. Επίσης μελετήθηκε η συσχέτιση της εντόπισης της βλάβης της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας, καθώς και της θερμοκρασίας της αριστερής κοιλίας και του δεξιού κόλπου στη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.

σης με την εμφάνιση μετεγχειρητικά παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής. Αποτελέσματα: Στην ομάδα Β η μέση τιμή της CRP ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με την μέση τιμή της CRP της ομάδας Α μετά την επέμβαση (16,8 έναντι 10,9 mg/dl, p=0,001). Η μέση τιμή του φολικού οξέος προεγχειρητικά ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα Α σε σχέση με την ομάδα Β (5,9 έναντι 3,9 ng/ml, p=0,008). Δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση τιμή της ομοκυστεΐνης, της βιταμίνης B12 και του ANP. Η μέση τιμή του BNP διαπιστώθηκε ότι ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα Β πριν και μετά την επέμβαση, χωρίς να αποτελεί στατιστικά σημαντικό παράγοντα για την εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής. Στην ομάδα Α η μέση τιμή της θερμοκρασίας του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας καθώς και του δεξιού κόλπου στη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης στατιστικά ήταν υψηλότερη σε σχέση με την ομάδα Β. Συμπέρασμα: Από τους παράγοντες του οξειδωτικού στρες που μελετήσαμε αποδείχθηκε ότι το φολικό οξύ συμβάλλει στη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού, ενώ η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση σχετίζεται με την εμφάνιση μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής. Ελλην. Ιατρ. 2011, 77: 79 - 86.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παροξυνική κολπική μαρμαρυγή αποτελεί τη συνηθέστερη επιπλοκή μετά από εγχειρήσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Εμφανίζεται κυρίως την 2^η-4^η μετεγχειρητική μέρα, σε συχνότητα 25-40% των ασθενών μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη και 50-60% μετά από αντικατάσταση βαλβίδας. Η συχνότητα εμφάνισης της κολπικής μαρμαρυγής είναι υψηλότερη στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε συνδυασμένες επεμβάσεις, ενώ είναι χαμηλότερη στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς¹. Η εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής είναι δυνατό να οδηγήσει σε μετεγχειρητικές επιπλοκές, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο, επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα (π.χ. εμβολές στη μεσεντέριο αρτηρία), έμφραγμα του μυοκαρδίου και ενίστε καρδιογενή καταπληξία και θάνατο^{2,3}. Οι επιπλοκές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα τη συνολική παράταση της παραμονής του ασθενούς στο νοσοκομείο και αύξηση του κόστους νοσηλείας.

Έχουν μελετηθεί μέχρι σήμερα διάφοροι παράγοντες ως πιθανά αίτια εμφάνισης της παροξυνικής κολπικής μαρμαρυγής μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Κυριότεροι είναι: ο παρατεταμένος χρόνος εξωσωματικής κυκλοφορίας, ο παρατεταμένος χρόνος αποκλεισμού της αορτής, η τοποθέτηση φλεβικής κάνουλας στο δεξιό κόλπο, η τοποθέτηση vent στην αοιστερή κοιλία, η πλημμελής μυοκαρδιακή προστασία, η ρευματική καρδιοπάθεια, η προεγχειρητική χρήση δακτυλίτιδας, το ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής, η καρδιακή συχνότητα >100 σφύξεις/λεπτό, η ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθει^{4,5}.

Η παθοφυσιολογία της κολπικής μαρμαρυγής μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστη. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η φλεγμονώδης αντίδραση και το οξειδωτικό στρες πιθανόν να παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της^{6,7}. Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ φλεγμονώδους αντίδρασης και εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής μελετήθηκε για πρώτη φορά από τον Frustaci, ο οποίος απέδειξε ότι στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υπήρχε εντονότερη φλεγμονώδης αντίδραση, νέκρωση και ίνωση των μυοκυττάρων του κόλπου σε σχέση με τους ασθενείς που διατήρησαν φλεβοκομβικό ρυθμό. Στο κολπικό μυοκαρδίο στη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής παρατηρείται σημαντική οξειδωτική καταστροφή των μυοκαρδιακών κυττάρων, η ο-

ποία πιθανόν να συμβάλλει στην κολπική αναδιαμόρφωση (atrial remodeling). Η εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής βασίζεται σε ηλεκτροφυσιολογικές και δομικές αλλαγές στον κόλπο. Οι δομικές αλλαγές σχετίζονται με ανωμαλίες στην αρχιτεκτονική του κόλπου, όπως ίνωση, απόπτωση κυττάρων και παραμόρφωση των ιστών. Οι ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές σχετίζονται με τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας και της ανερέθιστης περιόδου.

Η παρούσα μελέτη έχει ως στόχο τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ κολπικής ισχαιμίας και μετεγχειρητικής συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης με την εμφάνιση μετεγχειρητικά παροξυνικής κολπικής μαρμαρυγής. Παράλληλα μελετήθηκε η συσχέτιση της θερμοκρασίας της αοιστερής κοιλίας καθώς και του δεξιού κόλπου στη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης με την εμφάνιση μετεγχειρητικά παροξυνικής κολπικής μαρμαρυγής.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμμετείχαν 50 ασθενείς από τους οποίους οι 42 ήταν άνδρες (84%) και οι 8 γυναίκες (16%) με μέση ηλικία 60 ετών (εύρος: 40-70 έτη). Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν φυσιολογική αναπνευστική και νεφρική λειτουργία, ικανοποιητικό κλάσμα εξώθησης (KE ≥40%), ασταθή ή σταθερή στηθάγχη και ως ενδεδειγμένη αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου θεωρήθηκε η διενέργεια αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Αποκλείσθηκαν από τη μελέτη ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης (KE≤40%), πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (≤6 εβδομάδες), ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής, νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού >1,4 mg/ml), χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, σακχαρώδη διαβήτη, ηλικία >70 ετών, καθώς και ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συνδυασμένες επεμβάσεις ή που αντιμετωπίστηκαν επειγόντως.

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη υπό εξωσωματική κυκλοφορία από την ίδια χειρουργική ομάδα και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η ομάδα Α περιέλαβε 25 ασθενείς (23 άνδρες και 2 γυναίκες με μέση ηλικία 58,64 έτη) πού υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη και μετά την επέμβαση διατήρησαν το φλεβοκομβικό ρυθμό, ενώ η ομάδα Β περιέλαβε 25 ασθενείς (19 άνδρες και 6 γυναίκες με μέση ηλικία 61,2 έτη) οι οποίοι την 2^η-4^η μετεγχειρητική ημέρα εμφάνισαν κολπική μαρμαρυγή.

Χειρουργική τεχνική: Μέση στερονοτομή και διάνοιξη του περικαρδίου. Ταυτόχρονη παρασκευή της έσω αοιστερής μαστικής αρτηρίας και των φλεβικών μοσχευμάτων (μείζονα σαφηνή φλέβα). Χορήγηση ηπαρίνης. Τοποθέτηση της αορτοριακής κάνουλας στην ανιούσα αορτή και της φλεβικής κάνουλας διπλού αυλού στο δεξιό κόλπο, του καθετήρα καρδιοπληγίας στον στεφανιαίο κόλπο και στην ανιούσα αορτή και του vent στην ανιούσα αορτή. Εισαγωγή του ασθενούς στην εξωσωματική κυκλοφορία. Αποκλεισμός της ανιούσης αορτής και καταχραφή της θερμοκρασίας του μυοκαρδίου στην αοιστερή κοιλία, στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα και στο δεξιό κόλπο με ειδικό θερμόμετρο. Χορήγηση διαλύματος

ψυχοής αιματικής καρδιοπληγίας παλίνδρομα διαμέσου του στεφανιάδου κόλπου και ορθόδρομα από τη ρίζα της ανιούσης αιοτής. Σταδιακή πτώση της θερμοκρασίας του μυοκαρδίου. Πραγματοποίηση των περιφερικών αναστομώσεων. Η διενέργεια των κεντρικών αναστομώσεων έγινε κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της αιοτής. Σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης πραγματοποιούνταν συνεχής μέτρηση της θερμοκρασίας του μυοκαρδίου. Μετά το τέλος των αιοτοστεφανιών παρακάμψεων αφαίρεση της λαβίδας αποκλεισμού της ανιούσης αιοτής και σταδιακή έξοδος από την εξωσωματική κυκλοφορία. Κατά τη διάρκεια της επέμβασης καταμετρήθηκε η θερμοκρασία του δεξιού κόλπου, της αριστερής κοιλίας και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος σε σταθερά επιλεγμένες ανατομικές θέσεις πριν, κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά την έξοδο από την εξωσωματική κυκλοφορία με ειδικό θερμόμετρο το οποίο συνδέεται με ειδικό μόνιτορ (Medtronic Y.S.I 400).

Το πρωτόκολλο μετεγχειρητικής παρακολούθησης περιλαμβανει διακοπή του μηχανικού αερισμού μετά από 6-12 ώρες και μεταφορά στο τμήμα την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα. Οι σωλήνες παροχής αερισμούνταν την πρώτη ή δευτερη μετεγχειρητική μέρα. Στο τμήμα υπήρχε συνεχής Η Κ παρακολούθηση (τηλεμετρία) για την καταγραφή τυχόν επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής.

Εργαστηριακές μέθοδοι: Η CRP μετρήθηκε με τη μέθοδο της νεφελομετρίας με φυσιολογικές τιμές από 0-1 mg/dl. Η ομοκυτεΐνη προσδιορίσθηκε με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA με φυσιολογικές τιμές από 5-15 μmol/L. Η μετρητήση του φολικού οξέος έγινε με τη μέθοδο της χημειοφωταύγιας με φυσιολογικές τιμές από 3-17 ng/ml. Τα επίπεδα της βιταμίνης B_{12} προσδιορίσθηκαν με τη μέθοδο της χημειοφωταύγιας με εύρος από 220-960 pg/ml. Ο προσδιορισμός των επιπέδων του BNP έγινε με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA με φυσιολογικές τιμές <50 pg/ml. Ο προσδιορισμός των επιπέδων του Pro-ANP του πλάσματος έγινε με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA με εύρος από 0-10 pmol/l.

Στατιστική ανάλυση: Τα αποτελέσματα των διαφόρων μετρήσεων καταγράφηκαν ηλεκτρονικά σε λογιστικό φύλλο. Για την περιγραφή του υλικού της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν ο μέσος όρος, η τυπική απόκλιση (standard deviation), καθώς και ο υπολογισμός των 95% ορίων εμπιστοσύνης (confidence intervals). Η στατιστική ανάλυση έγινε σε πρόγραμμα PASW18 (Predictive Analytics SoftWare, IBM Corporation 2009 Illinois USA).

Η κανονικότητα της κατανομής των δεδομένων του δεύτερου μέτρησης έγινε με τη δοκιμασία «Shapiro-Wilk test of normality» που χρησιμοποιείται για αριθμό δεδομένων <40.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών

Μεταβλητές	Ομάδα A (n=25)	Ομάδα B (n=25)	p
Ηλικία	58,6	61,2	0,3
Φύλο(άνδρες/γυναίκες)	23/2	19/6	0,2
Κλάσμα εξώθησης (%)	53,3	52	0,1
Χρόνος αποκλεισμού της αιοτής (min)	73,7	75,04	0,8
Χρόνος ισχαιμίας	99	97,5	0,8
Αριθμός στεφανιάδων αγγείων που είχαν αθηρωματική βλάβη	2,8	2,8	0,1
Αριθμός αγγείων που έγινε αιοτοστεφανιά απαρακαμψη	2,7	2,8	0,3

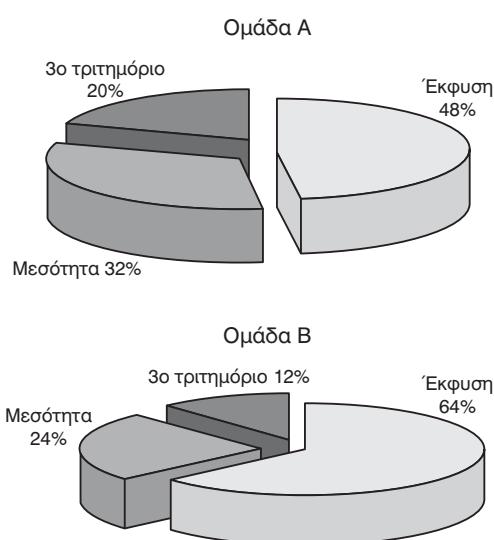
Βρέθηκε ότι οι μεταβλητές της μελέτης ακολουθούσαν κανονική κατανομή των τιμών, ώστε η χρήση παραμετρικών δοκιμασιών να θεωρείται απόλυτα συμβατή. Για τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης (null hypothesis) εφαρμόστηκαν, ανάλογα με τη φύση των συγκίνεσεων, η παραμετρική στατιστική μέθοδος «t-test» για ανεξάρτητα δείγματα, με υπολογισμό της τιμής του t (t-value) για τη μελέτη των διαφορών της κάθε μεταβλητής στην κάθε μελετώμενη ομάδα ασθενών. Λόγω της κανονικής κατανομής του δείγματος χρησιμοποιήθηκε η συσχέτιση κατά ή σύγκριση κατά «Pearson» για την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ των διαφορετικών τιμών που σε κάθε περιστατικό καταγράφηκαν. Για τα μη παραμετρικά δεδομένα χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 και η δοκιμασία «Wilcoxon Signed Ranks test». Όλες οι δοκιμασίες θεωρήθηκαν ως στατιστικά σημαντικές όταν η πιθανότητα (p) ήταν <0,05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά την ανάλυση των δημηγοραφικών και κλινικών δεδομένων δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ως προς την ηλικία, το χρόνο ισχαιμίας, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, το χρόνο αποκλεισμού της ανιούσας αιοτής, τον αριθμό των στεφανιάδων αγγείων που είχαν σοβαρή αθηρωματική νόσο, καθώς και τον αριθμό των αγγείων που διενεργήθηκε αιοτοστεφανιά απαρακαμψη (Πίν. 1). Από τους ασθενείς που εμφάνισαν μετεγχειρητικά κολπική μαρμαρυγή 7/25 (28%) εμφάνισαν ένα επεισόδιο, 12/25 (48%) εμφάνισαν δύο επεισόδια, ενώ 6/25 (24%) τρία ή περισσότερα επεισόδια. Η χρονική διάρκεια των επεισοδίων κυμάνθηκε από μία έως 24 ώρες.

Δεξιά στεφανιά αρτηρία αρτηρία: Βλάβη της δεξιάς στεφανιάδων αρτηρίας από την έκφυση έως τη μεσότητα του αγγείου καταγράφηκε στο 88% των ασθενών της ομάδας B και στο 68% της ομάδας A (p=0,2) (Εικ. 1). Συνεπώς, δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το σημείο βλάβης της δεξιάς στεφανιάδων αρτηρίας ανάμεσα στις δύο ομάδες.

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη: Προεγχειρητικά, αυ-



Εικ. 1. Κατανομή βλαβών της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας στις δύο ομάδες των ασθενών.

Ξημένα επίπεδα CRP ($>10 \text{ mg/ml}$) παρατηρήθηκαν στο 36% των ασθενών της ομάδας Α και στο 56% των ασθενών της ομάδας Β ($p=0,2$) (Πίν 2). Μετεγχειρητικά, αυξημένα επίπεδα CRP παρατηρήθηκαν στο 36% των ασθενών της ομάδας Α και στο 76% των ασθενών της ομάδας Β ($p=0,001$). Επίσης, στην ομάδα Β η μέση τιμή της CRP μετά την επέμβαση βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με την ομάδα Α ($p=0,001$) (Πίν 3).

Φολικό οξύ: Προεγχειρητικά, φυσιολογικά επίπεδα φολικού οξέος διαπιστώθηκαν στο 92% των ασθενών της ομάδας Α και στο 48% της ομάδας Β ($p=0,001$). Μετεγχειρητικά, δε βρέθηκε διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες (Πίν. 2). Επίσης, η μέση τιμή του φολικού οξέος προεγχειρητικά ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα Α σε σχέση με την ομάδα Β ($p=0,008$), ενώ δε διαπιστώθηκε στατιστική διαφορά στη μέση τιμή του φολικού οξέος μετά την επέμβαση ($p=0,2$).

Ομοκυστεΐνη: Προεγχειρητικά, το 48% των α-

σθενών της ομάδας Α είχε μέτρια υπερομοκυστεΐναιμία καθώς και το 32% των ασθενών της ομάδας Β ($p=0,6$). Μετά την επέμβαση, μέτρια υπερομοκυστεΐναιμία διαπιστώθηκε στο 48% των ασθενών της ομάδας Α και στο 32% της ομάδας Β ($p=0,02$) (Πίν. 2). Δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση τιμή της ομοκυστεΐνης στις δύο ομάδες προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά ($p=0,6$).

Βιταμίνη B₁₂: Όσον αφορά στη βιταμίνη B₁₂, δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση τιμή πριν και μετά την επέμβαση ανάμεσα στις δύο ομάδες ($p=0,1$).

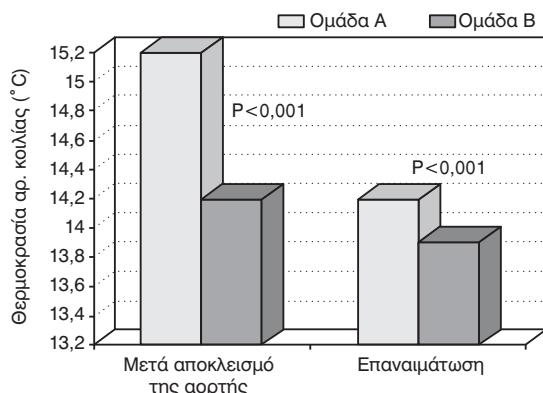
Εγκεφαλικό νατριονυρητικό πεπτίδιο (BNP): Αυξημένα επίπεδα BNP ($>50 \text{ pg/dl}$) παρατηρήθηκαν στο 32% των ασθενών της ομάδας Α πριν την επέμβαση και στο 48% των ασθενών της ομάδας Β ($p=0,1$), ενώ μετά την επέμβαση στο 32% των ασθενών της ομάδας Α και στο 72% των ασθενών της ομάδας Β ($p=0,9$) (Πίν. 2). Αν και η μέση τιμή του BNP διαπιστώθηκε μεγαλύτερη στην ομάδα Β πριν και μετά την επέμβαση, αυτή δεν αποτέλεσε στατιστικά σημαντικά παράγοντα για την εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής ($p=0,6$) (Πίν. 3).

Κολπικό νατριονυρητικό πεπτίδιο (Pro-ANP): Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση τιμή του Pro-ANP ανάμεσα στις δύο ομάδες τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά ($p=0,5$) (Πίν. 3).

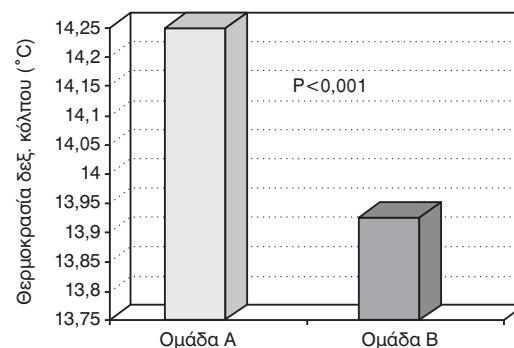
Θερμοκρασία μυοκαρδίου: Στην ομάδα Α οι μέσες τιμές της θερμοκρασίας του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας καθώς και του δεξιού κόλπου στη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της ανιούσας αιρητής (μετά τη χορήγηση του καρδιοπληγικού διαλύματος και αμέσως μετά την άρδευση του μυοκαρδίου από την έσω μαστική αρτηρία) ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες συγκριτικά με την ομάδα Β ($p=0,0001$) (Εικ. 2, 3).

Πίνακας 2. Σύγκριση των ποσοστών των ασθενών με επηρεασμένες εργαστηριακές παραμέτρους

Παράμετρος	Προεγχ/κά		p	Μετεγχ/κά		p
	Ομάδα Α (n=25)	Ομάδα Β (n=25)		Ομάδα Α (n=25)	Ομάδα Β (n=25)	
BNP >50 pg/ml	8 (32%)	12 (48%)	p=0,1	8 (32%)	18 (72%)	p=0,9
Pro-ANP <10 nmol/l	25 (100%)	25 (100%)	p=0,6	25 (100%)	25 (100%)	p=0,6
B12 >220 pg/ml	23 (92%)	22 (88%)	p=0,1	24 (96%)	22 (88%)	p=0,1
Φολικό οξύ >3 ng/ml	23 (92%)	12 (48%)	p=0,001	14 (56%)	12 (48%)	p=0,7
CRP >10 mg/dl	9 (36%)	14 (56%)	p=0,2	9 (36%)	19 (76%)	p=0,001
Ομοκυστεΐνη 15-30 μmol/l	12 (48%)	8 (32%)	p=0,02	12 (48%)	8 (32%)	p=0,02



Εικ. 2. Σύγκριση των τιμών της θερμοκρασίας της αριστερής κοιλίας μετά τον αποκλεισμό της αορτής και κατά τη διάρκεια της επανανεύσιμης αποκλεισμού της αορτής στην ομάδα A.



Εικ. 3. Σύγκριση των τιμών της διεγχειρητικής θερμοκρασίας του δεξιού κόλπου στις δύο ομάδες. Διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική μειωμένη θερμοκρασία στην ομάδα B.

Πίνακας 3. Σύγκριση των μέσων τιμών των εργαστηριακών παραμέτρων

Παράμετρος	Ομάδα Α			Ομάδα Β		
	Προεγχ/κή τιμή	Μετεγχ/κή τιμή	p	Προεγχ/κή τιμή	Μετεγχ/κή τιμή	p
BNP (pg/ml)	55,4	48,4	p=0,6	176,2	171,2	p=0,8
Pro-ANP (nmol/l)	0,25	0,22	p=0,6	0,25	0,22	p=0,6
B12 (pg/ml)	440,5	491,9	p=0,1	405,4	474,8	p=0,1
Φολικό οξύ (ng/ml)	5,9	3,7	p=0,008	3,9	3,6	p=0,2
CRP (mg/dl)	7,6	10,9	p=0,3	8,8	16,8	p=0,001
Ομοκυστεΐνη (μμολ/l)	15,1	15,8	p=0,6	15,2	14,8	p=0,6

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη μας έδειξε ότι στους ασθενείς που διατήρησαν το φλεβοκομβικό ρυθμό μετά την επέμβαση η μέση τιμή του φορικού οξείου προεγχειρητικά ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με τους ασθενείς που εμφάνισαν μετεγχειρητικά παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή. Το φορικό οξύ εκτός από τη συμμετοχή του στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης συμμετέχει στην ελάττωση της παραγωγής των ελεύθερων ριζών οξυγόνου και επομένως στην ελάττωση του οξειδωτικού στρεσ 9,10. Μπορεί να ασκήσει άμεση επίδραση στην αγγειακή λειτουργία και το οξειδωτικό στρεσ μέσω της ρύθμισης της συνθήσης του μονοξειδίου του αζώτου. Στους ασθενείς της ομάδας A της παρούσας μελέτης, λόγω των φυσιολογικών επιπτώσεων φορικού οξείου, δεν υπήρχε διαταραχή στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης, με πιθανό αποτέλεσμα την επαρκή παραγωγή γλουταθειόντης και την ελάττωση της παραγωγής των ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Προφανώς, κάπι τέτοιο δε συνέβη στην ομάδα B, όπου τα επίπεδα του φορικού οξείου ήταν ελαττωμένα.

Οι περισσότερες μελέτες που αναφέρονται^{11,12}

στη βλάβη των μυοκαρδιακών κυττάρων του κόλπου από τις ελεύθερες ριζες οξυγόνου και τη σχέση τους με την εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής, έχουν γίνει μόνο σε ασθενείς με χρόνια ή εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή και όχι σε ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή. Επίσης, δεν έχει διευκρινισθεί εάν η μείωση της παραγωγής των ελεύθερων ριζών οξυγόνου κατά την ισχαιμία-επανανεύσιμη μειώνει την εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής. Επίσης, δεν έχει αποδεχθεί η συσχέτιση μεταξύ συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης και κολπικής μαρμαρυγής. Ο ακριβής ρόλος των νατριουρητικών πεπτιδίων στη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση στην πρόκληση της κολπικής μαρμαρυγής παραμένει αδιευκρίνιστος. Ορισμένες μελέτες διαπιστώνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα της CRP προδιαθέτουν σε εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής, ενώ άλλες καταδεικνύουν ότι η εμφάνιση της σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα του BNP καθώς και του Pro-ANP.¹⁴⁻¹⁷

Οι Bruins και συν. ήταν οι πρώτοι που παρατήρησαν ότι η φλεγμονή σχετίζεται με την εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής μετά από αορτοστε-

φανιαία παράκαμψη.¹⁸ Η κολπική μαρμαρυγή εμφανίζεται την 2^η-4^η μετεγχειρητική μέρα και συμπίπτει η έναρξη της με την υψηλότερη τιμή της CRP στον ορό του αίματος. Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι η μέση τιμή της CRP είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που εμφάνισαν μετεγχειρητικά κολπική μαρμαρυγή. Η εντονότερη φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία έκτοπων κέντρων παραγωγής καρδιακών ερεθισμάτων, στην ελάττωση της διάρκειας της ανερέθιστης περιόδου και στην πυροδότηση της κολπικής μαρμαρυγής.

Η ομοκυστεΐνη του πλάσματος περιορίζει το οξειδωτικό στρες.¹⁹ Διαταραχές του μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης (είτε λόγω έλλειψης συμπαραγόντων, είτε λόγω έλλειψης βιταμίνης B₁₂ και φολικού οξέος) συνεπάγονται αύξηση των επιπέδων της στο πλάσμα,²⁰⁻²² η οποία σχετίζεται με την εμφάνιση της μετεγχειρητικής παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής.²³⁻²⁵ Στη μελέτη μας δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση τιμή της ομοκυστεΐνης ανάμεσα στις δύο ομάδες πριν και μετά την επέμβαση. Επίσης, δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά και στη μέση τιμή της βιταμίνης B₁₂. Επομένως, η ομοκυστεΐνη και η βιταμίνη B₁₂ στους ασθενείς της μελέτης δε συνέβαλαν στην ελάττωση ή αύξηση του οξειδωτικού στρες και κατά συνέπεια στην εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής.

Παράλληλα έχει διαπιστωθεί ότι κριτική στένωση της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας έχει ως αποτέλεσμα την ισχαιμία του δεξιού κόλπου καθώς και του φλεβόκομβου, που μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής²⁶ μέσω της ενεργοποίησης έκτοπων κέντρων παραγωγής καρδιακών ερεθισμάτων και μείωσης της διάρκειας της ανερέθιστης περιόδου του κολποκοιλιακού κόμβου. Δεν έχει διευκρινιστεί επαρκώς η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης τη 2^η-4^η μετεγχειρητική μέρα, καθώς και το κατά πόσον η επαναιμάτωση της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας μεύνει τη συχνότητα εμφάνισής της. Στην παρούσα μελέτη η βλάβη της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας μεύνει τη συχνότητα εμφάνισής της. Στην παρούσα μελέτη η βλάβη της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας δε σχετίζόταν στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση μετεγχειρητική παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής που μπορεί να οφείλεται στο σχετικά μικρό των ασθενών.

Όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία^{27,28} τα επίπεδα του BNP είναι αυξημένα στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, με καρδιακή ανεπάρκεια, με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας καθώς και σε

σηπτικές καταστάσεις. Στη μελέτη μας παρατηρήσαμε ότι στους ασθενείς που μετεγχειρητικά εμφάνισαν κολπική μαρμαρυγή η μέση τιμή του BNP ήταν υψηλότερη από τη φυσιολογική, αλλά δεν εμφάνιζε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τους ασθενείς που διατήρησαν το φλεβοκομβικό ρυθμό. Παράλληλα και οι μέσες τιμές του Pro-ANP σε διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Η μέτρια υποθερμία έχει διαπιστωθεί ότι ενισχύει την καρδιοπροστασία, ελαττώνοντας το οξειδωτικό στρες και τη βλάβη από ισχαιμία-επαναιμάτωση.²⁹ Αντίθετα, η βαριά υποθερμία είναι γνωστό ότι αιχάνει την παραγωγή ελεύθερων ωιδίων οξυγόνου με επακόλουθη αύξηση του οξειδωτικού στρες.^{30,31} Αυτό επαληθεύεται από την παρούσα μελέτη, καθώς η διατήρηση μετεγχειρητικά του φλεβοκομβικού ρυθμού σχετίζόταν με σχετικά υψηλότερη θερμοκρασία του μυοκαρδίου διεγχειρητικά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η εμφάνιση παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής μετά από επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης μπορεί να αποδοθεί στην ενεργοποίηση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, ενώ συμμετέχει και η πτώση της θερμοκρασίας. Η διατήρηση των επιπέδων του φολικού οξέος στο πλάσμα μπορεί συμβάλλει στη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού.

ABSTRACT

Vlachou A, Chatziou V, Fytilli X, Kontakiotis Th, Annastasiadis K, Papakonstantinou Ch, Spanos P. The role of atrial ischemia and inflammatory response in the development of atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Hell Iatr 2011; 77: 79-86.

Atrial fibrillation (AF) has been recognized as the most common arrhythmia occurring in the postoperative period after coronary artery bypass grafting. The aim of this study was to investigate the relationship between systemic inflammatory response and occurrence of postoperative AF. The study included 50 patients with severe coronary artery disease managed with coronary artery bypass grafting. They were divided in two groups; group A consisted of 25 patients who remained postoperatively on sinus rhythm, while group B included 25 patients with documented new onset of postoperative AF. We investigated blood levels of factors related to oxidative stress, such as homocysteine, vitamin B12, folic acid,

BNP and Pro-ANP as well as inflammatory markers like C-reactive protein. Furthermore, during preoperative evaluation all coronary angiograms were thoroughly studied with special emphasis given on identifying vessels supplying the right atrium and the atrioventricular node. The temperature at certain precisely specified anatomic sites of the right atrium, the left ventricle and the interventricular septum was recorded before, during and after cardiopulmonary bypass. Folic acid levels were found to be significantly related with preservation of sinus rhythm postoperatively. Systemic inflammation was found to be an important factor in development of postoperative AF as it creates structural and electrophysiologic changes in atrial cardiomyocytes. Critical high-grade stenosis of the right coronary artery was not related with the development of postoperative AF, as well as serum levels of homocysteine, vitamin B₁₂, BNP and Pro-ANP. Myocardial temperature was significantly related with postoperative AF.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Patel D, Gillinov MA, Natale A. Atrial fibrillation after cardiac surgery: Where are we now? *J Physiol* 2008; 4: 281-91.
2. Lahtinen J, Blancari F, Salmela E. Postoperative atrial fibrillation is a major cause of stroke after on pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1241-4.
3. Athanasiou T, Aziz O, Mangoush O. Do off-pump techniques reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting? *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1567-74.
4. Salamon T, Michler RE, Knott K, et al. Off pump coronary artery bypass grafting does not decrease the incidence of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 505-7.
5. Ascione R, Caputo M, Calori G, et al. Predictors of atrial fibrillation after convention and beating heart coronary surgery, A prospective randomized study. *Circulation* 2000; 102: 1530-5.
6. David R, Wagoner V. Molecular basis of atrial fibrillation. A dream or a reality? *J Cardiovasc Physiol* 2003; 667-70.
7. Lin PH, Lee SH, Su CP, et al. Oxidative damage to mitochondrial DNA in atrial muscle of patients with atrial fibrillation. *Free Radic Biol Med* 2003; 35: 1310-8.
8. Cavalli R, Kaya K, Alsan A, et al. Decrease the Incidence of atrial fibrillation after myocardial revascularization? *Circulation* 2008; 118: 476-81.
9. Shirodaria C, Antoniades C. Global improvement of vascular function and redox state with low-dose folic acid. *Circulation* 2007; 115: 2262-70.
10. Stroes ES, Faassen EE, Martasek P, et al. Folic acid reverses dysfunction of endothelial nitric oxide synthase. *Circ Res* 2000; 86: 1129-34.
11. Cha Y M, Dzeja PP, Shen WK, et al. Failing atrial myocardium: energetic deficits accompany structural remodeling and electrical instability. *Am J Physiol* 2003; 284: H1313-H1320.
12. Tamargo J, Caballero R, Gomer R, et al. Cardiac electrophysiological effects of nitric oxide. *Cardiovasc Res* 2010; 67: 593-600.
13. Kim YH, Lee JH, Lim DS, et al. Gene expression profiling of oxidative stress on atrial fibrillation in humans. *Exp Mol Med* 2003; 35: 336-49.
14. Sezai A, Hats M. Study of factors related to atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: A search for a marker to predict the occurrence of atrial fibrillation before surgical intervention. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 895-900.
15. Turk T, Ata Y, Ay D. Plasma brain natriuretic peptide after isolated on-pump coronary artery bypass grafting: prediction of postoperative adverse outcomes. *Heart Surg Forum* 2008; 11: E84-9.
16. Nouira S, Elatrous S. Neurohormonal activation in severe scorpion envenomation: correlation with hemodynamics and circulating toxin. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 208: 111-6.
17. Patel P, Dokainish H. Update on the association of inflammation and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 1064-70.
18. Bernard Lo, Fijnheer R, Nierich AP, et al. C reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1530-5.
19. Boudjeltia KZ, Piagnerelli M, Brohee D, et al. Relationship between crp and hypofibrinolysis: Is this a possible mechanism to explain the association between crp and outcome in critical ill patients? *J Thromb* 2004; 2: 7-12.
20. Wald DS, Morris JK, Law M, et al. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: Judging causality in the face of inconclusive trial evidence. *Br Med J* 2006; 333: 1114-7.
21. Naji F, Suran D, Kanic V, et al. High homocysteine levels predict the recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion. *Int J Heart* 2010; 51: 30-3.
22. Marcuri N, Cecchi B, Giusti P, et al. Hyperhomocysteinemia and vitamin B6 deficiency, new risk markers for non valvular atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004; 148-51.
23. Marinou K, Antoniades C, Tousoulis D. Homocysteine: a risk factor for coronary artery disease? *J Cardiol* 2005; 46: 59-67.
24. Parviz Z, Rahbani M, Noubar PHD, et al. Oxidative stress and homocysteine metabolism following coronary artery bypass grafting by on-pump and off pump. *J Cardiovasc* 2007; 8: 39-44.
25. Vizzardi E, Bonadei I, Zanini G. Homocysteine and heart failure: An overview. *Cardiovasc* 2009; 4: 15-21.
26. Shanafey SA, Dodds L, Langille D, et al. Nodal vessels disease as a risk factor for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2001; 19: 821-6.

27. Akazas AT, Nishihara H, Isata H, et al. Preoperative plasma brain natriuretic peptide level is an independent predictor of postoperative atrial fibrillation following off-pump coronary artery bypass surgery. *J Anesth* 2008, 22: 347-53.
28. Rienstra M, Isabelle C, Gelder V. Natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation and advanced chronic heart failure: determinants and prognostic value of (NT-) ANP and (Nt-pro) BNP. *Eur Med* 2009, 7: 482-7.
29. Otake H, Shite J, Paredres O, et al. Catheter-based transcoronary myocardial hypothermia attenuates arrhythmia and myocardial necrosis in pigs with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007, 49: 250-60.
30. Berg C, Geipel A, Kohl T, et al. Fetal echocardiographic evaluation of atrial morphology and the prediction of laterality in cases of heterotaxy syndromes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005, 26: 538-45.
31. Leipner J, Basiliades A, Stamp P, et al. Hardly increased oxidative stress after exposure to low temperature in chilling-acclimated and non-acclimated maize leaves. *Plant biology* 2010, 2: 243-51.

Αλληλογραφία:

Α. Βλάχου
Καρδιοχειρουργική Κλινική
Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου»
570 10 Εξοχή Θεσσαλονίκης
e-mail: vlahouathanasia@gmail.com

Corresponding author:

A. Vlachou
Cardiac Surgery Department
«G. Papanikolaou» Hospital
570 10 Exochi, Thessaloniki
Greece

Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) από αλλοπουρινόλη

Α. Θεοδώρου, Γ. Μπουντούρης, Ε. Χολόγκιτας, Γ. Ηλονίδης

Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Η τοξική επιδερμική νεκρόλυση είναι η πιο σοβαρή δερματική φαρμακευτική αντίδραση, με θνητότητα που προσεγγίζει το 30-40%. Παρουσιάζει οξεία έναρξη, με υψηλό πυρετό, άφθες ή εξελκώσεις των βλεννογόνων, εκτεταμένες νεκρωτικές δερματικές βλάβες σε έκταση μεγαλύτερη του 30% της επιφάνειας σώματος και τελικά, εικόνα παρόμοια ενός εκτεταμένου εγκαύματος. Η θεραπεία είναι κυρίως υποστηρικτική, ενώ ο ρόλος των

στεροειδών και άλλων, δυνητικά τροποποιητικών παραγόντων της νόσου, δεν έχει ακόμη πλήρως τεκμηριωθεί. Σκοπός της παρούσας δημοσίευσης αποτελεί η παρουσίαση καλής έκβασης τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης από αλλοπουρινόλη, ενός μορίου που κατέχει ιδιαίτερη θέση ανάμεσα στα φαρμακευτικά αίτια του συνδρόμου.

Ελλην Ιατρ 2011, 77: 87 - 90.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και το σύνδρομο Stevens–Johnson (SJS) είναι σπάνιες, απειλητικές ενίστε για τη ζωή βλεννογονοδερματικές νόσοι, οι οποίες συνήθως αποδίδονται σε λήψη φαρμάκων^{1,2}. Διαχωρίζονται μεταξύ τους, κυρίως από τη βαρούτητα της κλινικής εικόνας και την επιφάνεια του σώματος που προσβάλλεται. Ο επιπολασμός τους κυμαίνεται από 2 έως 7 περιπτώσεις, ανά εκατομμύριο ανθρώπων, ανά έτος, προσβάλλοντας άτομα κάθε ηλικίας, ενώ ασθενείς με TEN τείνουν προς ελαφρά μεγαλύτερες ηλικίες^{3,4}. Το SJS, θεωρείται συνήθεστερο, με μια αναλογία 3:1⁵. Παρουσιάζονται συνήθως ως σύνδρομα οξείας έναρξης, με υψηλό πυρετό, άφθες ή εξελκώσεις βλεννογόνων, εκτεταμένες νεκρωτικές βλάβες στο δέρμα, που για την TEN αφορούν ποσοστό μεγαλύτερο του 30% της επιφάνειας σώματος και τελικά εικόνα παρόμοια ενός εκτεταμένου εγκαύματος. Από τα φάρμακα που κατά κανόνα ευθύνονται, κυρίαρχη θέση κατέχει η αλλοπουρινόλη^{1,6}, ενώ οι λοιμώξεις είναι σπανιότερο αίτιο. Η περί-

πτωσή μας αναφέρεται στη επιτυχή έκβαση τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης από αλλοπουρινόλη.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα, 82 ετών, προσήλθε στην Κλινική, με κερατοεπιπεφυκίτιδα από 3ημέρου, στοματίτιδα από 2ημέρου, διαβρώσεις χειλέων με αιματογενείς εφελκίδες, εμπύρετο (39°C) από 24ώρου και ερυθηματώδες, μη κνησμώδες, εξάνθημα κάτω άκρων, με σταδιακή επέκταση στη ράχη, στα άνω άκρα και στο πρόσωπο. Από το απομικό αναμνηστικό ιστορικό, παρουσίαζε στεφανιαία νόσο, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και δυσλιπιδαιμία.

Εργαστηριακός έλεγχος: Λευκοκύτταρα: 11300/μL (Πολυμορφοπόρηνα 80,6%), Ουρία 74 mg/dl, Κρεατινίνη 1,7 mg/dl, TKE 104 mm/h, CRP 180 mg/L. Ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος δεν αποκάλυψε εστία λοιμώξης. Αρνητικές απέβησαν καλλιέργειες ούρων και αίματος, ενώ έλεγχος για τους ιούς CMV, HSV, HBV, HCV, HIV και για Toxoplasma ήταν αρνητικός.

Τέθηκε η διάγνωση της TEN, που αποδόθηκε στην από 20ημέρου λήψη αλλοπουρινόλης σε δόση 300 mg ημερησίως. Η ασθενής ελάμβανε επίσης θεραπεία για αρτηριακή υπέρταση, ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου, σακχαρώδη διαβήτη και δυσλιπιδαιμία.

Πορεία νόσου: Τις πρώτες ημέρες νοσηλείας, η ασθενής εκδήλωσε οιλιγοανουρική οξεία νεφρική ανεπάρχεια και

υποβλήθηκε σε αιμοκάθαρση. Εμφάνισε επίσης, αιμορραγική διάθεση των βλεννογόνων της στοματικής κοιλότητας. Στην πορεία, το εξάνθημα εξαπλώθηκε σε όλο το σώμα και παρουσιάστηκαν περιοχές νέκρωσης και λύσης του δέρματος. Αντιμετωπίστηκε με άμεση διακοπή της αλλοπουρινόλης, αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη, κορτικοειδή i.v. σε υψηλές δόσεις (αρχικά, 100 mg πρεδνιζολόνης/ημέρα-σταδιακά ελαττούμενη, για 1 μήνα), 8 συνολικά συνεδρίες πλασμαφαρέσης και ανοσοσφαιρίνη i.v. σε δόση 70 g ημερησίως για 5 ημέρες. Ταυτόχρονα γινόταν καθημερινή περιπόνηση του δέρματος στις περιοχές νέκρωσης και λύσης με διάλυμα εωσίνης σε άσητες συνθήκες, στοματικές πλύσεις με αντισηπτικά και οφθαλμικά διαλύματα για την κερατοεπιπεφυκτίδα. Ενώ η ασθενής απυρέτησε και το εξάνθημα παρουσίασε ύφεση, κατά την έναρξη του δευτέρου μήνα νοσηλείας εκδήλωσε εμπύρετο (έως 38° C) κατά τις απογευματινές και βραδινές ώρες. Από την καλλιέργεια ούρων απομονώθηκε ψευδομονάδα, ενώ από την αιμοκαλλιέργεια απομονώθηκαν *enterococcus faecalis* και *staphylococcus haemolyticus*, ανθεκτικά στα συνήθη αντιβιοτικά. Τελικά υπήρξε ανταπόκριση στη χορήγηση δαπτομυκίνης και η ασθενής εξήλθε με κλινική βελτίωση και με ύφεση του εξανθήματος.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι όροι σύνδρομο Stevens Johnson (SJS) και τοξική επιδερμική νευροδόλυση (TEN) είναι συγκεχυμένοι και από πολλούς ταυτίζονται. Σήμερα θεωρούνται παραλλαγές της ίδιας παθολογικής διεργασίας και η διαφορά τους έγκειται όπως ήδη τονίστηκε στη σοβαρότητα και το ποσοστό της προσβολής της επιφάνειας του σώματος². Ποσοστό μικρότερο του 10% συνιστά SJS, μεγαλύτερο του 30% TEN, ενώ ενδιάμεσες τιμές, μια περιοχή αλληλοεπικαλυψης. Σημαντική είναι επίσης η διάκριση αυτών των συνδρόμων από το πολύμορφο ερύθημα, μια οντότητα διαφορετικής αιτιολογίας και πρόγνωσης⁷.

Η συχνότητα της TEN είναι 0,4-1,2 και του SJS 1,2-6 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο το χρόνο σε Ευρώπη και Αμερική⁸, μεγαλύτερη σε γυναίκες, συχνότερη σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, απηχώντας ίσως τη λήψη πολλών φαρμάκων και υπεροπόλαπλάσια έως και χλιες φορές σε ασθενείς με HIV λοίμωξη⁹.

Φάρμακα που συνηθίζεται ευθύνονται για την εκδήλωση του συνδρόμου είναι η αλλοπουρινόλη, οι σουλφοναμίδες, τα αντιεπιληπτικά, τα κορτικοειδή, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ιδιαίτερα οι οξικάμες και οι COX-2 αναστολείς, η νεβιρατίνη κ.ά.², ενώ ασθενέστερες είναι οι συσχετίσεις για την τραμαδόλη, την παντοραξόλη και τη σεροτραλίνη. Ιδιαίτερη σημασία έχει ο χρόνος των συνήθως 4-28 ημερών που μεσολαβεί από την έναρξη χορήγησης του φαρμακευτικού παρα-

γοντα έως την επέλευση των συμπτωμάτων¹⁰.

Η αλλοπουρινόλη φαίνεται να αποτελεί το συνηθέστερο φαρμακευτικό αίτιο TEN/ SJS, σύμφωνα με σειρά μελετών^{1,6} και ιδιαίτερα σε ημερήσια δόση αλλοπουρινόλης ≥200 mg. Ο συνήθης χρόνος εκδήλωσης του συνδρόμου είναι ≤8 εβδομάδες από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου.

Η παρουσία του αλλήλου HLA-B*5801 φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα εκδήλωσης TEN. Πιθανόν το HLA-B*5801 να αποτελέσει μελλοντικά σημαντικό γενετικό δείκτη κινδύνου για την εκδήλωση SJS/TEN από αλλοπουρινόλη¹¹.

Παθογένεια: Ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης τοξικής επιδερμικής νευροδόλυσης είναι άγνωστος. Μια αύξηση της συχνότητας του απλοτύπου HLA-B12 στους ασθενείς, οδηγεί στην υπόθεση κάποιου βαθμού γενετικής προδιάθεσης¹². Η TEN θεωρείται εκδήλωση διαταραχμένης ανοσολογικής αντίδρασης έναντι των επιθηλιακών κυττάρων². Σε μερικούς ασθενείς υπάρχει διαταραχή του μεταβολισμού του φαρμάκου, η οποία οδηγεί στο σχηματισμό ενεργών μεταβολιτών που δρουν ως αντιγόνα.

Τα αντιγονικά συμπλέγματα μεταξύ των μεταβολιτών αυτών και των ιστών του ξενιστή, προκαλούν σειρά άνοσων αποκρίσεων, που περιλαμβάνουν την κλωνική έκπτυξη των κυτταροτοξικών (CD8+) λεμφοκυττάρων. Η υπόθεση της υπερευασθητίσιας επιβραδυνομένου τύπου, φαίνεται να έχει βάση, εφ' όσον στις σπάνιες περιπτώσεις επανέκθεσης των ασθενών, η κλινική εικόνα εκδηλώνεται ταχύτερα, υπονοώντας μια διαδικασία εναισθητοποίησης. Έχει πάντως τεκμηριωθεί επαρκώς, το γεγονός ότι η επιδερμική βλάβη οφείλεται σε μηχανισμούς απόπτωσης των κερατινοκυττάρων.

Αναλυτικά, πιθανολογείται ως μηχανισμός η T-λεμφοκυτταρική κυτταροτοξικότητα. Τα δενδροκύτταρα των τοπικών ιστών προκαλούν αντιγονοπαρουσίαση και παραγωγή TNF-a με αποτέλεσμα να προάγεται ο πολλαπλασιασμός των T-λεμφοκυττάρων. Τα ενεργοποιημένα CD8 T-λεμφοκύτταρα (κυτταροτοξικά) προκαλούν απελευθέρωση granzyme B και περφορίνης που οδηγεί στην επιδερμική κυτταρική απόπτωση. Όπως είναι γνωστό, η περφορίνη δημιουργεί πόρους στις κυτταρικές μεμβράνες, μέσω των οποίων εισέρχεται το granzyme B, κινητοποιώντας διαδικασίες κυτταρικής απόπτωσης¹³.

Πιθανή είναι επίσης η ενεργοποίηση του μονοπατιού Fas-FasL. Τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα απελευθερώνουν Fas-συνδέτη (Fas-L)

και ιντερφερόνη-γ που οδηγεί σε αυξημένη έκφραση του Fas. Οι υποδοχείς Fas (υποδοχέας 6 του TNF) που βρίσκονται στα κερατινούπταρα συνδέονται με Fas-συνδέτες (Fas-L) με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συστήματος των κασπασών και τελικά την απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος)¹³.

Σημαντικός φαίνεται να είναι τέλος ο ρόλος της δυσδρούθμισης των κυτταροκινών. Τα κυτταροτοξικά T-κύτταρα απελευθερώνουν μία κυτοκίνη, την granulisin. Αυτή και τα NK-κύτταρα πιθανόν να παίζουν κάποιο ρόλο στο θάνατο των κερατινοκυττάρων^{13,14}.

Πρόγνωση: Ενώ η θνητότητα του SJS είναι μικρότερη του 5%, για την TEN προσεγγίζει το 30-50%¹⁵. Η μεγάλη έκταση της δερματικής αποκόλλησης, η εντερική, η πνευμονική συμμετοχή καθώς και η σήψη, σχετίζονται με κακή πρόγνωση. Η άμεση απόσυρση του υπεύθυνου φαρμάκου βελτιώνει την πρόγνωση. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η HIV-λοιμώξη, γενετικοί και άλλοι παράγοντες, όπως κακοήθεια, υψηλότερες δόσεις του ενοχοποιούμενου φαρμακευτικού παραγόντα, παρεμπίπτουσες λοιμώξεις κ.ά.

Δείκτης βαρύτητας TEN αποτελεί η βαθμολόγηση SCORTEN, βασισμένη σε επτά ανεξάρτητους παραγόντες¹⁶:

Προγνωστικοί παράγοντες	Όριο αξιολόγησης
Ηλικία	≥40 ετών
Καρδιακός ρυθμός	≥120/λεπτό
Ιστορικό κακοήθειας	
% Ολικής επιφάνεια σώματος που αποκολλήθηκε	≥10%
Άζωτο ουρίας αίματος (BUN)	≥10 mmol/L (ή 28 mg/dL)
Διπτανθρακικά	<20 mmol/L
Γλυκόζη αίματος	>14 mmol/L (ή >252 mg/dL)

Αιματολογικές διαταραχές, κυρίως αναιμία και λεμφοπενία είναι συνήθεις στην TEN. Παρά τη στενή συσχέτιση της TEN με τη λήψη φαρμάκων, η ηωσινοφιλία είναι ασυνήθης. Ουδετεροπενία παρατηρείται στο ένα τρίτο των ασθενών και σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Ήπια αύξηση στα επίπεδα των αιμονοτρανσφερασών του ορού μπορεί να συνοδεύει το 50% των ασθενών με TEN, ενώ κλινικά έκδηλη ηπατίτιδα επισυμβαίνει σε ποσοστό 10%.

Θεραπεία: Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της TEN λόγω της απουσίας τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων κλινικών μελετών. Η θεραπεία βασίζεται στην άμεση διακο-

πή του υπεύθυνου παραγόντα, σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα και στη χορήγηση, κατά περίπτωση, κορτικοστεροειδών, ανοσοσφαιρινών, αναστολέων του TNF-α, κυκλοσπορίνης, κυκλοφωσφαμίδης, τη διενέργεια πλασμαφαίρεσεων και αιμοκάθαρσης όπου αυτή απαιτείται¹⁷.

Σε μερικές περιπτώσεις, όταν τα κορτικοειδή δοθούν νωρίς στην πορεία της νόσου, οι περιοχές της επιδερμικής απώλειας ελαττώνονται, αλλά η χορήγησή τους δεν έχει γενικευτεί, μια και υπάρχουν ενδείξεις αύξησης των ποσοστών θνητότητας, ιδιαίτερα για μακροχρόνια λήψη, λόγω αυξημένου κινδύνου σήψης.

Η ενδοφλέβια έγχυση ανοσοσφαιρίνης χρησιμοποιήθηκε ευρέως. Σε μία πολυκεντρική αναδρομική μελέτη 48 ασθενών με TEN, χορηγήθηκε ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη σε μέση συνολική δόση 2,7 g/kg (δόσεις κυμαίνομενες από 0,65 σε 5,8 g/kg, για διάστημα μίας έως πέντε ημερών). Στο 90% των ασθενών, η αποκόλληση του δέρματος και του βλεννογόνου διακόπηκε σε δύο έως τρεις ημέρες και η επιβίωση ανέρχονταν σε 88%. Πτωχότερα αποτελέσματα σχετίστηκαν με την παρουσία υποκείμενων καταστάσεων, την προσβολή μεγαλύτερης επιφάνειας σώματος, χαμηλότερες δόσεις ανοσοσφαιρίνης και όψιμη έναρξη της θεραπείας¹⁸. Σε χαμηλότερες δόσεις ανοσοσφαιρίνης (1,9 g/kg, για διάστημα μίας έως επτά ημερών), δεν προέκυψε προφανές όφελος¹⁹.

Παρόλο που η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας έγχυσης ανοσοσφαιρίνης δεν έχει τεκμηριωθεί πειστικά, από τις περισσότερες μελέτες προκύπτει όφελος για ασθενείς με σοβαρό SJS ή TEN, ειδικά σε υψηλότερες δόσεις. Για το λόγο αυτό σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρό SJS ή TEN επικρατεί η τάση χορήγησης ανοσοσφαιρίνης με προτεινόμενη δόση >2 g/kg.

Η πλασμαφαίρεση φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με TEN, ενώ δεν εφαρμόζεται σε SJS. Η απομάκρυνση του τοξικού παραγόντα (φάρμακο, μεταβολίτης φαρμάκου, ή άλλος κυτταροτοξικός μεσολαβητής), έχει προταθεί ως μηχανισμός δράσης. Παρόλα αυτά μελέτες δείχνουν ότι δεν έχει καμία επίδραση στη θνητότητα, στη διάρκεια νοσηλείας, ή στο χρόνο επανεπιθηλιοποίησης¹².

Συμπερασματικά, η έγκαιρη διάγνωση, η άμεση διακοπή του αιτιολογικού παραγόντα και η άμεση θεραπευτική παρέμβαση είναι επιβεβλημένα για την ευνοϊκή έκβαση της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.

ABSTRACT

Theodorou A, Bountouris G, Chologkitas E, Ilonidis G. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) due to allopurinol. Hell Iatr 2011; 77: 87-90.

Toxic epidermal necrolysis is the most serious cutaneous drug reaction, with mortality, that reaches 30-40%. It has acute onset with high fever, mucous exulceration, extensive areas of skin necrosis that cover >30% of body surface and finally, a clinical pattern of an extensive burn. Therapy is mainly supportive, whereas the role of steroid and other possibly modal factors of the disease has not been yet fully demonstrated. The purpose of this article is to present a successful outcome of toxic epidermal necrolysis caused by allopurinol, an agent that is of particular importance among the other drug causes of the syndrome.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yeung CK, Ma SY, Hon C, Peiris M, Chan HH. Aetiology in sixteen cases of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome admitted within eight months in a teaching hospital. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 179-82.
2. Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns* 2010; 36: 152-63.
3. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol* 1990; 126: 37-42.
4. Schopf E, Stuhmer A, Rzany B, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol* 1991; 127: 839-42.
5. Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M, et al. Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 6-11.
6. Halevy S, Ghislain P-D, Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 25-32.
7. Assier H, Bastuji-Garin S, Revus J, et al. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes 1995; 131: 539-43.
8. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600-7.
9. Rzany B, Mockenhaupt M, Stocker U, et al. Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Germany. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1059.
10. Borchers A, Lee J, Naguwa S, Cheema G, Gershwin E. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmunity Reviews* 2008; 7: 598-605.
11. Tassaneevakul W, Jantararoungtong T, Chen P, et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 704-9.
12. Mukasa Y, Craven N. Management of toxic epidermal necrolysis and related syndromes. *Postgrad Med J* 2008; 84: 60-5.
13. Allanore L, Roujeau J. Clinic and Pathogenesis of Severe Bullous Skin Reactions: Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis. Pichler WJ (ed): *Drug Hypersensitivity*. Basel, Karger 2007, 267-77.
14. Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008; 14: 1343.
15. Abood GJ, Nickoloff BJ, Gamelli RL. Treatment strategies in toxic epidermal necrolysis syndrome: where are we at? *J Burn Care Res* 2008; 2: 269-76.
16. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 149-53.
17. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Hypersensitivity syndrome. *Dermatology Online Journal* 8: 5.
18. Jordan MH, Lewis MS, Jeng JG, Rees JM. Treatment of toxic epidermal necrolysis by burn units: another market or another threat? *J Burn Care Rehabil* 1991; 12: 579-81.
19. Chowdhury AD, Oda M, Markus AF, et al. Herbal medicine induced Stevens-Johnson syndrome: a case report. *Int J Paediatr Dent* 2004; 14: 204-7.

Αλληλογραφία:

Γ. Μπουντούρης
21, Σακελλαρίδη Θ.
542 48 Θεσσαλονίκη
e-mail: mafigixyz@ath.forthnet.gr

Corresponding author:

G. Boudouris
21, Sakellaridi Str.
542 48 Thessaloniki
Greece

Χυλομικροναιμικό σύνδρομο: Οξεία παγκρεατίτιδα από υπερτριγλυκεριδαιμία σε ασθενή 34 ετών

Α. Θεοδώρου, Γ. Μπουντούρης, Ε. Χολόγκιτας, Γ. Ηλονίδης

Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Το χυλομικροναιμικό σύνδρομο είναι μια διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων, η οποία χαρακτηρίζεται από σοβαρού βαθμού αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και των χυλομικρών στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές, μεταξύ των οποίων και η οξεία παγκρεατίτιδα. Το σύνδρομο μπορεί να έχει γενετική βάση, προκύπτει όμως και σε συνύπαρξη επίκτητων αιτίων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η λήψη φαρμάκων και αιθυλικής αλκοόλης, αλλά και σε μεμονωμένη υπερτριγλυκεριδαιμία. Σκοπός της εργασίας είναι η ανάδειξη της σπουδαιότητας του χυλομικροναιμικού συνδρόμου ως αιτίου

οξείας παγκρεατίδας και η δυσχέρεια που προκύπτει στη διάγνωσή της, λόγω της ανεύρεσης, συνήθως, φυσιολογικών τιμών αμυλάσης. Περιγράφεται η περίπτωση άνδρα ασθενούς, 34 ετών, που νοσηλεύθηκε στην Κλινική, με άλγος στην αριστερή πλάγια κοιλιακή χώρα, επέκταση στην οσφύ και πυρετική κίνηση. Η αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας των ασθενών με διαιτητικά μέτρα, έλεγχο του σωματικού βάρους, ή/και χορήγηση υπολιπιδαιμικών παραγόντων είναι ουσιαστικές παράμετροι στην αντιμετώπιση του χυλομικροναιμικού συνδρόμου και των επιπλοκών του.

Ελλην Ιατρ 2011, 77: 91 - 94.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το χυλομικροναιμικό σύνδρομο είναι μια μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από σημαντική αύξηση των τριγλυκεριδίων του ορού (>1000 mg/dl) και συσσώρευση χυλομικρών στο πλάσμα^{1,2}. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι ξανθώματα, αμφιβλητοειδή λιπαμία (γαλακτώδης εμφάνιση των αγγείων του βυθού), δύσπνοια, διανοητικές διαταραχές και παγκρεατίτιδα. Η βαρύτητα της κλινικής εικόνας εξαρτάται από το βαθμό της χυλομικροναιμίας.

Το σύνδρομο είναι πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές. Το πρωτοπαθές οφείλεται σε τρεις γενετικές διαταραχές, οικογενή ανεπάρκεια της λιποπρωτεΐνικής λιπάσης (LPL), οικογενή ανεπάρκεια της απολιποπρωτεΐνης (apo) C-2, και υπερέκφραση του αναστολέα της λιποπρωτεΐνικής λιπάσης^{1,3}. Η ανεπάρκεια της λιποπρωτεΐνικής λιπάσης δε σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αθηρομάτωσης ή πρώι-

μης καρδιαγγειακής νόσου, διότι τα χυλομικρά που αθροίζονται είναι μεγάλα μόρια και δεν διαπερνούν το αγγειακό τοίχωμα για την πρόκληση της αθηρογένεσης⁴. Στη δευτεροπαθή μορφή, η χυλομικροναιμία προκύπτει ως αποτέλεσμα συνύπαρξης της οικογενούς μορφής και επίκτητων αιτίων υπερτριγλυκεριδαιμίας, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρμετρη λήψη αιθυλικής αλκοόλης, η παχυσαρκία, ο υποθυρεοειδισμός^{5,6}, η κύηση, η υπεροιστρογονοναιμία και η λήψη φαρμάκων όπως οι θειαζίδες και οι β-αποκλειστές^{5,7}.

Η οξεία παγκρεατίδα είναι μια οξεία φλεγμονώδης διεργασία, η οποία δυνατόν να εντοπίζεται μόνο στο πάγκρεας ή να έχει πολυσυστηματικές εκδηλώσεις. Η κλινική εικόνα μιας παγκρεατίδας κυμαίνεται από ήπια έως βαριά με θνητότητα. Τα αιτία της ποικίλουν. Η χολολιθίαση και η κατάχρηση αλκοόλης αποτελούν τις συχνότερες αιτίες. Η υπερτριγλυκεριδαιμία αποτελεί λιγότερο

συχνό αιτιολογικό παράγοντα, σε ποσοστό που αντιστοιχεί στο 1,3-11% των περιπτώσεων, συνήθως όταν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του ορού είναι πάνω από 1000 mg/dl⁸. Υπερτριγλυκεριδαιμία παρατηρείται, επίσης, σε ποσοστό 12-39% των περιπτώσεων οξείας παγκρεατίτιδας⁸. Ποσοστό 20% των ασθενών με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία βιώνουν ένα τουλάχιστον επεισόδιο οξείας παγκρεατίτιδας⁹.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας, 34 ετών, με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό και οικογενές ιστορικό δυσλιπιδαιμίας, χωρίς αναφερόμενη λήψη φαρμάκων ή αιθυλικής αλκοόλης, νοσηλεύθηκε στην κλινική μας για κοιλιακό άλγος, πυρετική κίνηση (άνοδος της θερμοκρασίας έως 37,4) και μυαλγία. Το κοιλιακό άλγος χαρακτηρίζονταν από αιφνίδια έναρξη προ τοιμέρου και βαθμιαία επίταση, με αντανάκλαση στην οσφύ. Κατά την ψηλάφηση, διαπιστώθηκε ευαισθησία στην αριστερή πλάγια κοιλιακή χώρα.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε ήπια λευκοκυττάρωση (WBC 14200/μl, NE 87,2%), ήπια διαταραχή της ηρακτικής βιοχημείας (SGOT 90 IU/l, SGPT 60 IU/l, γ-GT 350 U/l, Bil (t) 2,9 mg/dl, Bil (d) 0,7 mg/dl), εκσεσημασμένη αύξηση των τριγλυκεριδίων (1461 mg/dl) και της χοληστερολης (ολική χοληστερολή 497 mg/dl, LDL 187 mg/dl, HDL 18 mg/dl) του ορού, ενώ η τιμή της αμυλάσης του ορού ήταν φυσιολογική (Amy 88 U/l). Αυξημένοι βρέθηκαν οι δείκτες φλεγμονής με TKE 60 mm/h και CRP 12,9 mg/l. Τέθηκε η κλινική διάγνωση οξείας παγκρεατίτιδας λόγω υπερτριγλυκεριδαιμίας, η οποία επιβεβαιώθηκε με αξονική τομογραφία κοιλιάς (διόγκωση παγκρέατος με συνοδά εξιδρωματικά στοιχεία) (Εικ.1).

Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε συντηρητικά με παρεντεροϊκή χορήγηση υγρών, ιμιτενέμη, η οποία χορηγήθηκε λόγω εμμονής του εμπυρέτου πέραν της εβδομάδας, αναστολές της αντλίας πρωτονίων και ηπαρίνη μικρού μοριακού βά-



Εικ. 2. Αξονική τομογραφία κοιλιάς. - Εικόνα παγκρεατίτιδας επιπλακείσας με ψευδοκύστη.

ρους. Για την αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας χορηγήθηκε φαινοφιμπράτη και ω3-λιπαρά οξέα.

Ένα μήνα μετά την έξοδο από την κλινική ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός και παρουσιάζει βελτίωση της λιπιδαιμικής του εικόνας. Από το νέο βιοχημικό έλεγχο προκύπτουν τα εξής: Ολική χοληστερολή 240 mg/dl, LDL 169 mg/dl, HDL 35 mg/dl, Τριγλυκερίδια 181 mg/dl. Νέα αξονική τομογραφία κοιλιάς, κατά το ίδιο διάστημα, έδειξε ευρήματα εξέλιξης με απώλεια της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής της ουράς του παγκρέατος και παρουσία ψευδοκύστης (Εικ. 2).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η υπερτριγλυκεριδαιμία αποτελεί ένα από τα αίτια οξείας παγκρεατίτιδας, ενώ ήπια ή μέτρια αύξηση των τριγλυκεριδίων του ορού είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα άλλης αιτιολογίας, σε ποσοστό έως 47%, εγείροντας το ερώτημα εάν αποτελεί επιφανόμενο ή έχει άμεση αιτιολογική συσχέτιση⁷. Ως κύριος αιτιολογικός παράγοντας, υπολογίζεται σε ποσοστό 1-7%. Η συνεισφορά της στη γένεση οξείας παγκρεατίτιδας από αλκοόλη είναι επίσης υπό συζήτηση. Άλλες μελέτες δεν έδειξαν συσχέτιση, ενώ άλλες έδειξαν άμεση σχέση μεταξύ του ποσού της αλκοόλης που καταναλώνεται και της αύξησης της τιμής των τριγλυκεριδίων⁷. Φαίνεται πάντως ότι άνοδος των επιπέδων των τριγλυκεριδίων περισσότερο από 1000 mg/dl είναι αιτιολογικός παράγοντας κινδύνου για παγκρεατίτιδα^{8,10}.

Τα κλινικά και σημειολογικά ευρήματα όπως και οι επιπλοκές μιας οξείας παγκρεατίτιδας από υπερτριγλυκεριδαιμία δε διαφέρουν από παγκρεατίτιδες άλλων αιτίων⁸. Για άγνωστους όμως λόγους, η κλινική πορεία μιας παγκρεατίτιδας από υπερτριγλυκεριδαιμία είναι συχνά πιο σοβαρή, με αυξημένη συχνότητα επιπλοκών, όπως η νεφρική



Εικ. 1. Αξονική τομογραφία κοιλιάς. Διόγκωση παγκρέατος με συνοδά εξιδρωματικά στοιχεία – Εικόνα παγκρεατίτιδας.

ανεπάρκεια, η καταπληξία, οι λοιμώξεις. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί σε καταστάσεις συννοστηρότητας, συνηθέστερες σε αισθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία, όπως η παχυσαρκία, ο αλκοολισμός, η κύηση ή θεραπεία με στεροειδή⁷.

Η διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας από υπερτριγλυκεριδαιμία ενίστε μπορεί να καθυστερήσει ή και να διαλαθεί, δεδομένου ότι οι τιμές της αμυλάσης και της λιπάσης του ορού ελέγχονται συνήθως εντός των φυσιολογικών ορίων^{8,11,12}, ένα αποτέλεσμα ψευδώς αρνητικό λόγω της υπερτριγλυκεριδαιμίας καθαυτής, η οποία επιδρά με τις συνήθεις μεθόδους προσδιορισμού του ενζύμου και του φαινομένου αναστολής της αμυλάσης^{8,11,13}. Ο προσδιορισμός των επιπέδων αμυλάσης ορού είναι εφικτός με διαδοχική αραίωση του λιπαμικού ορού^{7,11,13}.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η υπερτριγλυκεριδαιμία οδηγεί σε οξεία παγκρεατίτιδα δεν είναι σαφής, αλλά σχετίζεται με την αυξημένη συγκέντρωση των χυλομικρών στο πλάσμα, μορίων μεγάλου μεγέθους που μπορεί δυνητικά να προκαλούν απόφραξη των τριχοειδών με αποτέλεσμα τοπική ισχαιμία και φλεγμονή^{2,8}.

Παράλληλα, η ισχαιμία προκαλεί ενεργοποίηση της παγκρεατικής λιπάσης, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον πυρήνα και την επιφάνεια των χυλομικρών. Αυτά κυκλοφορούν σε υψηλές συγκεντρώσεις στα τριχοειδή της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος και δρουν κυτταροτοξικά^{2,8,11}, αποτελώντας ένα δεύτερο πιθανό παθογενετικό μηχανισμό. Τα μερικώς υδρολυμένα από την παγκρεατική λιπάση προϊόντα, προκαλούν φλεγμονή του παγκρέατος, με περαιτέρω απελευθέρωση παγκρεατικής λιπάσης, συνεισφέροντας σε ένα φαιύλο κύκλο. Φυσιολογικά, τα λιπαρά οξέα μεταφέρονται συνδεδεμένα με λευκωματίνη και δεν είναι τοξικά. Στην υπερτριγλυκεριδαιμία τα λιπαρά οξέα κυκλοφορούν ελεύθερα στο πλάσμα όπου αποδομούνται από την ενδοθηλιακή λιπάση και αυξάνεται η δραστικότητα της παγκρεατικής λυσολεκιθίνης. Επιπρόσθετα, οι υψηλές συγκεντρώσεις ελεύθερων λιπαρών οξέων ελαττώνουν το pH και η ελάττωση αυτή συμβάλλει στην ενεργοποίηση του τρυψινογόνου. Παρά ταύτα, περιγράφεται και ένας δυνητικά προστατευτικός ρόλος της παγκρεατικής λιπάσης στο επίπεδο της σηματοδότησης του Ca^{2+} , μέσω δράσης στην κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (GMP)¹⁴.

Ένας τρίτος πιθανός μηχανισμός είναι η γενετικά ελαττωμένη δραστηριότητα της λιποπρωτε-

ΐνικής λιπάσης, που αποτελεί υπολειπόμενη αυτοσωματική διαταραχή. Φυσιολογικά, η λιποπρωτεΐνικη λιπάση μετά τη σύνθεσή της από τους μυς και τον λιπώδη ιστό, μεταφέρεται στο ενδοθήλιο των τριχοειδών με σκοπό την ελάττωση των χυλομικρών. Η ανεπάρκεια του ενζύμου αυτού οδηγεί σε μειωμένη διάσπαση και συσσώρευσή τους².

Πρόσφατα, σε μελέτη από την Κίνα, περιγράφηκε μια μετάλλαξη στο γονίδιο του διαμεμβρανικού ρυθμιστή της κυτταρικής ίνωσης (CFTR), ως πιθανός παράγοντας που συνεισφέρει στην ανάπτυξη παγκρεατίτιδας από υπερτριγλυκεριδαιμία. Η συχνότητα της μετάλλαξης σε υπερτριγλυκεριδαιμία, με ή χωρίς παγκρεατίτιδα παρατηρήθηκε σε ποσοστό 26,1% και 1,3% αντίστοιχα⁷.

Η θεραπεία της οξείας υπερλιπαμικής παγκρεατίτιδας είναι υποστηρικτική και αιτιολογική. Συνίσταται στη μείωση των τριγλυκεριδών και στην αντιμετώπιση των επιπλοκών. Θεραπευτικοί στόχοι είναι η αύξηση της δραστηριότητας της λιποπρωτεΐνικης λιπάσης και του μεταβολισμού των χυλομικρών και η μείωση των τριγλυκεριδών του ορού σε τιμές χαμηλότερες των 500 ή και 200 mg/dl εάν αυτό είναι δυνατό⁸.

Η δίαιτα χαμηλή σε λίπος παίζει σημαντικό ρόλο αυξάνοντας το μεταβολισμό των χυλομικρών και των τριγλυκεριδών. Τα επίπεδα των τριγλυκεριδών μπορεί να ελαττωθούν μέσα σε τρεις ημέρες, αλλά υπάρχουν και αναφορές για απόκριση εντός 24ώρου⁸. Παράλληλα, η χορήγηση φιμπράτης και ω3-λιπαρών οξέων συμβάλλουν στην αντιμετώπιση της υπερλιπαμίας⁸.

Στις θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνονται η ινσουλίνη, η ηπαρίνη, η πλασμαφαίρεση και η αποπρωτεΐνη C2. Η ινσουλίνη και η ηπαρίνη διεγείρουν τη δραστηριότητα της λιποπρωτεΐνικης λιπάσης του ενδοθηλίου^{8,15-18}. Επιπρόσθετα, η ηπαρίνη μεταφέρει το ένζυμο αυτό από το ενδοθήλιο στον ορό και η ινσουλίνη προάγει το μεταβολισμό των χυλομικρών¹⁵. Το αποτέλεσμα είναι η επιτάχυνση της αποδόμησης των χυλομικρών και η ελάττωση των τριγλυκεριδών του ορού⁸. Η ιδανική δοσολογία των παραπάνω φαρμάκων, τα πλεονεκτήματα και η αποτελεσματικότητά τους στην αντιμετώπιση της οξείας παγκρεατίτιδας από υπερτριγλυκεριδαιμία, δεν έχουν ακόμα διευκρινιστεί^{8,16}.

Η πλασμαφαίρεση, για την απομάκρυνση των χυλομικρών από την κυκλοφορία, αποτελεί εναλλακτική επιλογή σε περίπτωση μη απάντησης στην φαρμακοθεραπεία και στη δίαιτα^{8,15}. Ωστόσο, η εμπειρία από την πλασμαφαίρεση είναι περιορισμένη¹⁹.

ABSTRACT

Theodorou A, Bountouris G, Chologkitas E, Ilonidis G. Chylomicronemia syndrome acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia to a 34 year old patient. Hell Iatr 2011; 77: 91-94.

The chylomicronemia syndrome is a metabolic disorder characterized by severe hypertriglyceridemia and massive accumulation of chylomicrons in plasma, which lead to serious complications, such as acute pancreatitis. This syndrome may have a genetic base, but it can also be the result of other comorbidities such as diabetes mellitus, drugs, alcohol intake and sporadic hypertriglyceridemia. The purpose of this presentation is to emphasize the importance of chylomicronemia as a cause of acute pancreatitis and the difficulty in diagnosis due to usually normal levels of serum amylase. We report a case of 34 year-old male patient who was admitted to our clinic due to left abdominal and lumbar pain and low fever. Treating dyslipidemia with diet, body weight control or/and hypolipidemic drugs, is essential parameter for prevention of acute pancreatitis and restriction of chylomicronemia syndrome and its complications.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Francis A, Levy Y. Chylomicronemia syndrome. *Harefuah* 2002, 141: 201-3, 221, 220.
2. Frenkel D. Why does hypertriglyceridemia lead to pancreatitis? The NYU Internal Medicine Blog-A daily dose of medicine. October 4, 2007.
3. Kavarzakis E, Staboulis S, Gourgiotis D, et al. Severe hypertriglyceridemia in a Greek infant: A clinical biochemical and genetic study. *Eur J Pediatr* 2004, 163: 462-6.
4. Grundy SM. Xanthomas and lipoprotein disorders. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen FK, Goldsmith LA, Katz SI, et al, editors, *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 5th ed. McGraw Hill 1999: 1808.
5. Brunzell JD, Bierman EL. Chylomicronemia syndrome. Interaction of genetic and acquired hypertriglyceridemia. *Med Clin North Am* 1982, 66: 455-68.
6. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak J, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009, 104: 984-91.
7. Khan AS, Sahibzada UL, Mohamad AE. Controversies in the etiologies of acute pancreatitis. *J Pancreas (Online)* 2010, 11: 545-52.
8. Jiménez Forero SJ, Roa Saavedra DX, Villalba MC. Acute pancreatitis secondary to hypertriglyceridemia: report of two cases. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas (Madrid)* 2008, 100: 367-71.
9. Lloret LC, Pelletier AL, Czernichow S, et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas* 2008, 37: 13-2.
10. Edwin C, Thrower, Fred S, Gorelick, Husain, Sohail Z. Molecular and cellular mechanisms of pancreatic injury. *Current Opinion in Gastroenterology* 2010, 26: 484-9.
11. Yoshifumi O, Kozo H, Tetsuji S, Goro K, Yoshiyuki N, Keijiyo S. Diagnostic evaluation of acute pancreatitis in two patients with hypertriglyceridemia. *World J Gastroenterol* 2004, 10: 3691-5.
12. Lesser PB, Warshaw AL. Diagnosis of pancreatitis masked by hyperlipidemia. *Ann Intern Med* 1975, 82: 795-8.
13. Warshaw AL, Bellini CA, Lesser PB. Inhibition of serum and urine amylase activity in pancreatitis with hyperlipidemia. *Ann Surg* 1975, 182: 72-5.
14. Mohandas MK, Jemila J, Krishnan AS, Thomas GT. Familial chylomicronemia syndrome. *Indian J Pediatr* 2005, 72: 181.
15. Berger Z, Quera R, Poniachik J, et al. Heparin and insulin treatment of acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia. Experience of 5 cases. *Rev Med Chil* 2001, 129: 1373-8.
16. Alagozlu H, Cindoruk M, Karakan T, Ünal S. Heparin and insulin in the treatment of hypertriglyceridemia-induced severe pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2006, 51: 931-3.
17. Jain D, Zimmerschied J. Heparin and insulin for hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: case report. *Scientific World J* 2009, 9: 1230-2.
18. Pankaj J, Ramesh RR, Harsh U, Sandeep N, Amit M. Insulin and heparin in treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007, 13: 2642-3.
19. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003, 36: 54-62.

Αλληλογραφία:

Γ. Μπουντούρης
21, Σακελλαρίδη
542 48 Θεσσαλονίκη
e-mail: mafigixyz@ath.forthnet.gr

Corresponding author:

G. Boudouris
21, Sakellaridi Str.
542 48 Thessaloniki
Greece

Ιατρονοσηλευτική περίθαλψη ασθενών στην αρχαία Ελλάδα – Οπτική μέσω των έργων τέχνης

Ευστράτιος Αθανασάκης¹, Σαββατώ Καραβασιλειάδου²

¹ Τμήμα Νοσηλευτικής, «Αλεξάνδρειο» Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Θεσσαλονίκη

² ΤΕΦΑΑ-Α.Π.Θ., ΜΑΝ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Από την εποχή των πρώτων πολιτισμών υπάρχουν ενδείξεις, όπως τα γλυπτά, οι τοιχογραφίες και άλλα αρχαιολογικά ευρήματα (αγγεία, πλάκες, ανάγλυφα, εργαλεία), στα οποία απεικονίζονται τεχνικές νοσηλευτικής φροντίδας, υποδεικνύοντας πως οι αρχαίοι Έλληνες είχαν γνώσεις ιατρικής. Τα παραπάνω αρχαιολογικά ευρήματα προήλθαν από ανασκαφές. Αρκετά και καλοδιατηρημένα αγγεία, ανάγλυφα, κύπελλα, κρατήρες και πλάκες που απεικονίζουν τεχνικές φροντίδας στην αρχαία Ελλάδα σώζονται ως σήμερα. Ειδικά, κατά τη διάρκεια των προϊστορικών χρόνων, αλλά και στην Οδύσσεια, παρουσιάζεται πληθώρα αναφορών τεχνικών φροντίδας, ιδιαίτερα αυτή της περιποίησης τραυμάτων. Στην εποχή του Ασκληπιού

εντοπίζονται οι πρώτες μικροεπεμβάσεις, οι σικύες (βεντούζες) και τα ιατρικά εργαλεία (λεπίδες, μαχαιρίδια), που χρησίμευαν σε επεμβατικές πράξεις, όπως η δημιουργία τομής σε φλέβα. Επίσης, οι αρχαίοι Έλληνες αναμείγνυαν κρασί και νερό για να παράγουν τον οίνο που χρησίμευε στην αντισηφία. Συμπερασματικά, φαίνεται πως η ιστορία των επιστημών υγείας είναι μακρόχρονη. Γνώσεις σε ζητήματα υγείας που προϋπήρχαν από τους πρώτους πολιτισμούς εξελίχθηκαν σε θεωρητικό και πρακτικό επίπεδο κατά τα αρχαία χρόνια. Η προσθήκη περαιτέρω γνώσης από τα ελληνορωμαϊκά και τα βυζαντινά χρόνια, συνέβαλε στη μετέπειτα χρονική εξέλιξη των επιστημών υγείας.

Ελλην Ιατρ 2011, 77: 95 - 102.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι επιστήμες υγείας έχουν τις ζιζες τους στα βάθη των αιώνων. Είναι πολύ ενδιαφέρον το γεγονός πως ακόμη και πριν από την κλασική αρχαιότητα υπήρχαν στοιχεία που μαρτυρούν γνώσεις ανατομίας, παθολογίας, φαρμακολογίας και ορισμένων πρακτικών για την αντιμετώπιση ασθενειών.

Η μελέτη θεμάτων υγείας κατά το παρελθόν, έχει διενεργηθεί σε ικανοποιητικό βαθμό από Έλληνες ερευνητές. Τα θέματα αυτά αφορούν στην ιατρονοσηλευτική φροντίδα στα Ασκληπιεία^{1,2}, την αναλυγητική αγωγή³, την ανατομική μελέτη και απεικόνιση του ανθρωπίνου σώματος⁴, το θεσμό του δημόσιου γιατρού και τη χειρουργική πρακτική⁵. Επιπρόσθετα, είναι αρκετοί οι ξενόγλωσσοι

συγγραφείς, οι οποίοι ασχολήθηκαν με το φάσμα των ζητημάτων που σχετίζονται με το παρελθόν των επιστημών υγείας. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω στοιχεία, δεν υπήρχε καμία μελέτη στην οποία να παρουσιάζονται εικονογραφημένες σε αρχαιολογικά ευρήματα, ιατρικές ή νοσηλευτικές παρεμβάσεις στην αρχαία Ελλάδα.

ΠΡΩΤΟΙ ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΙ

Οι πρώτες αντιλήψεις σχετικά με θέματα υγείας εντοπίζονται σε πολιτισμούς, όπως αυτοί της Μεσοποταμίας (χρονολογικά πρώτα οι Σουμέριοι και αργότερα οι Αιγύπτιοι, οι Πέρσες, οι Παλαιστίνιοι) και της Κίνας^{6,7}. Ένα από τα πρώτα αρχαιολογικά ευρήματα χρονολογείται γύρω στο 4000 π.Χ.



Εικ. 1. Χειρονυγικά εργαλεία (μαχαιρίδια και λαβίδες) κατά τη Μινωϊκή περίοδο¹⁰.

Το εύρημα αυτό αποτελεί μια πλάκα, στην οποία απεικονίζεται ένας Σουμέριος ιατρός να καταμετρά φάρμακα. Άλλο παράδειγμα των μετέπειτα αιώνων αποτελεί ένας κατάλογος 800 φαρμάκων, γραμμένος από Αιγύπτιο ιατρό⁸.

Σημαντικού βαθμού υγιεινή του σώματος παρουσιάζεται και σε ελληνικούς πολιτισμούς όπως ο Μυκηναϊκός και ο Μινωϊκός, στον οποίο δημιουργήθηκαν οι πρώτοι λουτήρες και ένα από τα πρώτα αποχετευτικά συστήματα^{9,10}. Επίσης, η εύρεση ορειχάλκινων μαχαιριδίων και λαβίδων σε τάφους (Εικ. 1) μαρτυρεί τη γνώση χειρουργικών πρακτικών πριν και κατά την περίοδο αυτή¹⁰.

ΑΡΧΑΙΑ ΧΡΟΝΙΑ - ΠΡΟΪΠΠΟΚΡΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ

Η περίοδος αυτή χρονολογείται από το 3000 π.Χ. μέχρι τον 5^ο αιώνα π.Χ., όπου οι αρχαίοι Έλληνες συσχέτιζαν τα νοσήματα με τη θρησκεία πιστεύοντας πως οι ασθένειες είναι «θεόσταλτες τιμωρίες» προερχόμενες από το δωδεκάθεο. Τέτοιοι θεοί, οι οποίοι «έστελναν» τις ασθένειες, ήταν ο Απόλλωνας, η Αθηνά και η Άρτεμις¹¹.

Φημισμένα για τις θεραπευτικές ιδιότητες που παρείχαν, ήταν τα Ασκληπιεία. Ονομάστηκαν έτσι από τον Ασκληπιό, απαριθμούνταν σε 300 και αποτελούσαν θεραπευτικά ιερά, στα οποία προσέρχονταν οι αρχαίοι Έλληνες ασθένεις αναζητώντας θεραπεία. Η μέθοδος η οποία εφαρμοζόταν από τους ιερείς στα Ασκληπιεία ήταν η εγκοίμηση και λάμβανε χώρα σε μέρος του ναού που λεγόνταν Αβατον. Κατά την εγκοίμηση ο ασθενής ερχόταν σε μυστηριακή επαφή με το θεό, ο οποίος τον καθοδηγούσε για τον τρόπο θεραπείας του. Ασκληπι-

εία υπήρχαν στην Τρίκη, Κόρινθο, Αθήνα, Επίδαυρο, Κω, Κνίδο και Πέργαμο^{1,10}.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ

Η θεωρία των αρχαίων Ελλήνων για τον τρόπο εξήγησης της εμφάνισης των ασθενειών αντικαταστάθηκε σταδιακά κατά την Ιπποκρατική περίοδο (5^{ος}-3^{ος} αιώνας π.Χ.). Θεμελιωτής της σημερινής ιατρικής, ο Ιπποκράτης (460 π.Χ.-377 π.Χ.) εισήγαγε τις θεωρίες του για την εξήγηση των νόσων βασισμένες πάνω σε πειράματα και παρατηρήσεις, ανικαθιστώντας τις παλαιότερες δοξασίες. Ανέπτυξε τη θεωρία του για τους «τέσσερις χυμούς» του σώματος και προσπάθησε να διερευνήσει τα αίτια των ασθενειών. Ακόμη, κατέγραψε τη μέχρι τότε ιατρική γνώση, σε συγγράμματα που ανήκουν στην «Ιπποκράτεια συλλογή» (3^{ος}-2^{ος} αιώνας π.Χ.), καθιερώνοντας βασικές έννοιες στην επιστήμη της ιατρικής, οι οποίες ισχύουν μέχρι σήμερα. Φυσικά, είναι αδύνατο να μην αναφερθεί ο περιφήμος «όρκος του Ιπποκράτη», στον οποίο ορκίζονται οι σύγχρονοι πτυχιούχοι ιατροί¹².

Οι πληροφορίες που αφορούν τις γνώσεις τις οποίες είχαν οι αρχαίοι Έλληνες για τεχνικές φροντίδας εντοπίζονται κυρίως σε αναφορές από αρχαία κείμενα, αλλά και σε απεικονίσεις στα διάφορα αρχαιολογικά ευρήματα, όπως τοιχογραφίες, γλυπτά, αγγεία, πλάκες, ανάγλυφα και εργαλεία.

ΟΜΗΡΙΚΑ ΕΠΗ

Οι πρώτες αναφορές προέρχονται από τα Ομηρικά έπη, την Ιλιάδα και την Οδύσσεια και σχετίζονται περισσότερο με γνώσεις τραυματολογίας, βοτανολογίας και φαρμακολογίας. Στα Ομηρικά έπη

περιγράφονται σχεδόν όλα τα είδη τραύματος (κεφαλής, αυχένα, τραχήλου,ώμου, θώρακος, κοιλίας, άνω και κάτω άκρων) (Αλεξανδρόπουλον, 2006). Οι Αποστολάκης και συν.¹³, σε πρόσφατη μελέτη καταγεγραμμένων θωρακικών τραύματων κατά τον Τρωϊκό πόλεμο, αριθμούν 54 θωρακικά τραύματα, όπου μετά από ταξινόμηση τους ως προς τη σοβαρότητα τους, το 70% αυτών θεωρήθηκαν σοβαρά.

Στο έπος της Ιλιάδας, όπως παρουσιάζεται σε απτικό αγγείο, ο Αχιλλέας αφαιρεί το βέλος από το τραύμα του Πάτροκλου και έπειτα το περιποιείται, περιδένοντας το με επίδεσμο (Εικ. 2). Η αναφορά προέρχεται από την Ιλιάδα, στη ραψωδία Π, στοίχο 791-817 και η παράσταση απεικονίζεται σε αρχαίο ελληνικό κάλυκα του 490 π.Χ.¹⁴. Το αγγείο βρίσκεται στο μουσείο του Βερολίνου¹⁵. Επιπρόσθετα, σε διακοσμητικό ανάγλυφο, παρουσιάζεται ο Αχιλλέας να ξύνει φινίσματα χαλκού από δόρυ (Εικ. 3) στο τραύμα του Τήλεφου (Διακοσμητικό ανάγλυφο από το Heroulanum, 1^{ος} αιώνας π.Χ.). Η περίδεση τραύματων κατά την εποχή αυτή, γινόταν με τη σφενδόνη, δηλαδή από μαλλί προβάτου («καὶ τὸ μὲν ἐκ χειρὸς ἔρυσεν μεγάθυμος Ἀγήνωρ, αὐτὴν δὲ ξυνέδησεν ἐϋστρεφεῖ οἰός ἀώτῳ σφενδόνη, ἣν ἄρα οἱ θεράπων ἔχε ποιμένι λαῶν.» Ιλιάδα, ραψωδία Ν, στ. 598-600).

Άλλες αναφορές περιποίησης τραύματων στην Ιλιάδα, οι οποίες δυστυχώς δεν απεικονίζονται σε κάποιο αρχαιολογικό εύρημα, παρουσιάζονται:



Εικ. 2. Ο Αχιλλέας αφαιρεί το βέλος από το τραύμα του Πάτροκλου και έπειτα το περιποιείται, περιδένοντάς το με επίδεσμο. Αρχαίος ελληνικός κάλυκας 490 π.Χ. Μουσείο Βερολίνου¹⁵.

Στη ραψωδία Δ, στ. 217-219, όπου ο Μαχάονας περιποιείται με βότανα το τραύμα του Μενελάου, στη ραψωδία Ε, στ. 401-402, όπου ο Παιήονας γιατρεύει το θεό Άρη προσφέροντάς του φάρμακα «οδυνήφατα», δηλαδή παυσίπονα, στη ραψωδία Λ, στ. 828-832, όπου περιγράφεται η διαδικασία αιμόστασης του τραύματος του Ευρύπουλου από τον Πάτροκλο¹⁴.

Αργότερα, στην Οδύσσεια γίνονται εκτενείς αναφορές σε βότανα και φάρμακα, μερικά από τα οποία είναι το νηπενθές («...αὐτίκ’ ἄρ’ εἰς οἶνον



Εικ. 3. Ο Αχιλλέας (δεξιά) ξύνει φινίσματα χαλκού από δόρυ, στο τραύμα του Τήλεφου. Διακοσμητικό ανάγλυφο από το Heroulanum, 1^{ος} αιώνας π.Χ.



Εικ. 4α. Πλάκα που απεικονίζει λεπίδες και σικύες (βεντούντες), οι οποίες χρησιμοποιούνταν για τις τομές της αφαίμαξης και για τη θεραπεία που πρόσφεραν όταν τοποθετούνταν πάνω από την τομή, αντίστοιχα. Αρχαιολογικό Μουσείο Πειραιά⁵.



Εικ. 4γ. Χειρουργικά εργαλεία του Ασκληπιείου της Κω¹⁰.



Εικ. 4β. Ιατρικά εργαλεία. Βρετανικό μουσείο, Λονδίνο¹⁷.

βάλε φάρμακον, ἔνθεν ἔπινον, νηπενθέσ τ' ἄχολόν τε, κακῶν ἐπίληθον ἀπάντων.» Οδύσσεια, ραψῳδία Δ', στ. 220-221), το μώλυ («...ὅτιζη μὲν μέλαν ἔσκε, γάλακτι δὲ εἴκελον ἄνθος: μώλυ δέ μιν καλέουσι θεοί: χαλεπὸν δέ τ' ὁρύσσειν ἀνδράσι γε θητοῖσι, θεοὶ δέ τε πάντα δύνανται.» Οδύσσεια, ραψῳδία Κ, στ. 304-306) και τα λυγρά φάρμακα¹⁶.

ΙΑΤΡΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ

Στο Ναύπλιο, το 15^ο αιώνα περίπου και στο Ασκληπιείο της Κω βρέθηκαν ιατρικά εργαλεία σε τάφο (Εικ. 4α, 4β και 4γ). Τα εργαλεία που αναφέρονται ποικίλλουν από μαχαιρίδια, λαβίδες, λεπίδες, καθετήρες, σικύες (βεντούντες που τις παρομοίαζαν με σύκο) μέχι εξειδικευμένα εργαλεία, όπως σμήλες και τρυπάνια για κρανιοανατοήσεις¹⁰.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

Οι χειρουργικές επεμβάσεις αφορούν κρανιοανατοήσεις και επεμβάσεις ώμου. Μια πιθανή κρανιοανάτρηση παριστάνεται σε απτικό αναθηματικό ανάγλυφο και χρονολογείται στο πρώτο μισό του 4^{ου} αιώνα π.Χ. Στο ανάγλυφο υπάρχει ένας ιατρός ο οποίος χειρουργεί, με την παρουσία του Ασκληπιού (Εικ. 5)¹⁸. Ακόμη, χειρουργική επέμβαση κρανίου εντοπίζεται στα τέλη του 7^{ου} αιώνα π.Χ. στα Αβδηρα, η οποία πραγματοποιείται σε νεαρή κοπέλα,



Εικ. 5. Πιθανή κρανιοανάτρηση από ιατρό, παρουσία του Ασκληπιού. Απτικό αναθηματικό ανάγλυφο, πρώτο μισό του 4ου αιώνα π.Χ.¹⁸.



Εικ. 6. Θεραπεία με εγκοίμηση (δεξιά). Ο Αμφιάραος θεραπεύει τον ίδιο ασθενή με επέμβαση στον ώμο (αριστερά). Μαρμάρινο αναθηματικό ανάγλυφο από το ιερό των Αμφιάραου στον Ωρωπό 400-350 π.Χ. Αθήνα, Εθνικό Αρχαιολογικό Μουσείο¹⁹.

που τραυματίστηκε από βλήμα στο κρανίο (Μουσείο Κυκλαδικής Τέχνης). Αναφορικά με την επέμβαση ώμου, παριστάνεται σε ανάγλυφο μάρμαρο αφιερωμένο στον Αμφιάραο (Ιερό των Αμφιάραου στον Ωρωπό το 400-350 π.Χ. – Εθνικό Αρχαιολογικό Μουσείο). Στο ανάγλυφο διακρίνονται οι διαδοχικές φάσεις θεραπείας ασθενούς. Αρχικά, προσέρχεται ο ασθενής για να πραγματοποιηθεί η εγκοίμηση και έπειτα χειρουργείται στον ώμο (Εικ. 6).

Άλλες ιατρονοσηλευτικές πράξεις αφορούν τη δημιουργία τομῆς σε φλέβα που απεικονίζεται σε αριστοκρατικό αρύβαλλο (380 π.Χ.). Η φλεβοτομία

αποτελεί τμήμα μιας γενικότερης παράστασης του αρύβαλλου, στον οποίο απεικονίζεται ένα αρχαίο ιατρείο (Εικ. 7α και 7β). Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι υπάρχουν κι άλλοι ασθενείς με προβλήματα υγείας που αναμένουν τη φροντίδα του ιατρού. Το εύρημα αυτό βρίσκεται στο μουσείο του Λούβρου στο Παρίσιο²⁰.

Η περιποίηση τραυμάτων παρουσιάζεται σε τοιχογραφία του εθνικού αρχαιολογικού μουσείου Νεαπολέως στην Ιταλία (1^{ος} αιώνας π.Χ.). Σε αυτή ο γιατρός Ιάπυξ περιποιείται το τραύμα του Αινεία αφαιρώντας το ξένο σώμα (βέλος) με ειδική λαβύδα. Έπειτα από την αφαίρεση του βέλους, η θεά Αφροδίτη φέρνει ένα κρητικό θεραπευτικό βότανο, το δίκταμο (χημειοθεραπευτικό) για την καλύτερη επούλωση του τραύματος (Εικ. 8)¹⁷.

ΑΛΛΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Ευρήματα τα οποία δεν ανήκουν σε καμία από τις παραπάνω κατηγορίες αφορούν απεικονίσεις παθολογοανατομικού περιεχομένου, όπως οι κιρσοί κάτω απόρων (Εικ. 9), διαδικασίες εξέτασης (Εικ. 10), προσωπογραφίες ιατρών (Εικ. 11) και η μεταφορά βοτάνων (Εικ. 12). Αξιοσημείωτη είναι η ύπαρξη κρατήρων για τη διατήρηση οίνου, ο οποίος χρησιμοποιούνταν ως αντισηπτική ουσία (Εικ. 13).

Συμπερασματικά, οι επιστήμες υγείας, φαίνεται πως έχουν μακρά ιστορία. Γνώσεις σε ζητήματα υγείας που προϋπήρχαν από τους πρώτους πολιτισμούς, εξελίχθηκαν σε θεωρητικό και πρακτικό υπόβαθρο κατά την αρχαιότητα. Στον αρχαίο κόσμο υπήρχε αρχικά άμεση συσχέτιση της ασθένειας με το θεό. Η αντίληψη αυτή ανατράπηκε κα-



Εικ. 7. (α) Απεικόνιση φλεβοτομίας από ιατρό, η οποία αποτελεί τμήμα μιας γενικότερης παράστασης του αρύβαλλου, (β) στον οποίο απεικονίζεται ένα αρχαίο ιατρείο (Peintre de la Clinique). Αττικός αρύβαλλος (380 π.Χ.), Μουσείο Λούβρου, Παρίσιο²⁰.



Εικ. 8. Ο ιατρός Ιάπυξ αφαιρεί το βέλος από το τραύμα του Αινεία. Η θεά Αφροδίτη, μητέρα των τελευταίουν φέρνει θεραπευτικό βότανο, το δίκταμο, για να τοποθετηθεί στο τραύμα. Τοιχογραφία 1ου αιώνα π.Χ., Εθνικό Αρχαιολογικό Μουσείο Νεάπολης, Ιταλία¹⁷.

τά την Ιπποκρατική περίοδο, κατά την οποία ο Ιπποκράτης συνέβαλε στη διαμόρφωση βασικών εννοιών της Ιατρικής επιστήμης.

Σήμερα σώζονται αρκετά ευρήματα που αναπαριστούν διάφορες ιατρονοσηλευτικές τεχνικές.



Εικ. 9. Στο τμήμα του ποδιού είναι εμφανής η απεικόνιση κυρσών. Αναθηματικό ανάγλυφο, Εθνικό Αρχαιολογικό Μουσείο²¹.

Από το έπος της Ιλιάδας διατηρούνται ευρήματα που απεικονίζουν τραυματισμούς και τη φροντίδα αυτών. Επιπλέον, είναι σημαντικά τα ευρήματα αρχαίων χειρουργικών ιατρικών εργαλείων και η εφαρμογή χειρουργικών επεμβάσεων. Τέλος, η μελέτη της υπάρχουσας και η προσθήκη περαιτέρω γνώσης από τα ελληνορωμαϊκά και βυζαντινά χρόνια, διαμόρφωσαν και συνέβαλαν στη μετέπειτα χρονική εξέλιξη των επιστημών υγείας.



Εικ. 10. Ο Ασκληπιός, κατά τη διάρκεια εξέτασης μιας γυναικός. Αναθηματικό ανάγλυφο του 4^{ου} π.Χ. αιώνα, Αρχαιολογικό Μουσείο Πειραιά²².



Εικ. 11. Απεικόνιση γιατρού. Στο επάνω μέρος διακρίνονται 2 σικνές. Ανάγλυφο, τέλος 6ου αιώνα, Βασιλεία Μουσείο Τέχνης¹⁰.



Εικ. 12. Ο βασιλιάς επιβλέπει τη συλλογή του θεραπευτικού βοτάνου, του σιλφίου. Αγγείο, 6^{ος} αιώνας π.Χ., Παρίσιοι¹⁰.

ABSTRACT

Athanassakis E, Karavasiliadou S. Health care of patients in Ancient Greece. An art work aspect. Hell Iatr 2011, 77: 00.

Since the appearance of the first civilizations there is evidence such as sculptures, paintings, archaeological findings (pottery, plates, sculptures, tools) that shows health care techniques. These



Εικ. 13. Κρατήρας για την ψύξη οίνου, ο οποίος χρησιμοποιούνταν ως αντισηπτικό. Αρχαϊκός ψυκτήρας του 520-510 π.Χ., Μητροπολιτικό μουσείο Τέχνης, Νέα Υόρκη²³.

findings prove that the ancient Greeks had knowledge of medicine. All the archaeological findings came from excavations. Pretty and well-preserved pottery, sculptures, bowls, craters and plates that illustrate health care techniques in ancient Greece, survived until today. Especially, during prehistoric years and in Odyssey health care techniques are mentioned, particularly that of wound care. Then, in the time of Asclepius suction and medical tools (blades, knives) are identified. The tools were used in invasive methods, such as creating cut in a vein. Also, the ancient Greeks mixed wine and water to produce a liquid that was used in disinfection. In conclusion, health sciences seem to have a long history. Knowledge of health issues that existed from the first civilizations developed a theoretical and practical background in ancient times. The addition of further knowledge of the Greco-Roman and Byzantine times, helped in shaping the subsequent time evolution of health sciences.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Χατζηγιακολάου Α, Σκανδαλάκη Ν. Η παροχή ιατρονοσηλευτικής φροντίδας στα Ασκληπιεία της αρχαίας Ελλάδας. Νοσηλευτική 2007, 46: 326-334.
2. Παρλαπάνη Ε, Χριστοπούλου-Αλετρόα Ε, Παπαθραμίδου Ν. Ονειρομαντεία-Ιερομαντεία-Ασκληπιεία. Γαληνός 2008, 4: 268-75.
3. Μυρωνίδου-Τζουνβελέκη Μ, Καλούσης Κ, Χριστοπούλου-Αλετρόα Ε. Η αναληγτική αγωγή από την Ομηρική

- στην Ιπποκρατική Ιατρική. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2009, 26: 124-9.
4. *Μηλιώνης ΧΑ.* Η ιστορική εξέλιξη της ανατομικής μελέτης και απεικόνισης του ανθρώπινου προσώπου. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2008, 25: 799-810.
 5. *Μαλούτας Σ.* Η χειρουργική πρακτική στην αρχαιότητα. Ιστορίας της Ιατρικής, 57.
 6. *Retief FP, Cilliers L.* Mesopotamian medicine. South African Medical Journal 2007, 97: 27-30.
 7. *Rηγάτος ΑΓ.* Ιστορία της Νοσηλευτικής. Ιατρικές εκδόσεις Βήτα 2008.
 8. *Modell W, Lansing A.* Drugs. Time, inc. New York 1967.
 9. *Arnott R.* Healing and medicine in the Aegean Bronze Age. J Royal Soc Med 1996, 89: 265-70.
 10. *Λασκαράτος ΓΙ.* Ιστορίας της Ιατρικής, τόμος 1. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης. Αθήνα 2003.
 11. *Φωκά Γ.* Ιστορία της Φαρμακευτικής. Β' Έκδοση. Θεσσαλονίκη 1979.
 12. *Καλλέγια Α.* Ιπποκράτης. Ο πατέρας της Ιατρικής. Ιστορικά θέματα 2006, 51.
 13. *Apostolakis E, Apostolaki G, Apostolaki M, Chorti M.* The reported thoracic injuries in Homer's Iliad. J Cardiothor Surg 2010, 19: 114.
 14. *Καζαντζάκης Ν, Κακωιδής Ι.* Ομήρου Ιλιάδα. Μετάφραση 1955.
 15. *Staatliche Museen zu Berlin.* Antikensammlung im Alten Museum. Trinkschale des Töpfers Sosias. Illustrated [online] available from <http://www.smb.museum/smb/kalender/details.php?objID=25561&lang=de&typeID=11&n=0&datum=06.03.2011> [Dec 2010]
 16. *Καζαντζάκης Ν, Κακωιδής Ι.* Ομήρου Οδύσσεια. Μετάφραση. (Όγδοη και τελική μιօρφή) 1983.
 17. *Λαμπρουνούδάκης Β.* Η φροντίδα της υγείας και η εξέλιξη της ιατρικής κατά την αρχαιότητα. Αρχαιολογία και Τέχνες 2007, 102: 10-4.
 18. *Γεροντάνος Σ, Bridler R.* Τραύμα. Πρόκληση και φροντίδα του τραύματος στην Αρχαία Ελλάδα. M.I.E.T. 1998.
 19. *Εθνικό Αρχαιολογικό Μουσείο.* Έργα γλυπτικής. Κλασική περίοδος. Illustrated [online] available from <http://www.namuseum.gr/collections/sculpture/classical/classic13-gr.html> [Sep 2011].
 20. *Musée du Louvre.* Peintre de la Clinique. Illustrated [online] available from <http://www.louvre.fr/lvv/commun/home.jsp?bmLocale=en> [Dec 2010].
 21. *Εθνικό Αρχαιολογικό Μουσείο.* Έργα γλυπτικής. Κλασική περίοδος. Illustrated [online] available from <http://www.namuseum.gr/collections/sculpture/classical/classic24-gr.html> [Sep 2011].
 22. *Υπονομείο Πολιτισμού. Αρχαιολογικό Μουσείο Πειραιά.* Αναθηματικό ανάγλυφο από το Ασκληπιείο του Πειραιά. Illustrated [online] available from http://odysseus.culture.gr/h/4/gh430.jsp?obj_id=4553 [Sep 2011].
 23. Terracotta psykter (vase for cooling wine), ca. 520-510 B.C. Sculpture, Greek Art (Archaic), Metropolitan Museum of Art, New York. Illustrated [online] available from http://www.scalarchives.com/web/ricerca_risultati.asp?SC_NDD=&ricerca_s=psykter&ord=and&andnot=&luce=1 [Aug 2011].

Αλληλογραφία:

Σ. Καραβασιλειάδου
Αγίου Βασιλείου 27, Χαριλάου
542 50 Θεσσαλονίκη
E-mail: skaravas@phed.auth.gr

Corresponding author:

S. Karavasiliadou
Agiou Vasiliou 26, Charilaou
542 50 Thessaloniki
Greece

Κοκαΐνη: από τους γηγενείς της Νότιας Αμερικής στην Ευρώπη του 19^{ου} αιώνα

Ε. Παρλαπάνη¹, Ν. Ράικος², Σ. Καπρίνης³, Κ. Παπαδοπούλου⁴,
Σ. Ντούγκου², Β. Παρλαπάνης²

¹ Ψυχιατρικό Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

² Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

³ Γ' Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

⁴ Οδοντιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περιληψη. Η κοκαΐνη περιέχεται στα φύλλα του θάμνου *Erythroxylum Coca*, ο οποίος ευδοκιμεί στις Άνδεις. Η μάσηση φύλλων από Ιθαγενείς στο Βόρειο Περού ξεκίνησε πριν από 8.000 χρόνια, ενώ κοκαΐνη ανιχνεύθηκε σε μούμιες κατοίκων της Βόρειας Χιλής της περιόδου 1000 π.Χ. Η κόκα αποτελεί σημαντικό κομμάτι του πολιτισμού των Ίνκας, οι οποίοι πίστευαν ότι το φυτό δραστηριοποιούσε όχι μόνο το σώμα, αλλά και τις νοητικές/ψυχικές λειτουργίες. Παράλληλα, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα φύλλα κόκας χρησιμοποιούνταν από τους Ίνκας σε εικανούσματα ως αναισθητικό σε επεμβάσεις κρανιοανάτρησης. Η εξάπλωση της χρήσης των φύλλων κόκας σχετίζεται με την κατάληψη του Περού από τον Pizarro το 1532, οπότε η φήμη του φυτού επεκτάθηκε και στην Ευρώπη. Το 1860 ο Niemann απομόνωσε το αλκαλοειδές από τα φύλλα του *Erythroxylum Coca* και του έδωσε το όνομα «κοκαΐνη». Το 1880 ο von Anrep εισήγαγε τη χρήση της κοκαΐνης ως αναισθητικό στη χειρουργική. Τον Ιούλιο του 1884 ο Freud αναφέρθηκε στη χρήση της κοκαΐνης ως αντικαταθλιπτικό,

ηρεμιστικό καθώς και για την θεραπεία του εθισμού στη μορφίνη. Ο Koller εισήγαγε την κοκαΐνη ως τοπικό αναισθητικό στην Οφθαλμολογία, οπότε και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά τον Σεπτέμβριο του 1884 σε χειρουργική επέμβαση ασθενούς με γλαύκωμα. Τον Δεκέμβριο του 1884 ο Hall δημοσίευσε τον πρώτο επιτυχή νευρικό αποκλεισμό στον χώρο της οδοντιατρικής, ενώ ο Corning εισήγαγε τη χρήση της κοκαΐνης το 1885 στη ροχιαία αναισθησία. Η κοκαΐνη χρησιμοποιήθηκε ως συμπληρωματικό συστατικό στην παρασκευή ποτών και τσιγάρων, ενώ παράλληλα ήταν διαθέσιμη ως τονωτικό σε φαρμακεία και παντοπωλεία. Τον αρχικό ενθουσιασμό ακολούθησε αμφισβήτηση. Οι Pöppig και Ward ήταν από τους πρώτους που ασχολήθηκαν με τις αρνητικές επιπτώσεις της χρήσης της κοκαΐνης, ενώ επώνυμοι ιατροί, όπως οι Freud και Halsted, έπεισαν θύματα της εξαρτησιογόνου δράσης της. Σύντομα, η κοκαΐνη καθιερώθηκε ως επικίνδυνη ουσία και το 1920 θεοπίστηκαν νόμοι που απαγόρευαν τη διακίνησή της. Ελλην Ιατρ 2011, 77: 103 - 114.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κοκαΐνη αποτελεί αρυσταλλικό αλκαλοειδές (*benzoylmethylecgonine*) που περιέχεται στα φύλλα του *Erythroxylum* (ή *Erythroxylon*) *Coca*, ενός θάμνου που απαντάται στα όρη των Άνδεων στο Περού, σε ύψος 1000-2000 μέτρων¹⁻⁹. Άλλοι εκ-

πρόσωποι του *Erythroxylum* ευδοκιμούν στην Αυστραλία, στην Ινδία και την Αφρική¹⁰.

Περί το 1753, ο Joseph de Jussieu, μέλος της αποστολής του Γάλλου μαθηματικού La Condamine στο Quito, ήταν από τους πρώτους που ταξινόμησαν το *Erythroxylum Coca*¹⁰. Ο Patricio Browne

ονόμασε το φυτό «Erythroxylum» λόγω της κοκκινωπής απόχρωσης του ξύλου των κύριων εκπροσώπων της οικογένειας των Erythroxylaceae⁷. «Coca» σημαίνει «το δέντρο», λέξη που προέρχεται από το «khoka» των Aymara, ντόπιας φυλής των Άνδεων¹⁰.

Από όλους τους εκπρόσωπους του γένους Erythroxylum, το Erythroxylum Coca περιέχει στα φύλλα τη μεγαλύτερη συγκέντρωση του αλκαλοειδούς της κοκαΐνης, η οποία κυμαίνεται από 0,7 έως 1,8%^{7,11}. Στα φύλλα περιέχονται και άλλα αλκαλοειδή, όπως για παράδειγμα η νικοτίνη. Η μάσηση των φρεσκών φύλλων λειτουργεί ως ήπιο διεγερτικό, καταστέλλοντας το αίσθημα της πείνας, της δίψας, του πόνου και της κόπωσης⁸.

Στο παρόν άρθρο και για λόγους συντομίας, το φυτό Erythroxylum Coca αναφέρεται ως «κόκα».

ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΟΚΑΪΝΗΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΙΘΑΓΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΝΟΤΙΑΣ ΑΜΕΡΙΚΗΣ

Σύμφωνα με υποθέσεις του Alfred Bühler οι Arhuaco, φυλή στην περιοχή του ποταμού Negro, ήταν οι πρώτοι που ανακάλυψαν τις ιδιότητες του αλκαλοειδούς στα φύλλα του Erythroxylum Coca και σε αυτούς οφείλεται η διάδοσή του σε γειτονικές περιοχές¹². Οι Ιθαγενείς «μασούσαν» σχεδόν καθολικά τα φύλλα της κόκα. Για την ακρίβεια, οι Ιθαγενείς δεν προέβαιναν σε μάσηση άλλα σε «εκμύζηση» των φύλλων. Ο όρος «μάσηση» προτιμήθηκε και καθιερώθηκε σε περιγραφές για λόγους απλούστευσης και κατά συνέπεια θα χρησιμοποιηθεί και στο παρόν άρθρο¹³.

Οι πρώτες καλλιέργειες και χρήσεις των φύλλων της κόκα στις περιοχές της Βολιβίας και των Άνδεων χρονολογήθηκαν γύρω στο 700 π.Χ.⁷, όμως πρόσφατες ανακαλύψεις στο Εκουαδόρ της Νότιας Αμερικής αποδεικνύουν τη χρήση τους εδώ και περισσότερο από 5.000 χρόνια¹⁴, ενώ η μάσηση φύλλων σε κοινότητες στο Βόρειο Περού ξεκίνησε πριν από 8.000 χρόνια¹⁵. Κοκαΐνη ανιχνεύθηκε σε μούμιες κατοίκων της Βόρειας Χιλής της περιόδου 1000 π.Χ.¹⁶. Επιπρόσθετα, σε ανασκαφές βρέθηκαν κουτάλια και σπάτουλες από πολύτιμα μέταλλα με χαραγμένες φιγούρες ανθρώπων και ζώων, για την παρασκευή των φύλλων⁹. Έχουν βρεθεί τοιχογραφίες σε τάφους που απεικονίζουν την τοποθέτηση φύλλων κόκας σε μικρά τσαντάκια (γνωστά ως «chuspa») πλάι στον νεκρό¹⁰, ενώ παρατηρητές από την περίοδο της κατάληψης του Περού αναφέρθηκαν σε χρυσές αναπαραστάσεις του

φυτού σε κήπους των Ίνκας στο Cuzco⁹.

Η κόκα αποτέλεσε σημαντικό κομμάτι του πολιτισμού και της οικονομίας στην Αυτοκρατορία των Ίνκας¹⁰. Την περίοδο των Ίνκας, η παραγωγή της κοκαΐνης εξαπλώθηκε βόρεια προς τον Ισθμό του Παναμά και την Καραϊβική και νότια μέχρι τη Χιλή⁹. Στην ακμή της, η Αυτοκρατορία των Ίνκας συμπεριλάμβανε 10 εκατομμύρια κατοίκους των περιοχών που αντιστοιχούν σήμερα στο Περού, τη Βολιβία, το Εκουαδόρ και τμήματα της Χιλής και Κολομβίας, οι οποίοι διαχωρίζονταν σε τρεις κοινωνικές τάξεις. Την ανώτατη αποτελούσαν οι Ίνκας και δη η βασιλική οικογένεια και οι αριστοκράτες. Τη μεσαία τάξη αποτελούσαν οι Κουράκας (Curacas), δηλαδή οι φύλαρχοι των υποδουλωμένων εθνών και φυλών, ενώ την κατώτερη τάξη αποτελούσαν οι πληρβείοι (Purics), οι οποίοι απάρτιζαν και τον κυρίως πληθυσμό. Τα κοινωνικά, θρησκευτικά και πολιτικά δικαιώματα διαφοροποιούνταν σημαντικά μεταξύ των τριών τάξεων. Η μάσηση των φύλλων κόκας αποτελούσε ειδικό προνόμιο, το οποίο δεν παραχωρούνταν εύκολα στον καθένα^{9,10}. Ο Βασιλιάς των Ίνκας, ο οποίος θεωρούνταν «θεϊκής» καταγωγής, ήταν αντός που αναλόγως παραχωρούσε το δικαίωμα μάσησης των φύλλων, ως «δώρο» πολυτιμότερο ακόμη και από το ασήμι και το χρυσάφι ή ως απόδοση ύψιστης τιμής. Η κοκαΐνη αποτελούσε σημαντικό κομμάτι στις θρησκευτικές τελετουργίες, ενώ στις κηδείες τοποθετούνταν φύλλα κόκας επάνω στο στόμα του νεκρού, ώστε το πνεύμα του να πάει στον παράδεισο¹⁰. Η σπάνια και δύσκολη πρόσβαση των πληρβείων στα φύλλα κόκας σύντομα οδήγησε στη δημιουργία θρύλων γύρω από την προέλευσή τους. Σύμφωνα με τη Μυθολογία των Ίνκας ο πρώτος βασιλιάς Manco Capac κατέβασε το φυτό από τον Παράδεισο^{10,17}.

Οι Ίνκας πίστευαν ότι η κόκα δραστηριοποιούσε όχι μόνο το σώμα, αυξάνοντας τη φυσική αντοχή, αλλά και τις νοητικές/ψυχικές λειτουργίες⁹. Έτσι, χρησιμοποιούσαν την κόκα για να καταπολεμήσουν την εξασθένιση που απέφερε το μεγάλο υψόμετρο¹⁸, ενώ αγγελιοφόροι, στρατιώτες αλλά και ορήτορες (οι «varaneccsw») που τελούσαν χρέη προφορικής αναπαραγωγής της ιστορίας των Ίνκας σε μία εποχή κατά την οποία δεν υπήρχε ο γραπτός λόγος, ήταν ανάμεσα σε αυτούς που είχαν το προνόμιο να μασούν τα φύλλα κόκας. Επιπρόσθετα, οι Ιθαγενείς της Νοτίου Αμερικής χρησιμοποιούσαν τα φύλλα κόκας ως αφροδισιακό⁹.

Η εξάπλωση της χρήσης των φύλλων της κόκα

σχετίζεται με την κατάληψη του Περού από τον Francisco Pizarro το 1532^{7,10}. Ο ξάδερφος του Pizarro, ο οποίος διαδραμάτισε σημαντικό ρόλο στην αιχμαλώτιση του Atahualpa, του τελευταίου βασιλιά των Ίνκας, περιγράφει χρήση των φύλλων κόκκας από τους ευγενείς της Αυτοκρατορίας των Ίνκας⁷. Με το θάνατο του Βασιλιά, την εξολόθρευση όλων των Ίνκας και Κουράκας και την ολοκληρωτική αποδιογάνωση της δομής της Αυτοκρατορίας, η πρόσβαση στην κόκκα έγινε εφικτή στους πληθείους, οι οποίοι ήταν και οι μόνοι που επιβίωσαν. Πενήντα χρόνια μετά την κατάληψη του Περού, ο πληθυσμός των Ιθαγενών μειώθηκε από 10 σε λιγότερο από 2 εκατομμύρια¹⁰. Οι Ιθαγενείς υποδουλώθηκαν και υποχρεώθηκαν να δουλεύουν σε ορυχεία χρυσού, καλλιέργειες ή ως υπηρετικό προσωπικό στα σπίτια των Ισπανών κατακτητών (Κονκισταδόρων). Οι Ισπανοί προσέφεραν σε αφθονία τα φύλλα κόκκας στους Ιθαγενείς, καθώς σύντομα πρόσεξαν, ότι η μάσηση των φύλλων τους καθιστούσε πιο ανθεκτικούς και αποδοτικούς στις αντίξεις συνθήκες εργασίας, με μικρότερη ανάγκη για πρόσληψη τροφής και νερού¹⁰. Οι Ινδιάνοι υποχρεούνταν να δουλεύουν μέχρι και 48 ώρες χωρίς διαλείμματα. Σύντομα, η παροχή κόκκας άρχισε να παίρνει τη μορφή «μίσθωσης» των Ιθαγενών εργατών, ενώ η χρήση της επεκτάθηκε και σε Ινδιάνους, οι οποίοι δεν είχαν υποταχθεί στην Αυτοκρατορία των Ίνκας⁹. Οι ίδιοι οι Ιθαγενείς φαίνεται ότι προέβαιναν σε συνεχή μάσηση των φύλλων της κόκκα προς ανακούφιση από τη δυσβάσταχτη δουλεία¹⁰, καθώς υπάρχουν αναφορές για Ιθαγενείς οι οποίοι αυτοκτόνησαν, για να γλυτώσουν από την υποχρεωτική εργασία σε ορυχεία της Βολιβίας⁹.

Η ΚΟΚΑΪΝΗ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ

Εν τω μεταξύ, η φήμη των φύλλων κόκκας με τις εντυπωσιακές δράσεις άρχισε να εξαπλώνεται και στην Ευρώπη. Περιηγητές στο Περού αναφέρθηκαν στην ικανότητα των Ινδιάνων της Sierra να διανύουν μεγάλες αποστάσεις κουβαλώντας βαριά φορτία χάρη στη συνήθεια της μάσησης φύλλων κόκκας, κάτι που στη γλώσσα των Ιθαγενών καλείται «acullico». Μάλιστα, οι Ινδιάνοι υπολόγιζαν το μήκος των αποστάσεων βάσει του χρόνου δράσης των φύλλων κόκκας στον οργανισμό τους, περίοδο που αποκαλούσαν «cocada» και αντιστοιχούσε σε 45 λεπτά⁹.

Σύμφωνα με τον Bühler, η πρώτη γραπτή αναφορά για το Erythroxylum Coca αποδόθηκε στον Ισπανό Tomas Ortíz το 1499¹⁹, ενώ κατά άλλους

το πρώτο γραπτό κείμενο που αναφέρθηκε στη χρήση των φύλλων προέρχεται από τον Florentine Amerigo Vespucci (1451-1512)^{7,10,14}. Ο τελευταίος ανέφερε, ότι σε ταξίδι του στην Αμερική τα έτη 1499-1500 διαπίστωσε, ότι οι Ιθαγενείς του νησιού Μαργαρίτα μασούσαν βότανα που περιείχαν μία λευκή σκόνη⁷.

Την πρώτη αξιόπιστη αναφορά για τη χρήση των φύλλων της κόκκας αποτέλεσε χειρόγραφο γράμμα του επισκόπου Friar Vicente de Valverde στον Αυτοκράτορα Charles τον 5^ο το 1539. Αυτή η επιστολή είναι ιδιαίτερη σημασίας, διότι ο de Valverde συνόδευσε τον Pizarro στην εκστρατεία για την κατάληψη του Περού και συνεπώς ήταν παρόν σε όλα τα σχετικά γεγονότα. Σύμφωνα με την επιστολή, «...η κόκκα είναι ένα μικρό δέντρο... φύλλα... που οι Ινδιάνοι έχουν συνέχεια στο στόμα τους... τους αναζωογονεί, ώστε και κάτω από τον ήλιο δεν αισθάνονται τη ζέστη... αξίζει το βάρος του σε χρυσό». Τη δεύτερη αξιόπιστη αναφορά αποτέλεσε χειρόγραφο του Pedro de la Gasca (1485-1567) προς τη σύγκλητο της Ινδίας το 1549, με περιγραφή των μέτρων που έλαβε ο Pizarro για τη διανομή της κόκκας. Η τρίτη αξιόπιστη αναφορά, η οποία και δημοσιεύθηκε στη Σεβιλλη το 1553, προέρχεται από τον περιηγητή Pedro Cieza de Léon (1520-1554), ο οποίος ταξίδεψε στην Αμερική γύρω στο 1530 με 1550 και έζησε στο Περού τα έτη 1548-1550. Ο Léon αναφέρθηκε στο μάσημα των φύλλων της κόκκας, η οποία απαλύνει το αίσθημα της πείνας και αυξάνει τη δύναμη και την αντοχή⁷.

Η πιο διακεκριμένη ιατρική έρευνα που αφορά στην κόκκα χρονολογείται το 1565 και διενεργήθηκε από ιατρό ισπανικής καταγωγής, τον Nicolas Bautista Monardes Alfaro (1493-1588), ο οποίος με μια σειρά δημοσιευμένων άρθρων αναφέρθηκε στην κόκκα, περιγράφοντας τις χρήσεις και τη δράση της^{7,10}. Ένας ακόμη εξαίρετος Ισπανός επιστήμονας της περιόδου αυτής, ο Francisco Hernández (1517-1587), ασχολήθηκε επίσης με το θέμα. Δυστυχώς τα κείμενά του δε δημοσιεύθηκαν όσο ήταν εν ζωή. Ένα τμήμα τους με αναφορά στα φύλλα της κόκκας επιμελήθηκε ο Dominican Francisco Ximenez το 1615. Το έργο του Hernández δημοσιεύθηκε ολοκληρωμένο πολύ αργότερα, συγκεκριμένα στα μέσα του 20^{ου} αιώνα, με αναφορά στη χρήση των φύλλων κόκκας από τους Ιθαγενείς της Αμερικής⁷. Προς το τέλος του 16^{ου} αιώνα, ο Garcilasso de la Vega, υιός Προιγκίπισσας των Ίνκας και Ισπανού ευγενούς και κληρονόμος μεγάλων φυτειών κόκκας από τους γονείς του, δημοσίευσε μία έκ-

θεση πάνω στην καλλιέργεια και τις δράσεις του φυτού, βασισμένος στην εμπειρία του¹⁰.

Όλοι οι Ισπανοί χρονικοί του 16^{ου} αιώνα συμφωνούν στις ευφορικές ιδιότητες των φύλλων κόκκας και έχουν ένα κοινό σημείο στις αναφορές τους. Περιγράφουν ότι οι Ιθαγενείς πασπάλιζαν τα φύλλα κόκκας με μία «λευκή σκόνη» (άσβηστο ασβέστη ή «llipta» παρασκευασμένη από στάχτες διαφόρων φυτών), η οποία «απελευθέρωνε και διευκόλυνε τη δράση» τους. Εν συνεχεία τα φύλλα «ζυμώνονταν» σε σχήμα μικρής μπάλας και φυλάσσονταν προς μάσηση, με σκοπό την ελάττωση του αισθήματος της πείνας και της δύνας και την ενίσχυση της σωματικής αντοχής. Σήμερα γνωρίζουμε ότι η «λευκή σκόνη» και δη το διττανθρακικό νάτριο, ενισχύει την απορρόφηση και δράση της κοκαΐνης^{10,13,20}. Μάλιστα, η μοντέρνα εξαρτησιογόνος ουσία «crack» παράγεται μετά από κατάλληλη κατεργασία της κοκαΐνης με διττανθρακικό νάτριο (μαγειρική σόδα)²¹.

ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΤΗΣ ΚΟΚΑΪΝΗΣ ΑΠΟ ΤΑ ΦΥΛΛΑ ΤΟΥ ERYTHROXYLUM COCA

Το 1806, ο José Hipólito de Unanue περιέγραψε το φυτό Erythroxylum Coca και πλησίασε αρκετά στην ανακάλυψη της κοκαΐνης¹⁰.

Το 1850, τρεις αιώνες περόπου μετά την κατάληψη του Περού από τον Pizzaro, ο Αυστριακός Carl von Scherzer (1821-1903) συγκέντρωσε κατά τη διάρκεια παραμονής του στο Περού σημαντική ποσότητα φύλλων κόκκας, τα οποία απέστειλε στον Γερμανό χημικό Albert Niemann, με σκοπό την ανάλυσή τους^{7,22}. Πρώτος ο Γερμανός Gaedicke προέβη το 1855 σε προσπάθεια απομόνωσης του αλκαλοειδούς, η οποία απέδωσε μόνον κάποιους κόκκινους κρυστάλλους^{2,4}. Το 1860 ο Albert Niemann (1834-1861) (Εικ. 1), κατάφερε να απομονώσει την κοκαΐνη από τα φύλλα του Erythroxylum Coca στο Εργαστήριο Friedrich Wöhler του Göttingen της Γερμανίας^{2,4,6,7,23}. Απέσπασε το κύριο αλκαλοειδές και παρήγαγε αμιγείς λευκούς κρυστάλλους^{3,6,24}, στους οποίους έδωσε το όνομα «κοκαΐνη», το οποίο διατηρείται μέχρι και σήμερα²⁵. Μετά τον θάνατο του Niemann τη σκυτάλη παρέλαβε ο μαθητής του Wilhelm Lossen (1838-1906), ο οποίος ανακάλυψε τον ακριβή χημικό τύπο $C_{17}H_{21}NO_4$ της ουσίας το 1865^{6,7,26}.

Η εξακρίβωση του χημικού τύπου της κοκαΐνης δεν υπήρξε εύκολη υπόθεση και ουσιαστικά διαλευκάνθηκε από τον χημικό Richard Willstätter



Εικ. 1. Albert Niemann (1834-1861).

(1872-1942), ο οποίος μαζί με τους συνεργάτες του κατάφερε να δημιουργήσει συνθετική κοκαΐνη το 1923^{27,28}.

Ο SIGMUND FREUD ΚΑΙ Η ΚΟΚΑΪΝΗ

Ο Sigmund Freud (1856-1939) (Εικ. 2), σπουδασεις ιατρική στη Βιέννη⁴ και ασχολήθηκε ιδιαίτερα με τη δράση της κοκαΐνης²⁹. Επισήμανε τη διεγερτική της δράση και τη χοησμοποίησε κυρίως ως αντικαθαλιπτικό. Τη συμπεριέλαβε μάλιστα στη θεραπεία ακόμη και της δικής του κατάθλιψης, ενώ συχνά αναφερόταν σε αυτή ως το «μαγικό φάρμακο». Μέχρι και στην αρχαβωνιαστικά του έστειλε μικρές ποσότητες, για να την «ενδυναμώσει και να της δώσει λίγο χρώμα στο πρόσωπο»^{1,4,5}.

Στη μονογραφία του που δημοσιεύθηκε τον Ιούλιο του 1884, όταν ήταν ακόμη πρόεδρος του Γενικού Νοσοκομείου της Βιέννης, ο Freud αναφέρθηκε στην προέλευση της κοκαΐνης από το Erythroxylum Coca, στις χοήσεις του φυτού από τους Ιθαγενείς, στον τρόπο απομόνωσης του αλκαλοειδούς από τα φύλλα και στα θεραπευτικά χαρακτηριστικά του. Ανέφερε επιπλέον, ότι η κοκαΐνη μπορεί να χοησμοποιηθεί ως αντιεμετικό, ηρεμιστικό και παρουσίασε τα αποτελέσματά του από τη χορήγηση της κοκαΐνης σε καρδιακά νοσήματα, stress, διαβήτη, καχεξία, εθισμό σε μορφίνη και



Eικ. 2. Sigmund Freud (1856-1939).

αλκοόλ, άσθμα και άλλες παθήσεις^{4,30}. Σχολίασε δε τα πειράματα του Sir Robert Christison, ενός παγκοσμίως γνωστού τοξικολόγου από το Πανεπιστήμιο του Εδιμβούργου, ο οποίος θεωρούσε την κόκα θαυματουργό φάρμακο, προέβαινε ο ίδιος σε χρήση φύλλων κόκας και τη συνιστούσε στη θεραπεία εθισμού σε μορφίνη³¹. Στο τέλος του κειμένου ανέφερε, ότι η αίσθηση μουδιάσματος που προκαλεί η ουσία στους βλεννογόνους πιθανόν να επεκτείνει την εφαρμογή της σε τοπικές λοιμώξεις ή για άλλες χρήσεις, χωρίς όμως να δώσει ιδιαίτερη έμφαση στις επιδράσεις του αλκαλοειδούς στους βλεννογόνους^{4,7,29}.

Το 1886 ο Freud ανέθεσε στον οφθαλμίατρο Leopold Königstein τη μελέτη της δράσης της κοκαΐνης σε οφθαλμικές παθήσεις. Ο Königstein δεν έδειξε ιδιαίτερο ενδιαφέρον και δεν ασχολήθηκε επισταμένως με το θέμα. Παρότι είχε τη διαίσθηση, ότι η κοκαΐνη θα διαδραμάτιζε ένα σημαντικό ρόλο στο μέλλον, ο Freud έχασε την ευκαιρία να ανακαλύψει την τοπική αναισθητική δράση της, κάτι που εκ των υστέρων του προκάλεσε μεγάλη απογοήτευση, όπως αναφέρεται στην αυτοβιογραφία του^{4,32}.

Ο Ernest von Fleischl-Marxow υπήρξε στενός φίλος του Freud. Μετά από ατύχημα που οδήγησε στον αρωτηριασμό του αντίχειρά του, ο Fleischl-

Marxow προέβη λόγω των αφόρητων πόνων σε συχνή λήψη μορφίνης, με αποτέλεσμα να εθιστεί. Με κίνητρο να βοηθήσει τον φίλο του, ο Freud επικεντρώθηκε στην κοκαΐνη ως την ουσία, η οποία θα εξαλείψει τον εθισμό στην μορφίνη⁶. Το 1887 ανέφερε, ότι η κοκαΐνη είναι το πλέον υποσχόμενο μέσο για την αντιμετώπιση του εθισμού στη μορφίνη και το αλκοόλ. Υποστήριξε, ότι δεν αποτελεί εξαρτησιογόνο ουσία, ότι η χορήγηση της μπορεί να διακοπεί άμεσα χωρίς δυσκολία, ενώ η μακροχρόνια χρήση της μπορεί να προκαλέσει ακόμη και αποστροφή προς τη λήψη της. Ο Freud αναγκάστηκε αργότερα να αναθεωρήσει όλες αυτές τις απόψεις. Μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων κοκαΐνης (100 φορές υψηλότερες από τις συνήθεις δόσεις χορήγησης), ο Fleischl-Marxow εθίστηκε και στην κοκαΐνη. Τελικά κατέληξε το 1891. Αναφορικά με τον θάνατο του φίλου του, ο Freud αναγνώρισε «τη λανθασμένη χρήση της κοκαΐνης», οπότε και η ασφάλεια χορήγησής της τέθηκε υπό αμφισβήτηση. Ο Freud διέκοψε τη χορήγηση κοκαΐνης σε ασθενείς το 1895⁴.

ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΟΚΑΪΝΗΣ

Οι Ινδιάνοι χρησιμοποίησαν την κόκα για παθήσεις των οδόντων και των ούλων, αλλά και για να «μαλακώσουν» τις συσπάσεις της μήτρας κατά τον τοκετό⁹. Είναι ευρέως γνωστό, ότι τα φύλλα της χρησιμοποιούνταν για τοπική αναισθησία από τους Ίνκας του Περού³³. Οι Ίνκας ενδεχομένως προσέθεταν φύλλα κόκας σε εκχυλίσματα που χρησιμοποιούσαν ως αναισθητικά σε επεμβάσεις, κατά τις οποίες διενεργούσαν κρανιοανατρήσεις. Χορηγούσαν τα εκχυλίσματα μάλλον με υποκλυσμό. Αυτό αποτελεί μόνο μία υπόθεση, η οποία βασίζεται στο ότι σε εκσκαφές τάφων στην Κοιλάδα Ollachea στο Περού βρέθηκαν σύριγγες υποκλυσμού, μαζί με μεγάλο αριθμό ανατρημένων κρανίων^{9,10}.

Η αναισθητική δράσης της κόκα επισημάνθηκε για πρώτη φορά από τον Ισπανό Jesuit Bernabé Cobo (1582-1657), ο οποίος σε χειρόγραφό του το 1653 ανέφερε, ότι ο οδοντικός πόνος μπορεί να μειωθεί μέχρι και να εξαλειφθεί για κάποιο χρονικό διάστημα με το μάστιμα των φύλλων της^{7,34}.

Το 1860 ο Niemann διαπίστωσε, ότι οι κρύσταλλοι κοκαΐνης προκαλούν αναισθητοποίηση της γλώσσας^{2,7}, παρατήρηση που επιβεβαίωσε το 1865 και ο Lossen²⁶. Ο Niemann παρατήρησε επιπρόσθετα, ότι η κοκαΐνη έχει ισχυρή αγγειοσπαστική δράση, ιδιότητα εξαιρετικής σημασίας,

καθώς μέσω της προκαλούμενης αγγειοσύσπασης επιβραδύνεται η απορρόφησή της, με αποτέλεσμα την παράταση του χρόνου της αναισθητικής της δράσης³¹.

Η πρώτη πειραματική μελέτη επάνω στην κοκαΐνη πραγματοποιήθηκε από τον Περουβιανό χειρουργό Morenoy Maiz στα πλαίσια της διδακτορικής του διατριβής, που δημοσιεύθηκε στο Παρίσι το 1868⁷. Ο Maiz δοκίμασε τη δράση της κοκαΐνης, χαρακτηρίζοντας τη στιγμή αυτή ως «την πιο υπέροχη στιγμή της ζωής του». Διαπίστωσε προσωρινή αναισθησία των άκρων ενός βατράχου μετά από εμπότιση των ιστών του με κοκαΐνη και έθεσε το ερώτημα της χρήσης της κοκαΐνης ως τοπικό αναισθητικό^{6,10}. Ακολούθησαν μελέτες και σε άλλα πειραματόζωα. Η τοπική αναισθητική δράση της κοκαΐνης επιβεβαιώθηκε, χωρίς ωστόσο να γίνει καμία συγκεκριμένη αναφορά στη δυνατή χρήση της ουσίας στη χειρουργική^{6,7,24,35}.

Το 1880, ο Ρώσος αριστοκράτης Ιατρός Basil von Anrep από το Πανεπιστήμιο του Würzburg δημοσίευσε ένα ενδιαφέρον άρθρο σχετικά με τη μελέτη του επάνω στη δράση της κοκαΐνης σε πειραματόζωα, αλλά και στον ίδιο τον εαυτό του⁷. Εμποτίζοντας ποσότητα 0,003-0,5 της ουσίας (ισοδύναμο με 0,6%) στον βροχίνονά του αισθάνθηκε αίσθημα μουδιάσματος^{6,7,36}. Επανέλαβε το πείραμα με διάλυμα 0,005-0,05 της ουσίας (ισοδύναμο με 1%) στη γλώσσα του με όμοιο αποτέλεσμα και επισήμανε, ότι δεν ξεχώριζε πια τις γεύσεις του αλμυρού και του γλυκού. Παρατήρησε, ότι η πλευρά της γλώσσας που είχε εμποτιστεί δεν είχε αίσθηση ούτε κατά το τούμπημα με βελόνα, σε αντίθεση με την πλευρά που ήταν ελεύθερη κοκαΐνης^{4,6,7}.

Η παρατήρηση του μουδιάσματος της γλώσσας και των ούλων είχε διαπιστωθεί και στο παρελθόν, συγκεκριμένα το 1862, από τον καθηγητή Schroff⁶, ο οποίος σε συνεργασία με τον von Anrep παρατήρησε πως η τοπική ή συστηματική χορήγηση της κοκαΐνης προκαλεί μυδρίαση, σύσπαση των περιφερικών αγγείων και μουδιάσμα της γλώσσας⁴. Στον von Anrep οφείλεται η εισαγωγή και διάδοση της χρήσης κοκαΐνης ως αναισθητικό στην χειρουργική^{4,7,37}.

Ο CARL KOLLER ΚΑΙ Η ΚΟΚΑΪΝΗ

Ο Koller (1857-1944) (Εικ. 3) γεννήθηκε στο Schüttenhofen της Βοημίας και σπουδάσε στη Βιέννη. Υπήρξε συμφοιτητής και φίλος του Freud. Εργάστηκε στο Γενικό Νοσοκομείο της Βιέννης (Wiener Allgemeines Krankenhaus) ως οφθαλμία-



Εικ. 3. Carl Koller (1857-1944).

τρος^{6,7,24} και ενδιαφέρθηκε ιδιαίτερα για την τοπική αναισθησία στον χώρο της οφθαλμολογίας^{1,2,4,7,24,26,35}. Τον ζήλο του Koller για τη έρευνα στην τοπική αναισθησία υποκίνησε ο καθηγητής του Dr Alt, ο οποίος χρησιμοποιούσε γενική αναισθησία για τοπικές επεμβάσεις στο μάτι²⁴.

Την άνοιξη και το καλοκαίρι του 1884, όταν ο Koller ήταν μόλις 27 ετών, ξεκίνησε μία σειρά ερευνών μετά από παραίνεση του Freud. Αν και υπήρχαν ήδη πολλές αναφορές στην αναισθητική επίδραση της κοκαΐνης στους βλεννογόνους, ο Koller ήταν ο πρώτος που αντιλήφθηκε την κλινική σημασία που μπορεί να έχει αυτή η παρατήρηση στην πράξη, επισημαίνοντας ο ίδιος μουδιάσμα της γλώσσας μετά από μάσηση της ουσίας^{4,7,38}.

Σε επιστολή του στο Journal of the American Medical Association στις 5 Ιουνίου του 1920 περιγράψε τον τρόπο, με τον οποίο οδηγήθηκε στην ανακάλυψη του πρώτου τοπικού αναισθητικού στην οφθαλμολογία. «Ψάχνοντας για ένα τοπικό αναισθητικό του ματιού, δοκίμασε τις επιδράσεις της ουσίας βρωμιούχος χλωράλη και της μορφίνης χωρίς επιτυχία. Τότε, δέχτηκε πρόταση από τον φίλο του Freud, ο οποίος του ζήτησε να τον υποστηρίξει σε πειράματα σχετικά με τις επιδράσεις της

κοκαΐνης». Η βασική του υπόθεση ήταν, ότι εφόσον η ουσία προκαλεί αναισθητοποίηση στους βλεννογόνους του στόματος, κάλλιστα μπορεί να έχει το ίδιο αποτέλεσμα στον κερατοειδή και επιπεφυκότα χιτώνα του οφθαλμού. Έτσι συνειδητοποίησε, ότι ενδεχομένως βρίσκονταν στα πρόθυρα της ανακάλυψης του τοπικού αναισθητικού που αναζητούσε^{4,24}. Προς εξακρίβωση της υπόθεσής του πειραματίστηκε πρώτα σε οφθαλμό βατράχου, οπότε και επιβεβαίωσε τη θεωρία του^{4,6}. Επέκτεινε τη μελέτη του χρησιμοποιώντας και άλλα ζώα του εργαστηρίου και τελικά πειραματίστηκε στον εαυτό του, οπότε και κατέληξε με απόλυτη βεβαιότητα στην ορθότητα της αρχικής του υπόθεσης^{6,7,24,38,39}. Στα πειράματά του είχε την υποστήριξη του βοηθού του Dr Gaertner⁶. Ακολούθησαν πειράματα σε ασθενείς της ακλινικής του καθηγητή von Reus^{7,39}. Έτσι, στις 11 Σεπτεμβρίου του 1884, η κοκαΐνη χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά ως τοπικό αναισθητικό σε ασθενή, στον οποίο πραγματοποιήθηκε επέμβαση για γλαύκωμα^{6,7,40}.

Η Γερμανική Οφθαλμολογική Εταιρία κάλεσε τον Koller σε συνάντηση στα πλαίσια ενός συνέδριου στις 15 και 16 Σεπτεμβρίου στη Χαϊδελβέργη, αλλά ο Koller δεν κατάφερε να παραβρεθεί. Έστειλε τον Josef Brettauer ως αντικαταστάτη του, ο οποίος και διάβασε χειρόγραφά του στο συνέδριο με μεγάλο αντίκτυπο στο κοινό. Σε αυτήν την πρώτη παρουσίαση έγινε αναφορά και στη συμβολή του Freud στην αναγνώριση της χρήσης της κοκαΐνης ως τοπικό αναισθητικό^{4,7,40}.

Ο Koller παρουσίασε τα αποτελέσματα της έρευνάς του τον Οκτώβριο του 1884 στην Ιατρική Εταιρία της Βιέννης⁶. Ακολούθησε δημοσίευση του στα γερμανικά στις 25 Οκτωβρίου του ίδιου έτους³⁹ και μετάφρασή της στα αγγλικά από τον Bloom⁴¹. Η δημοσίευση του Koller πυροδότησε έντονο ενδιαφέρον για τη χρήση της κοκαΐνης στην τοπική και ραχιαία αναισθησία, με αποτέλεσμα τη δεκαετία που ακολούθησε να εμφανισθούν τουλάχιστον 60 δημοσιεύσεις επάνω στο ίδιο αντικείμενο⁷, ενώ η τιμή της κοκαΐνης αυξήθηκε κατακόρυφα⁴.

Τον Απόλιο του 1885, ο Koller διέγνωσε γλαύκωμα στον ένα οφθαλμό του πατέρα του Freud. Παρουσία του Freud, ο Koller προέβη σε αναισθητοποίηση με κοκαΐνη, ενώ την επέμβαση διενήργησε o Königstein⁴.

Η ΚΟΚΑΪΝΗ ΣΤΗΝ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ

Στις 26 Νοεμβρίου του 1884, ο Richard John Hall (1856-1897) επισκέφτηκε τον οδοντίατρο του Dr.

Nash για ένα σφράγισμα και τον έπεισε να χρησιμοποιήσει την κοκαΐνη ως τοπικό αναισθητικό. Η αναισθησία διήρκησε 26 λεπτά και η υπαισθησία άλλα 10-15 λεπτά, οπότε η διαδικασία του σφραγίσματος ολοκληρώθηκε δίχως να προκληθεί οποιαδήποτε δυσφορία στον Hall⁶.

Μια εβδομάδα αργότερα, ο συνεργάτης του Hall, William Stewart Halsted (1852-1922), αναισθητοποίησε το κάτω φατνιακό νεύρο σε έναν φοιτητή της ιατρικής μέσω έγχυσης μικρής ποσότητας διαλύματος υδροχλωρικής κοκαΐνης 4%⁴².

Τελικά, στις 6 Δεκεμβρίου του 1884 ο Hall δημοσίευσε αναφορά με αντικείμενο τον πρώτο επιτυχή νευρικό αποκλεισμό στον χώρο της οδοντιατρικής⁶.

Η ΚΟΚΑΪΝΗ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

Ο Leonard Corning, νευρολόγος από την Νέα Υόρκη με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην εφαρμογή της τοπικής αναισθησίας, υπήρξε ένθερμος υποστηρικτής της χρήσης της κοκαΐνης ως αναισθητικό. Στο βιβλίο του επισήμανε την εντυπωσιακή αύξηση της σωματικής αντοχής και τη νοητική εγρήγορση των Ιθαγενών μετά από μάσηση των φύλλων κόκας και ανέφερε, ότι η απορρόφηση της κοκαΐνης προκαλεί ένα είδος «τοξίκωσης» που συνοδεύεται από αίσθημα ευφορίας, καθώς και διάφορα είδη ψευδαισθήσεων⁴³.

Το 1885, ο Corning πέτυχε μετά από τυχαία ένεση κοκαΐνης στον υπαραχνοειδή χώρο πειραματώνων αναλγησία και ήταν ο πρώτος, ο οποίος χρησιμοποίησε την κοκαΐνη για επισκληρίδιο αποκλεισμό της οσφυϊκής χρώας^{10,44}.

Νευρικός αποκλεισμός αναφέρθηκε και από τους Halsted και Hall το 1884³⁶. Μάλιστα, σύμφωνα με τον Halsted, το βιβλίο του Corning –ο οποίος υπήρξε μαθητής του– βασίστηκε σε δικές του δημοσιεύσεις και δεν αποτελεί αυτούσια εργασία και γνήσια επιτυχία¹⁰.

Στην ακλινική χειρουργική, ο August Bier χορήγησε κοκαΐνη το 1898 για νωτιαίο αποκλεισμό στον υπαραχνοειδή χώρο σε ασθενή που υποβλήθηκε σε ακρωτηριασμό κάτω άκρου⁴⁵.

Σταδιακά, οι μελέτες στη ραχιαία αναισθησία επεκτάθηκαν και η εφαρμογή της κέρδισε έδαφος στην ακλινική πράξη^{46,47}.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΙ ΕΘΙΣΜΟΣ

ΣΤΗΝ ΚΟΚΑΪΝΗ

Οι επιστημονικές έρευνες και αναφορές που ακο-

λούθησαν, ενώ έδιναν έμφαση στις «ευεργετικές» επιδράσεις της κοκαΐνης, μελέτησαν ελάχιστα έως καθόλου τις αρνητικές επιπτώσεις που θα μπορούσε να επιφέρει η χρήση της.

Ο πρώτος που εξέτασε ενδεχόμενους κινδύνους που απορρέουν από τη χρήση της ήταν ο Scholar Francisco Falcon το 1582, με έναντιμα τη θνητικότητα που παρουσιαζόταν στους αυτόχθονες, παρόλο που οι θάνατοι αποδίδονταν κυρίως στην ταχεία εξάπλωση ασθενειών. Συγχρόνως εντόπισε την αδυναμία διακοπής του «συνήθειου» μάσησης των φύλλων κόκας, κάτι που παρέπεμπε σε ενδεχόμενο εθισμό⁷.

Σύμφωνα με άρθρο που δημοσιεύθηκε το 1965, αν και η κοκαΐνη έχει ισχυρή εξαρτησιογόνο δράση, ο εθισμός των Ιθαγενών της Νοτίου Αμερικής στη μάσηση των φύλλων κόκας δε στοιχειοθετήθηκε ποτέ. Ακόμη και μετά από 50ετή μάσηση των φύλλων του φυτού, δεν εντοπίστηκαν φαινόμενα ανάπτυξης ανοχής στους «χρήστες»¹⁰, αλλά ούτε και συμπτώματα στέρησης⁹. Η πρόωρη θνητότητα δεν ήταν δυνατό να αποδοθεί αποκλειστικά στη μάσηση της κόκας. Κάποιοι ερευνητές συνέδεσαν τη χρήση φύλλων κόκας με την πρόκληση σωματικών νοσημάτων, όπως για παράδειγμα θυρεοειδοπάθεια ή λεμφαδενοπάθεια, κάτι που και πάλι δεν τεκμηριώθηκε επιστημονικά⁹. Βέβαια, όπως και στον χρόνιο αλκοολισμό, η χρήση κόκας οδήγησε με σιγουρία σε ελλιπή πρόσληψη σημαντικών διατροφικών συστατικών, η οποία σε συνδυασμό με το κλίμα των Άνδεων, την έλλειψη ιατροφαρμακευτικής περιθαλψης και τις γενικότερες φτωχές συνθήκες διαβίωσης προκάλεσαν πρόωρους θανάτους στους Ιθαγενείς¹⁰.

Όσον αφορά στις αρνητικές επιδράσεις της μάσησης των φύλλων, αδιαμφισβήτητες υπήρξαν οι επιπτώσεις στην ψυχική σφαίρα. Κατά μία άποψη, η χρήση της κόκας ήταν ο λόγος για τον οποίο η Ιθαγενείς δεν εξαφανίστηκαν μετά την κατάληψη του Περού. Η κόκα τους επέτρεπε την απόσυρση από την πραγματικότητα και την ανοχή της εξαθλίωσης και των αντίξιων συνθηκών διαβίωσης μετά την υποδούλωσή τους από τους Κονκισταδόρους¹⁰.

Ο Γερμανός ιατρός Eduard Friedrich Pöppig (1798-1868) ασχολήθηκε με τον εθισμό στην κοκαΐνη μετά από ταξίδι του στον Αμαζόνιο το 1827-1832. Αναφέρθηκε επίσης σε κάποιες άλλες αρνητικές επιπτώσεις της χρήσης της όπως απώλεια βάρους, αδυναμία, αλλαγές στη συμπεριφορά και ημικρανίες⁷.

Ο ιατρός G.A. Ward, ο οποίος έζησε αρκετά χρόνια στην πόλη Cerro-de-Pasco στο Περού, δημοσίευσε ένα άρθρο το 1880, μέσω του οποίου προσπάθησε να προειδοποιήσει για την επιβλαβή χρήση τη κοκαΐνης. Τόνισε δε, ότι «στα φύλλα του Erythroxylum Coca δε βρέθηκε το ελεξίριο της ζωής»^{10,48}.

Μετά τη διάδοση της χρήσης της κοκαΐνης ως τοπικό αναισθητικό από τον Koller, άρχισαν σταδιακά να εντοπίζονται ανησυχητικές ανεπιθύμητες ενέργειες, για τις οποίες ενοχοποιήθηκαν ιδιαίτερα οι υψηλές δόσεις χορήγησης της⁹. Μέσα σε μια επταετία (1884-1891) αναφέρθηκαν 200 περιστατικά τοξικών δόσεων και 13 θάνατοι που αποδόθηκαν στην κοκαΐνη⁴⁹.

Ο προκαλούμενος από τη χρήση εθισμός ήταν πλέον δεδομένος^{4,7,23,31}. Έως το 1890 δηλώθηκαν περίπου 400 περιστατικά εξάρτησης από κοκαΐνη. Στην πλειοψηφία επρόκειτο για μορφινομανείς, στους οποίους χορηγήθηκε κοκαΐνη προς αντιμετώπιση του εθισμού τους στα οπιοειδή³¹. Στα «επώνυμα» θύματα του εθισμού στην κοκαΐνη συγκαταλέγονται οι Freud^{1,4,5}, Halsted^{7,31,40,50} και οι βιοθοί του τελευταίου¹⁰. Ο Halsted κατάφερε τελικά να απεξαρτηθεί¹⁰. Σήμερα, γνωρίζουμε ότι η κοκαΐνη δρα ως αναστολέας επαναπρόσληψης σε-ροτονίνης-νορεπινεφρίνης-ντοπαμίνης, ενώ η εθιστική της δράση αποδίδεται στην εμπλοκή της στη μεσομεταχιμιακή οδό ανταμοιβής⁵¹.

Προς καλύτερο έλεγχο των τοξικών επιδράσεων της κοκαΐνης έγιναν διάφορες μελέτες με αντικείμενο την επίτευξη αποτελεσματικότερης απορρόφησης και τη χορηγιμοποίηση χαμηλότερων δόσεων⁷. Τελικά, η μέγιστη δόση ασφαλούς χορήγησης μέσω διήθησης της κοκαΐνης ορίστηκε στα 50 mg^{52,53}.

Η ΚΟΚΑΪΝΗ ΩΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ ΣΕ ΠΟΤΑ ΚΑΙ ΚΑΠΝΟ

Μέχρι τα μέσα του 1884, η κοκαΐνη αποτελούσε πολλά υποσχόμενο και αβλαβές τονωτικό, χωρίς περιορισμούς στη χρήση της⁴. Αποτελούσε πανάκεια για πληθώρα ασθενειών, ενώ επιδρόσθετα συστήνονταν ως αφροδισιακό¹⁰.

Τα φύλλα της κόκα χορηγιμοποιήθηκαν ως συστατικό ενός κρασιού που δημιουργήθηκε το 1863 από τον Γάλλο χημικό Angelo Mariani και έφερε το όνομα Vin Tonique Mariani (à la Coca du Pérou)⁵⁴. Το ποτό περιείχε ανάμιξη φύλλων του Erythroxylum Coca και του κρασιού Bordeaux⁵⁵. Το

Vin Mariani ήταν ευρέως διαδεδομένο σε Ευρώπη και Αμερική και είχε λάβει την αναγνώριση και αποδοχή σπουδαίων προσώπων, όπως του Thomas Edison, της βασιλισσας Victoria και του Pope Leo XIII. Συγκεκριμένα, ο τελευταίος απένειμε στο κρασί του Mariani το χρυσό μετάλλιο του Βατικανού ως «αναγνώριση των θετικών αποτελεσμάτων του τονωτικού Vin Mariani»^{31,55,56}. Ο Corning υποστήριξε ανεπιφύλακτα τη χρήση της κοκαΐνης ως θεραπευτικό μέσο και τονωτικό και αναγνώρισε επίσης το Vin Mariani ως το καλύτερο παρασκεύασμα για την αντιμετώπιση της «νοητικής εξάντλησης», της κατάθλιψης, της ανησυχίας και του εκνευρισμού⁵⁷.

Ο John Pemberton (1831-1888) (Εικ. 4), κατασκευαστής φαρμάκων, εντυπωσιάστηκε επίσης από τις διεγερτικές/αφροδισιακές ιδιότητες του Erythroxylum Coca, καθώς και από την ιδιαίτερη συμβολή του στη διαδικασία της πέψης. Το 1885, ο Pemberton κυκλοφόρησε δικό του εμπορικό σκεύασμα, το λεγόμενο «Pemberton's French Wine Coca», προωθώντας το ως ποτό που αυξάνει την πνευματικότητα, διεγέρει το μυαλό και λειτουργεί ως αντίδοτο στον εθισμό της μορφίνης. Η σύνθεσή του βασίστηκε στο Vin Mariani, στο οποίο πρόσθιεσε το «kola nut» (πρόσκειται για τον καρπό του δέντρου Cola nitida - Cola acuminata, ευρέως γνω-

στό ως Cola tree)⁵⁸ που μέχρι τότε φημιζόταν για τις θεραπευτικές του ιδιότητες και το «damiana» (κοινή ονομασία του θάμνου Turnera diffusa)⁵⁹, ένα δυναμωτικό αφροδισιακό^{60,61}.

Ένα χρόνο αργότερα, το Vin Mariani κυκλοφόρησε με διαφορετική μορφή. Το εμπεριεχόμενο αλκοόλιο αντικαταστάθηκε από ανθρακούχο ύδωρ, με στόχο τη δημιουργία ενός πιο «υγιεινού, ελαφρού ποτού» με «τονωτική» δράση και «αποτελεσματικότητα κατά των πονοκεφάλων». Το ποτό ονομάστηκε «Coca-Cola», ενώ οι καταναλωτές είχαν τη δυνατότητα επιλογής και μεταξύ άλλων παρεμφερών «τονωτικών», όπως Coca-Coke, Koca-Nola, Nerv-Ola, Wise-Ola, αλλά και ενός που απλά έφερε το όνομα Ντόπα (Dope)^{31,56}.

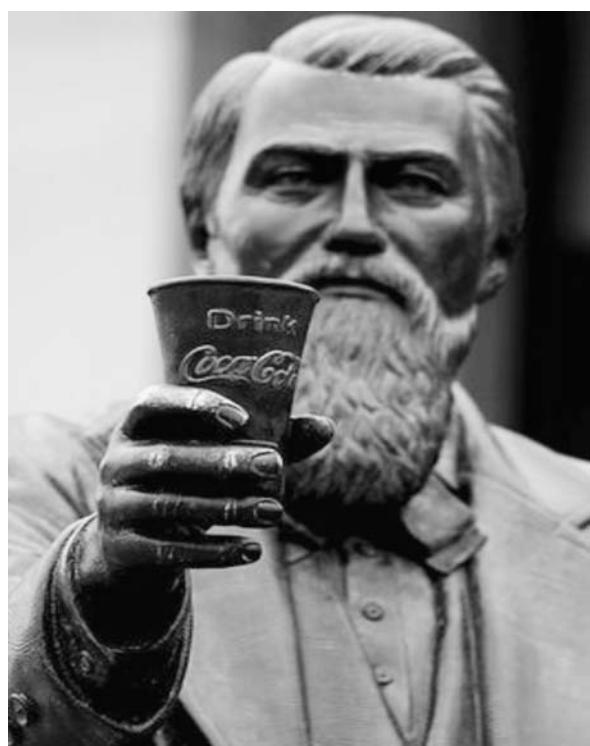
ΝΟΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΑΓΟΡΕΥΣΗ ΔΙΑΚΙΝΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΟΚΑΪΝΗΣ

Η ανακάλυψη των ευεργετικών ιδιοτήτων των φύλλων κόκας οδήγησε σε «επιδημία» χρήσης των στις αρχές του 19^{ου} αιώνα. Η πώληση και κατανάλωση ήταν νόμιμες, καθώς η κοκαΐνη ήταν διαθέσιμη σε φαρμακεία και παντοπωλεία, ενώ υπήρχε δυνατότητα ακόμη και για ταχυδρομικές παραγγελίες προς λήψη της ουσίας μέσω προμηθευτών. Έως και το 1885 η Parke Davis & Co., μεγάλη φαρμακευτική εταιρία των Ηνωμένων Πολιτειών, παρήγαγε κόκα και κοκαΐνη σε 15 διαφορετικές μορφές συμπεριλαμβανομένων τσιγάρων, κρυστάλλων κοκαΐνης, εισπνεόμενων και διαλυμάτων για υποδόρια χορήγηση³¹.

Το 1896 ο Ιατρικός Σύλλογος της Πολιτείας του Κονέκτικατ έκανε σύσταση προς διάθεση της κοκαΐνης αποκλειστικά σε ιατρούς και χρήση αυτής μόνον ως τοπικό αναισθητικό. Ήδη όμως από το 1887 είχε ξεκινήσει η θέσπιση απαγορευτικών νόμων για τη διακίνηση της κοκαΐνης³¹.

Το 1910 ο Πρόεδρος των Ηνωμένων Πολιτειών William Taft ανακήρυξε επισήμως την κοκαΐνη ως το «Νούμερο 1 Δημόσιο Εχθρό». Το 1913, η χρήση της κοκαΐνης εκτός του ιατρικού χώρου ορίστηκε αυστηρά ως παράνομη στη Νέα Υόρκη. Με την έναρξη του πρώτου παγκοσμίου πολέμου είχαν ήδη θεσπιστεί νόμοι κατά της χρήσης και διακίνησης της κοκαΐνης και στις 48 Πολιτείες της Αμερικής. Από το 1920, η κοκαΐνη θεωρούνταν η πλέον επικίνδυνη παράνομη εξαρτησιογόνος ουσία. Στα τέλη του 1950, το πρόβλημα με το όνομα «κοκαΐνη» θεωρείτο πλέον λήξαν^{31,56}.

Δυστυχώς, εκείνοι που ασχολήθηκαν με την



Εικ. 4. John Pemberton (1831-1888).

απαγόρευση διακίνησης της κοκαΐνης σταδιακά αποσύρθηκαν, με αποτέλεσμα μία δεκαετία αργότερα, περί το 1960, η Αμερική να αντιμετωπίζει ξανά το πρόβλημα εξάπλωσης της χρήσης κοκαΐνης. Το 1985 στατιστικές μελέτες έδειξαν, ότι ένας στους πέντε Αμερικανούς δοκίμασε περιστασιακά κοκαΐνη, ενώ 6 εκατομμύρια ήταν τακτικοί χρήστες³¹.

ΤΑ ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΚΟΚΑΪΝΗ

Η κοκαΐνη χρησιμοποιήθηκε ως το μόνο διαθέσιμο τοπικό αναισθητικό για 30 περίπου χρόνια. Το 1902 ο Heinrich Braun πρόσθεσε αδρεναλίνη στα διαλύματα κοκαΐνης προς επιβράδυνση της απορρόφησης και παράταση της δράσης της⁶². Όμως, η υψηλή τοξικότητα σε συνδυασμό με την εξαιρητικόν δράση οδήγησαν στην αναζήτηση υποκατάστατων με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ο Γερμανός χημικός Alfred Einhorn (1856-1917) ο οποίος ασχολήθηκε εκτενώς με τα τοπικά αναισθητικά⁶³, σύνθεσε το 1904 τη νοβοκοκαΐνη⁶⁴, η οποία καθιερώθηκε ως τοπικό αναισθητικό στην κλινική πράξη^{1,3,24,31}. Η νοβοκοκαΐνη, μετονομαζόμενη στις Η.Π.Α. κατά τη διάρκεια του πρώτου παγκοσμίου πολέμου σε προκαΐνη, αποδείχθηκε ασθενές αναισθητικό, ενώ παράλληλα σημειώθηκαν συχνές αλλεργικές αντιδράσεις^{65,66}.

Οι Benedict, Clark και Freeman δημοσίευσαν το 1932 μία ανασκόπηση με περισσότερες από 400 βιβλιογραφικές αναφορές για τη δράση των τότε γνωστών τοπικών αναισθητικών⁶⁷.

Τα έτη 1943-1946, οι Nils Löfgren και Bengt Lundquist παρασκεύασαν τελικά τη λιδοκαΐνη, η οποία μετά την καθιέρωσή της από τον Gordh το 1948 εκτόπισε όλα τα τοπικά αναισθητικά και αποτέλεσε το πρότυπο σύγκρισης και σημείο αναφοράς μέχρι και σήμερα⁶⁸.

Το 1957 συντέθηκαν η μεπιβακαΐνη και η βουπιβακαΐνη από τους Bo af Ekenstam και συνεργάτες⁶⁹, το 1969 η πριλοκαΐνη από τους Löfgren και Cläes Tegner⁷⁰, το 1972 η ετιδοκαΐνη από τους Adams και συνεργάτες⁷¹, ενώ το 1972 εμφανίστηκε η πρώτη δημοσιευμένη μελέτη με αντικείμενο την αρτικαΐνη⁷².

Μετά τις πρώτες μελέτες επάνω στη χρήση της κοκαΐνης ως τοπικό αναισθητικό, οι φαρμακοβιομηχανίες συνεχίζουν την έρευνα προς σύνθεση ακόμη ασφαλέστερων και αποτελεσματικότερων τοπικών αναισθητικών.

ABSTRACT

Parlapani E, Raikos N, Kaprinis S, Papadopoulou K, Dougkou S, Parlapanis B. Cocaine: from natives of South America to Europe of 19th century. Hell Iatr 2011; 77: 103-114.

Cocaine is obtained from the leaves of the plant *Erythroxylum Coca*, which prospers in the Andes. Indians in North Peru began chewing leaves 8,000 years ago, while cocaine was detected in North Chilean mummies with date from 1,000 BC. Cocaine played an important role in the Inca civilization. The Incas believed that the plant stimulated not only physical, but also mental/psychic functions. Furthermore, there is evidence that the Incas used coca leaves in extracts as an anaesthetic during trephining operations on the skull. The expansion of coca leaf consumption associates with the conquest of Peru in 1532 by Pizzaro, which led to the spread of the plant's reputation in Europe. In 1860 Niemann isolated the alkaloid from the leaves of *Erythroxylum Coca* and named it "cocaine". In 1880 von Anrep introduced cocaine as an anaesthetic in surgery. In July 1884, Freud referred to the application of cocaine as an antidepressant, sedative, as well as to its use for the treatment of morphine addiction. Koller introduced cocaine as a local anaesthetic in ophthalmology. In September 1884, the drug was used for the first time during surgery in the case of a patient with glaucoma. Hall made a publication on the first successful nerve block in the field of Dentistry in December 1884, while Corning introduced cocaine use in spinal anaesthesia in 1885. Cocaine was also used as a supplement in drink and cigarette manufacturing, while it was also available as a stimulant in pharmacy and grocery stores. Still, the original enthusiasm was followed by doubt. Pöppig και Ward were the first to investigate the negative effects of cocaine use, while famous doctors, like Freud and Halsted, became victims of cocaine addiction. Soon, cocaine was considered a dangerous substance, resulting in the enactment of laws that restricted its distribution in 1920.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Baart JA, Brand HS. Local Anaesthesia In Dentistry. Introduction: A Short History Of Local Anaesthesia. Wiley-Blackwell, Edition 2009.
2. Wildsmith JA. Origins of local anaesthesia. J R Soc Med 1985, 78: 6-7.
3. Lee CYS, Mohammadi H, Dixon RA. Medical and Dental Implications of Cocaine Abuse. J Oral Maxillofac Surg 1991, 49: 290-3.

4. *Dos Reis A Jr.* Sigmund Freud (1856-1939) and Karl Kölle (1857-1944) and the Discovery of Local Anesthesia. *Rev Bras Anestesiol* 2009, 59: 244-57.
5. *Cregler L, Mark H.* Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med* 1986, 315: 1495-500.
6. *Leonard M. Carl Koller:* Mankind's Greatest Benefactor? The Story of Local Anesthesia. *J Dent Res* 1998, 77: 535-8.
7. *Calatayud J, González A.* History of the Development and Evolution of Local Anesthesia Since the Coca Leaf. *Anesthesiology* 2003, 98: 1503-8.
8. <http://en.wikipedia.org/wiki/Coca>
9. Cocaine: 1977. Chapter II, COCA: The plant ant its use. National Institute on Drug Abuse Research Monograph #13. Editors: Robert C. Petersen, Richard C. Stillman, May 1977.
10. *Blejer-Prieto H.* Coca Leaf and Cocaine Addiction - Some Historical Notes. *Canad Med Ass J* 1965, 93: 700-4.
11. *Κελεπούη-Παρλαπάνη A.* Τοπικά αναισθητικά. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1991: 8.
12. *Bühler A.* Die Koka bei den Indianern Südamerikas. *Ciba Z* 1944, 8: 3338-51.
13. <http://www.cocamuseum.com/htm/chewing.htm>
14. *Van Dyke C, Byck R.* Cocaine. *Sci Am* 1982, 246: 128-41.
15. *Dillehay TD, Rossen J, Ugent D, et al.* Early Holocene coca chewing in northern Peru. *Antiquity* 2010, 84: 939-53.
16. *Rivera MA, Aufderheide AC, Cartmell LW, Torres CM, Langsjoen O.* Antiquity of coca-leaf chewing in the south central Andes: a 3,000 year archaeological record of coca-leaf chewing from northern Chile. *J Psychoactive Drugs* 2005, 37: 455-8.
17. *Mortimer WG.* Peru history of coca, "the divine plant" of the Incas, with an introductory account of the Incas and the Andean Indians of today. J.H. Vail & Co., New York, 1901.
18. <http://greeknarcotic.tripod.com/home/HITC.htm>
19. *Bühler A.* Zur Erforschung des Kokagenusses. *Ciba Z* 1944, 8: 3353-9.
20. *Van Dyke C, Jatlow P, Ungerer J, Barash PG, Byck R.* Oral cocaine: Plasma concentrations and central effects. *Science* 1978, 200: 211-3.
21. <http://www.justice.gov/ndic/pubs3/3978/index.htm#What>
22. *Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A.* From Cocaine to Ropivacaine: The History of Local Anesthetic Drugs. *Curr Top Med Chem* 2001, 1: 175-82.
23. *Liljestrand G.* Carl Koller and the development of local anesthesia. *Acta Physiol Scand Suppl* 1967, 299: 1-30.
24. *Hall M.* "Coca Koller" The Beginning of Local Anesthesia. *Anesth Progr* 1972, 19: 65-7.
25. *Niemann A.* Über eine organische Base in der Casa. *Annalen Chemie* 1860, 114: 213.
26. *Lossen W.* Über das Cocain. *Ann Chem Pharm* 1865, 133: 351-71.
27. *Willstätter R.* Über die Constitution der Spaltungsprodukte von Atropin und Cocain. *Ber Dtsch Ges* 1898, 31: 1534-53.
28. *Willstätter R, Wolfes D, Mäder H.* Synthese des natürlichen Cocains. *Justus Liebigs Ann Chem* 1923, 434: 111-39.
29. *Freud S.* Über Coca. *Centralblatt für die gesamte Therapie* 1884, 2: 289-314.
30. *Sigmund F.* Χειρόγραφα κοκαΐνης. Εκδόσεις Ερατό, ISBN: 9789602290101, Αθήνα.
31. *Das G.* Cocaine abuse in North America: a milestone in history. *J Clin Pharmacol* 1993, 33: 296-310.
32. *Freud S.* Autobiography. Norton. New York 1935.
33. *Brain PF, Coward GA.* A review of the history, actions, and legitimate uses of cocaine. *J Subst Abuse* 1989, 1: 431-51.
34. *Caldwell J, Sever PS.* The biochemical pharmacology of abused drugs. II. Alcohol and barbiturates. *Clin Pharmacol Ther* 1974, 16: 737-49.
35. *Ash HL.* Anesthesia's dental heritage. *Anesth Prog* 1985, 32: 25-9.
36. *Halsted WS.* Practical Comments on the use and Abuse of Cocaine: Suggested by its invariably successful employment in more than a thousand minor surgical operations. *New York Med J* 1885, 42: 294-5.
37. *von Anrep V.* Über die physiologische Wirkung des Cocain. *Pflugers Arch Physiol* 1880, 21: 38-77.
38. *Koller C.* Historical notes on the beginning of Local Anesthesia. *J Am Med Assoc* 1928, 90: 1742-3.
39. *Koller K.* Über die Verwendung des Cocain zur Anästhesierung am Auge. *Wien Med Wochenschr* 1884, 34: 1276-8.
40. *Fink BR.* Leaves and Needles: The Introduction of Surgical Local Anesthesia. *Anesthesiology* 1985, 63: 77-83.
41. *Koller C.* On the use of Cocaine for producing Anaesthesia on the eye. *Lancet* 1884, 2: 990-2.
42. *Hall RJ.* Hydrochlorate of cocaine. *New York Med J* 1884, 40: 643-4.
43. *Corning JL.* Local anaesthesia in general medicine and surgery, being the practical application of the author's recent discoveries. D. Appleton & Company, New York, 1886: 21.
44. *Corning JL.* Spinal Anesthesia and Local Medication of the cord. *New York Med J* 1885, 42: 483-5.
45. *Bier A.* Versuche über Cocainisirung des Rückenmarkes. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, Leipzig 1899, 51: 361-9.
46. *Barker AE.* Clinical Experience with Spinal Analgesia in 100 cases and some reflection on the procedure. *Mr Med J* 1907, 1: 665.
47. *Southworth JL, Hingson RA.* Continuous Caudal Analgesia in Surgery. *Annals of Surgery* 1943, 118: 945-70.
48. *Ward GA.* Med Rec New York 1880, 17: 497.
49. *Anonymous.* Cocaine. *Br Med J* 1979, 1: 971-2.
50. *Olich PD, William S.* Halsted and local Anesthesia: Contributions and Complications. *Anesthesiology* 1975, 42: 479-86.
51. *Fattore L, Piras G, Corda MG, Giorgi O.* The Roman high- and low-avoidance rat lines differ in the acqui-

- sition, maintenance, extinction, and reinstatement of intravenous cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology* 2009, 34: 1091-101.
52. *Bieter RN*. Applied Pharmacology of Local Anesthetics. *Am J Surg* 1936, 34: 500-10.
53. *Fischer G*. Local anesthesia in dentistry, with special reference to the mucous and conductive methods: A Concise Guide for Dentists, Surgeons and Students. Philadelphia, Lea and Febiger, 1912: 37.
54. http://en.wikipedia.org/wiki/Vin_Mariani
55. *Inciardi JA*. The War on Drugs II. Mayfield Publishing Company, ISBN:1-55934-016-9, 1992: 6.
56. *Musto DF*. America's First Cocaine Epidemic. WQ, Summer 1989: 59-64.
57. *Corning JL*. Local anaesthesia in general medicine and surgery, being the practical application of the author's recent discoveries. D. Appleton & Company, New York, 1886: 23.
58. *Skidmore-Roth L*. Mosby's Handbook of Herbs & Natural Supplements. 3rd Edition, 2006: 324-9.
59. *Skidmore-Roth L*. Mosby's Handbook of Herbs & Natural Supplements. 3rd Edition, 2006: 374-7.
60. *Streatfeild D*. Cocaine: An Unauthorized Biography. Macmillan 2003: 80.
61. *Davenport-Hines P*. The Pursuit of Oblivion. Norton, 2004: 152.
62. *Braun H*. Über den Einfluss der Vitalität der Gewebe auf die örtlichen und allgemeinen Giftwirkungen local anästhesierender Mittel und über die Bedeutung des Adrenalins für die Localanästhesie. *Arch J klin Chir* 1903, 69: 541.
63. *Einhorn A*. Über die Chemie der Localen Anästhesie. *Munch Med Wochenschr* 1899, 46: 1218-20.
64. *Link WJ*. Alfred Einhorn, Sc. D: Inventor of Novocaine. *Dent Radiog Photog* 1959, 32: 1-20.
65. *Guptill AE*. Novocain as a skin irritant. *Dent Cosmos* 1920, 62: 1460-1.
66. *Klauder JV*. Novocain dermatitis. *Dent Cosmos* 1922, 64: 305-9.
67. *Benedict HC, Clark SW, Freeman CW*. Studies in Local Anaesthesia. *J Am Dent Assoc* 1932, 19: 2087-105.
68. *Löfgren N, Lundquist B*. Studies on local anaesthetics: II. *Svensk Kem Tidskr* 1946, 58: 206-17.
69. *Ekenstam B, Egner B, Pettersson G*. Local anaesthetics: I. N-alkyl pyrrolidine and N-alkyl piperidine carboxylic acid amides. *Acta Chem Scand* 1957, 11: 1183-90.
70. *Löfgren N, Tegner C*. Studies on local anaesthetics: XX. Synthesis of some α-monoalkylamino-2'-methylpropionanilides: A new useful local anesthetic. *Acta Chem Scand* 1960, 14: 486-90.
71. *Adams HJ, Kronberg GH, Takman BH*. Local anaesthetic activity and acute toxicity of (\pm) 2-(N-Ethylpropylamino)-2', 6'-butyroxylidide, a new long-acting agent. *J Pharm Sci* 1972, 61: 1829-31.
72. *Winther JE, Nathalang B*. Effectivity of a new local analgesic Hoe 40 045. *Scand J Dent Res* 1972, 80: 272-8.

Αλληλογραφία:

Ε. Παρλαπάνη

Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Λαγκαδά 196 – Σταυρούπολη

564 29 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Ε. Parlapani

Psychiatric Hospital of Thessaloniki

Langada 196 – Stavroupoli

564 29 Thessaloniki

Greece

Πρακτική Γυναικολογία της Παιδικής και Εφηβικής Ηλικίας

Διαμαντής Ι. Κελλαρτζής

σχήμα 28 × 21, σελ. 208, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας 2011.

Το νεοκδοθέν πόνημα από τον καθηγητή κ. Δ. Κελλαρτζή με τίτλο «Πρακτική Γυναικολογία της Παιδικής και Εφηβικής Ηλικίας» είναι ένα βιβλίο εύληπτο και περιεκτικό γραμμένο από τον συγγραφέα σε απλή, κατανοητή γλώσσα, που ακόμη μπορεί να γίνει εύκολα κτήμα και του ευρύτερου αναγνωστικού κοινού, που ενδιαφέρεται για την απόκτηση πρακτικών ιατρικών γνώσεων. Το βιβλίο αυτό φιλοδοξεί να αποτελέσει ένα εύχρηστο βιοήθημα και συγχρόνως ένα πρακτικό σύμβουλο σε κάθε γυναικολόγο στην αντιμετώπιση των γυναικολογικών προβλημάτων της παιδικής και εφηβικής ηλικίας. Επίσης, μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμο στη μαία, την αδελφή νοσοκόμα και το λοιπό παραϊατρικό προσωπικό που απασχολείται με την αντιμετώπιση των ιατρικών προβλημάτων, που ταλανίζουν το μικρό κορίτσι και την έφηβη.

Πιστεύω ότι το βιβλίο αυτό είναι εύχρηστο και περιεκτικό χωρίς να επιχειρεί να υποκαταστήσει τα μεγάλα συγγράμματα που έχουν παρουσιαστεί κατά καιρούς από πολλούς καταξιωμένους ξένους ειδικούς, που ασχολούνται αναλυτικά με την πρόσδοδο που έχει συντελεστεί τα τελευταία χρόνια στον ευαίσθητο αυτόν τομέα της Ιατρικής.

Η συγγραφή του βιβλίου από τον συνάδελφο κ. Δ. Κελλαρτζή, που έχει μετεκπαιδευτεί στην Αγγλία ειδικά στο θέμα αυτό, αποτελεί την απόρροια της εμπειρίας που έχει αποκτήσει από την εικοσαετή ενασχόλησή του με την αντιμετώπιση των γυναικολογικών προβλημάτων στα νεαρά κορίτσια και γυναίκες. Σημαντικός επιπρόσθετος λόγος, που συνέβαλε αποφασιστικά στην παραπάνω επιλογή από τον συγγραφέα ήταν οι εντυπωσιακές εξελίξεις που συντελέστηκαν στην Εφηβική Γυναικολογία κατά την τελευταία δεκαετία. Σε αυτό συνετέλεσε η οραδαία πρόσδοδος στα πεδία της μοριακής βιολογίας, της υπεροχγραφίας και των άλλων συγχρόνων απεικονιστικών μεθόδων. Επίσης, οι αξιολογείς βελτιώσεις που προέκυψαν στη διάγνωση και

ΔΙΑΜΑΝΤΗΣ ΚΕΛΛΑΡΤΖΗΣ

**ΠΡΑΚΤΙΚΗ
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ**
ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ



Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας

θεραπεία των γυναικολογικών παθήσεων στις νεαρές έφηβες με την καθιέρωση των ενδοσκοπικών διαγνωστικών εξετάσεων. Σταθμό αποτέλεσε η σταδιακή καθιέρωση της λαπαροσκοπικής χειρουργικής στη Γυναικολογία, που αντικατέστησε σχεδόν στο σύνολό τους τις παλαιότερες μεγάλες τραυματικές χειρουργικές επεμβάσεις. Τέλος, σε περιπτώσεις κακοήθειας δόθηκε η επιλογή, παρά τη οιζική θεραπευτική αντιμετώπιση, της διατήρησης τμήματος ωθητικού ιστού ή ωριμών με την εφαρμογή της κρυοσυντήρησης, έτσι ώστε να υφίστανται πιθανότητες μελλοντικής γονιμότητας.

Παρουσιάζοντας το βιβλίο αυτό στους αγαπητούς συναδέλφους, μαίες και νοσηλευτές, εύχομαι και θέλω να πιστεύω ακράδαντα, ότι θα τους φανεί χρήσιμο και ωφέλιμο στην καθημερινή ιατρική και παραϊατρική πράξη.

Σέργιος Ι. Μανταλενάκης
Ομότιμος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας
τ. Διευθυντής
Α' Μαιευτικής & Γυναικολογικής Κλινικής ΑΠΘ

Eυχαριστίες

Στην επιλογή των εργασιών που δημοσιεύθηκαν στα τεύχη του 2011 βιοήθησαν ουσιαστικά οι ακόλουθοι κριτές:

Κωνσταντίνος Αρβανιτάκης
Νικόλαος Βλαϊκίδης
Γεώργιος Ηλωνίδης
Δημήτριος Πατάκας
Γεώργιος Παπαγεωργίου
Μιράντα Αθανασίου-Μεταξά

Αστέριος Δεληγιάννης
Παύλος Νικολαΐδης
Νικόλαος Ασημής
Μαρία Μυρωνίδου-Τζουβελέκη
Θεόδωρος Αγοραστός
Νικόλαος Άθυρος

Η Επιτροπή Συντάξεως τους ευχαριστεί θερμά.