

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2011 ΤΟΜΟΣ 100 ΤΕΥΧΟΣ 5-6

ιατρική

ΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



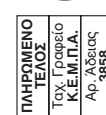
Ο ΣΔ2 ως αυτοφλεγμονώδης νόσος
 Η λειτουργικότητα της HDL
 Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα
 Τροφιμογενείς παρασιτικές λοιμώξεις
 Το Doppler στην πρόβλεψη της προεκλαμψίας
 Ρύπανση από βαρέα μέταλλα στα Οινόφυτα
 Οξεία διάμεση πνευμονία
 Σύνδρομο HDR ή Barakat
 Η ανακάλυψη της θρομβίνης

DM2 as an autoinflammatory disease
 HDL functionality
 Eosinophilic esophagitis
 Foodborne parasitic diseases
 Doppler in the prediction of pre-eclampsia
 Pollution from heavy metals in Oinofyta
 Acute interstitial pneumonia
 Barakat (HDR) syndrome
 The discovery of thrombin



iatriki

PUBLISHED MONTHLY BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES
 NOVEMBER-DECEMBER 2011 VOLUME 100 No 5-6



ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ
 ΤΕΛΟΣ
 ΤΟΥ ΓΡΑΦΕΙΟΥ
 Κ.Ε.Μ.Π.Α.
 Αρ. Λογισμίου
 3858

ΕΝΤΥΠΟ ΚΑΛΕΣΟ ΑΡ. ΔΕΛΤΑΣ 1816, ΚΕΜΠΙΑ
 Κωδικός 4142

ΒΗΤΑ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ
 Κατεχάκη & Αδριανέου 3 - 115 25 ΑΘΗΝΑ

ΙΑΤΡΙΚΗ

ΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



iatriki

PUBLISHED MONTHLY BY THE
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ, ΣΥΝΤΑΞΗ

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Σεβαστουπόλεως 76, 115 26 Αθήνα

Τηλ. (210) 69 82 950 – 69 94 258

FAX: (210) 69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

www.etaireia-iatrikon-spoudon.org.gr

ΕΚΔΟΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Ιωάννης Καραϊτιανός

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Διαφημίσεις

Εγγραφές συνδρομητών-Επιταγές:

ΒΗΤΑ
medical arts

ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΕΠΕ

ΑΔΡΙΑΝΕΙΟΥ 3 & ΚΑΤΕΧΑΚΗ

115 25 ΑΘΗΝΑ (Ν. ΨΥΧΙΚΟ)

☎ 210-67 14 371 – 67 14 340

FAX: 210-67 15 015

E-mail: BetaMedArts@hol.gr

E-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000

Υπεύθυνος τυπογραφείου

Α. Βασιλάκου

Αδριανείου 3 – 115 25 Αθήνα

Τηλ. (210) 67 14 340

Εργασίες

Επιστημονική αλληλογραφία

Συνδρομές μελών

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Συνδρομή μελών 60 €

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ 2011

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 6,5%)

Γιατροί 60 €

Φοιτητές 40 €

Εταιρείες-Όργανισμοί-
Βιβλιοθήκες 130 €

Ευρωπαϊκή Ένωση 90 €

Λοιπές Χώρες 120 €

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Ι. Καραϊτιανός

Αντιπρόεδρος

Κ. Μαυραντώνης

Γενικός Γραμματέας

Δ. Δημητρουλόπουλος

Αν. Γενικός Γραμματέας

Κ. Στάμου

Ταμίας

Π. Αθανασίου

Μέλη

Χρ. Καλαντζής

Π. Κληρίδης

Ε. Μαραγκουδάκης

Χ. Πανόπουλος

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης

Α. Πεφάνης

Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

Μέλη

Α. Αδαμόπουλος

Π. Αθανασίου

Α. Αλεξοπούλου

Γ. Ανδρούτσος

Π. Καλοχαιρέτης

Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη

Ι. Καραϊτιανός

Α. Καραφουλίδου

Α. Κυρούδη-Βούλγαρη

Χ. Κώσταλος

Η. Μυγδάλης

Ν. Παπαντωνίου

Θ. Πέππας

Λ. Ραλλίδης

Γ. Σακοράφας

Κ. Συρίγος

Π. Τζαρδής

EDITED BY THE

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

76, Sevastoupoleos str,

GR-115 26 Athens, Greece

Tel. +30210-69 82 950 – 69 94 258

FAX: +30210-69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

PUBLISHER-DIRECTOR

Ι. Καραϊτιανός

EDITING

Subscription and

Advertising Enquiries:

ΒΗΤΑ
medical arts

BETA Medical Publishers Ltd

3, ADRIANIΟΥ STR.

GR-115 25 ATHENS - GREECE

☎ +30210-67 14 371 – 67 14 340

FAX: +30210-67 15 015

E-mail: BetaMedArts@hol.gr

E-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000

Printing supervision

Α. Βασιλάκου

3, Adrianiou str. – GR-115 25 Athens

Tel. +30210-67 14 340

Papers' submission

Scientific correspondence

Fees payment

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

Members' subscription 60 €

2011 ANNUAL SUBSCRIPTION

(VAT 6,5% included)

Greece

Personal edition 60 €

Student edition 40 €

Library edition 130 €

European Union 90 €

Other Countries 120 €

ADVISORY BOARD

President

Ι. Καραϊτιανός

Vice President

Κ. Μαυρανδονίσης

Secretary General

Δ. Δημητρουλόπουλος

Dep. Secretary General

Κ. Στάμου

Treasurer

Π. Αθανασίου

Members

Chr. Kalantzis

P. Kliridis

E. Maragoudakis

Ch. Panopoulos

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Α. Πεφάνης

Dep. Editor in Chief

Δ. Τηνιακού

Members

Α. Αδαμόπουλος

Α. Αλεξοπούλου

Γ. Ανδρούτσος

Π. Αθανασίου

Π. Καλοχαιρέτης

Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη

Ι. Καραϊτιανός

Α. Καραφουλίδου

Α. Κυρούδη-Βούλγαρη

Χρ. Κώσταλος

Η. Μυγδάλης

Ν. Παπαντωνίου

Θ. Πέππας

Λ. Ραλλίδης

Γ. Σακοράφας

Κ. Συρίγος

Π. Τζαρδής

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις

- Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ως αυτοφλεγμονώδης νόσος.** *I. Κώστογλου-Αθανασίου, Π. Αθανασίου* 243
- Η λειτουργικότητα της HDL. Ένα νέο κεφάλαιο στην κλινική λιπιδιολογία.** *Κ.Η. Κοσμάς, Κ. Φιλίππου* 247
- Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα.** *Ε.Ε. Δελλαπόρτα, Κ.Ε. Γκούμας* 253
- Τροφιμογενείς παρασιτικές λοιμώξεις.** *Δ. Κατρίνης, Κ. Κοτροκίης* 262
- Ο ρόλος της Doppler υπερηχογραφίας των μητριάων αρτηριών στην πρόβλεψη της προεκλαμψίας.** *Ελ. Αναστασάκης* 275

Ειδικό άρθρο

- Η περιοχή των Οινόφυτων και η ρύπανση των πηγών πόσιμου νερού από βαρέα μέταλλα.** *Ε.Π. Χριστοφορίδου, S.N. Kales, Κ. Χατζησταύρου, Μ. Στολτίδη, Α. Λινού* 281

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις

- Απεικονιστικά ευρήματα οξείας διάμεσης πνευμονίας. Περιγραφή περιστατικού και βιβλιογραφική ανασκόπηση.** *Κ. Στεφανίδης, Δ. Τσιόλιας, Χ. Κολοφούση, Ι. Καλογερόπουλος, Αικ. Ταβερναράκη, Σ. Μπενάκης* 288
- Σύνδρομο HDR ή Barakat.** *I. Κώστογλου-Αθανασίου, Δ. Στεφανόπουλος, Κ. Τζιώρας, Α. Καρφή* 294

Ιστορία της Ιατρικής

- Ο John Hunter και «η πηκτική του λέμφος». Η ανακάλυψη της θρομβίνης.** *Π. Τσιαβίη, Α. Δημητριάδου, Ε. Σταματοπούλου, Π. Δημητριάδης, Γ. Τσουκαλάς, Γ. Ανδρούτσος* 300

- Περιεχόμενα τόμου 100 303

Contents

Reviews

- Diabetes mellitus type 2 as an autoinflammatory disease.** *I. Kostoglou-Athanassiou, P. Athanassiou* 243
- HDL functionality. A new chapter in the field of clinical lipidology.** *C.E. Kosmas, C. Philippou* 247
- Eosinophilic esophagitis.** *E.E. Dellaporta, K.E. Goumas* 253
- Foodborne parasitic diseases.** *D. Katrinis, K. Kotrokois* 262
- The role of uterine artery Doppler ultrasonography in the prediction of pre-eclampsia.** *El. Anastasakis* 275

Special article

- The pollution from heavy metals of drinking water sources in Oinofyta region.** *E.P. Christoforidou, S.N. Kales, K. Hadjistavrou, M. Stoltidi, A. Linos* 281

Case reports

- Imaging findings of acute interstitial pneumonia. Case report and review of the literature.** *K. Stefanidis, D. Tsiolias, C. Kolofousi, I. Kalogeropoulos, Aik. Tavernaraki, S. Benakis* 288
- Barakat (HDR) Syndrome.** *I. Kostoglou-Athanassiou, D. Stefanopoulos, K. Tzioras, A. Karfi* 294

History of Medicine

- John Hunter and “the coagulant lymph”. The discovery of thrombin.** *P. Tsiavi, A. Dimitriadou, E. Stamatopoulou, P. Dimitriadis, G. Tsoucalas, G. Androutsos* 300

- Contents volume 100 303

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ως αυτοφλεγμονώδης νόσος

I. Κώστογλου-Αθανασίου,¹ Π. Αθανασίου²

¹Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» ΕΕΣ, Αθήνα, ²Ρευματολογική Κλινική, ΓΝ Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Τα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα είναι κατηγορία νοσημάτων στα οποία παρατηρείται ενεργοποίηση της ενδογενούς ανοσίας. Τα νοσήματα αυτά χαρακτηρίζονται από επεισόδια οξείας φλεγμονής και είναι σπάνια νοσήματα όπως τα σχετιζόμενα με την κρυοπυρίνη περιοδικά σύνδρομα (cryopyrin associated periodic syndromes, CAPS) και λιγότερο σπάνια όπως ο οικογενής Μεσογειακός πυρετός. Σύγχρονα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) είναι αυτοφλεγμονώδης νόσος. Η ενεργοποίηση της οδού της ιντερλευκίνης-1 στον ΣΔ2 οδηγεί στη φλεγμονή των νησιδίων του παγκρέατος και τη συνακόλουθη καταστροφή τους. Η αναστολή της οδού της ιντερλευκίνης-1 στον ΣΔ2 μπορεί μακροπρόθεσμα να προλάβει την καταστροφή τους, την επακόλουθη ανεπάρκεια της ινσουλίνης και τη θεραπευτική ανάγκη χορήγησης ινσουλίνης στη νόσο και βραχυπρόθεσμα να βελτιώσει τη μεταβολική ρύθμιση. Η θεραπευτική χορήγηση παραγόντων που αναστέλλουν την οδό της ιντερλευκίνης-1 έχει αποδειχθεί ότι έχει ενεργό θεραπευτική επίδραση στον ΣΔ2 και βελτιώνει τη μεταβολική ρύθμιση στους ασθενείς. Φαίνεται ότι φάρμακα όπως το anakinra και το canakinumab, που αναστέλλουν την οδό της ιντερλευκίνης-1, θα μπορούσαν, ενδεχομένως, να βρουν θεραπευτική θέση στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Λέξεις ευρετηρίου Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, αυτοφλεγμονώδη νοσήματα, ιντερλευκίνη-1, anakinra, canakinumab.

Αλληλογραφία: I. Κώστογλου-Αθανασίου, Κορινθίας 7, 115 26 Αθήνα
e-mail: ikostoglouathanassiou@yahoo.gr

Diabetes mellitus type 2 as an autoinflammatory disease

I. Kostoglou-Athanassiou,¹ P. Athanassiou²

¹Department of Endocrinology, General Hospital of Athens, "Korgialenio-Benakio" Red Cross Hospital, Athens, ²Department of Rheumatology, "Saint Paul's", General Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT Autoinflammatory diseases are characterized by activation of the innate immunity. Autoinflammatory diseases present with episodes of acute inflammation and are rare diseases such as cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) and less rare such as familial Mediterranean fever. Recent research data show that diabetes mellitus type 2 (DM2) is an autoinflammatory disease. The activation of interleukin-1 in DM2 leads to inflammation in the pancreatic islets and to their destruction. The inhibition of interleukin-1 in DM2 may prevent the destruction of the pancreatic islets, the associated insulin insufficiency and the attendant therapeutic need for insulin administration, in the long term, and may improve the metabolic profile of the disease, in the short term. The therapeutic administration of agents inhibiting interleukin-1 has been proved to have active therapeutic effect on diabetes DM2. It appears that agents, such as anakinra and canakinumab, which inhibit interleukin-1, may find a place in the therapeutic management of DM2.

Key words Diabetes mellitus type 2, autoinflammatory diseases, interleukin-1, anakinra, canakinumab.

Corresponding author: I. Kostoglou-Athanassiou, 7 Korinthias street, GR-115 26 Athens, Greece
e-mail: ikostoglouathanassiou@yahoo.gr

1. Τα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα

Σήμερα, ορισμένα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα χαρακτηρίζονται αυτοφλεγμονώδη.^{1,2} Ο όρος χρησιμοποιήθηκε αρχικά για ομάδα σπάνιων περιοδικών εμπύρετων νοσημάτων όπως ο οικογενής Μεσογειακός πυρετός, το οικογενές ψυχρό αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο και το περιοδικό σύνδρομο που σχετίζεται με τον υποδοχέα του TNF (TNF receptor-associated periodic syndrome, TRAPS).³ Τα νοσήματα αυτά χαρακτηρίζονται από υποτροπιάζοντα πυρετικά επεισόδια, λευκοκυττάρωση, αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης, μυαλγίες και γενικευμένη κόπωση.⁴ Τα αυτοφλεγμονώδη αυτά νοσήματα έχουν αναγνωρισμένη γενετική αιτία. Στην περίπτωση του οικογενούς ψυχρού αυτοφλεγμονώδους συνδρόμου, μια μετάλλαξη σε ένα αμινοξύ παρατηρείται σε γονίδιο που κωδικοποιεί πρωτεΐνη που ονομάζεται κρουοπυρίνη.⁵ Το όνομα του συνδρόμου προέρχεται από την κλινική περιγραφή της νόσου. Μετά έκθεση στο κρύο, όπως κρύο αέρα ή κρύο νερό, τα προσβεβλημένα άτομα εμφανίζουν πυρετό, λευκοκυττάρωση και γριπώδη συνδρομή. Έτσι, από το ψύχος (κρύο) και τον πυρετό (πυρίνη) προήλθε το όνομα κρουοπυρίνη.⁶ Άλλη συστηματική αυτοφλεγμονώδης νόσος είναι το σύνδρομο Muckle-Wells, που επίσης προκαλείται από μετάλλαξη στην κρουοπυρίνη. Βαρύτερη νόσος που σχετίζεται με μετάλλαξη στην κρουοπυρίνη είναι η πολυσυστηματική φλεγμονώδης νόσος νεογνικής εισβολής. Τα νοσήματα αυτά που οφείλονται σε μετάλλαξη της κρουοπυρίνης ονομάζονται περιοδικά σύνδρομα που σχετίζονται με την κρουοπυρίνη (cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS). Οι ασθενείς προϊόντος του χρόνου εμφανίζουν απώλεια ακοής. Οι ασθενείς με CAPS όταν αντιμετωπίζονται με παράγοντες που αναστέλλουν την ιντερλευκίνη-1, όπως το μονοκλωνικό ανθρώπειο αντίσωμα έναντι της ιντερλευκίνης-1β canakinumab, εμφανίζουν γρήγορη και διαρκή, μέχρι σχεδόν πλήρη, ύφεση της νόσου.

Ωστόσο, υπάρχουν ασθενείς με σχεδόν παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις χωρίς αυτές τις μεταλλάξεις. Έχουν παρόμοια ανταπόκριση στον αποκλεισμό της ιντερλευκίνης-1β, όπως και οι ασθενείς με τις μεταλλάξεις. Αρχικά, ο όρος αυτοφλεγμονώδη υποδηλούσε την απάντηση σε πυροδοτικούς παράγοντες όπως το ψύχος. Σήμερα,

ο όρος αυτοφλεγμονώδης για μια συγκεκριμένη νόσο έχει και άλλο νόημα. Η χρήση του όρου αυτοφλεγμονή για χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα οφείλεται στη δραματική, ταχεία και διαρκή βελτίωση μετά από ελάττωση της δραστηριότητας της ιντερλευκίνης-1β με αποκλεισμό του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 με anakinra, με τον διαλυτό υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 rilonacetp και με τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της ιντερλευκίνης-1β όπως το canakinumab.⁷ Το συνθετικό αυτοστην αυτοφλεγμονή αναφέρεται επίσης στο γεγονός ότι η ιντερλευκίνη-1β πυροδοτεί μηχανισμό αυτοεπαγωγής της. Φαίνεται ότι αυτός μπορεί να είναι ένας από τους λόγους που μια χορήγηση του μονοκλωνικού αντισώματος έναντι της ιντερλευκίνης-1β canakinumab, έχει μακροχρόνια και διατηρήσιμη δράση.

2. Η διάκριση μεταξύ αυτοφλεγμονωδών και αυτοανόσων νοσημάτων

Στα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα δεν παρατηρούνται σχέσεις συνύπαρξης με συγκεκριμένους απλοτύπους του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας HLA, ενώ σε συγκεκριμένους απλοτύπους του HLA παρατηρείται ευπάθεια στα αυτοάνοσα νοσήματα.⁸ Στους ασθενείς με αυτοφλεγμονώδη νοσήματα δεν παρατηρούνται αυτοαντιδραστικά T-λεμφοκύτταρα. Τα αυτοάνοσα νοσήματα απαντούν στη χορήγηση αντι-TNFα, CTLA4-Ig, αντι-IL-6 υποδοχέα, στην ελάττωση των CD20 B-λεμφοκυττάρων, στη χορήγηση αντι-IL12/IL23 αντισωμάτων, αντι-IL-17, αντι-α-3 ιντερλίνης και αντι-LFA αντισωμάτων. Τα θεραπευτικά αυτά μέσα δεν έχουν σημαντική επίδραση στα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα. Κατ' αντίθεση, τα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα απαντούν στον αποκλεισμό της ιντερλευκίνης-1β. Το μονοκλωνικό μακροφάγο και όχι το T-λεμφοκύτταρο είναι ο ένοχος στους ασθενείς με αυτοφλεγμονώδη νοσήματα και το πρόβλημα φαίνεται να είναι η αυξημένη έκκριση ιντερλευκίνης-1β.⁹

3. Παθογένεια του σακχαρώδους διαβήτου τύπου 2

Η παθογένεια του ΣΔ2 είναι σήμερα καλύτερα κατανοητή.^{10,11} Η υπερβολική πρόσληψη τροφής και η σωματική αδράνεια επάγουν την εμφάνιση

αντίστασης στην ινσουλίνη. Για την αντιμετώπιση της ανάγκης για αυξημένη έκκριση ινσουλίνης το νησίδιο του παγκρέατος χρειάζεται να αυξήσει την εκκριτική του δραστηριότητα. Στα περισσότερα άτομα, η προσαρμογή αυτή επιτυγχάνεται κατά τα πρώιμα στάδια του αυξημένου μεταβολικού στρες που οφείλεται στην υπερβολική λήψη τροφής. Η επιτυχής προσαρμογή του β-κυττάρου στα περισσότερα άτομα επιτρέπει τη διατήρηση φυσιολογικού μεταβολισμού καθόλη τη διάρκεια της ζωής. Ωστόσο, τελικά, η προσαρμογή αυτή δεν επαρκεί σε μερικά άτομα, ανάλογα με τη γενετικά καθορισμένη ικανότητα προσαρμογής του β-κυττάρου και τη βαρύτητα της ινσουλινοαντοχής. Οι λόγοι της ανεπάρκειας διατήρησης επαρκούς έκκρισης ινσουλίνης είναι ο συνδυασμός ελάττωσης της μάζας των β-κυττάρων και διαταραχής της έκκρισης της ινσουλίνης. Πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ερμηνεία της αποτυχίας αυτής, μεταξύ αυτών, οξειδωτικό στρες, εναπόθεση αμυλοειδούς, λιποτοξικότητα και γλυκοτοξικότητα.¹² Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί μπορούν να επάγουν φλεγμονώδη αντίδραση, ή μερικοί να είναι αποτέλεσμα φλεγμονής. Αρχικά, η φλεγμονώδης αντίδραση προάγει την επανόρθωση και αναγέννηση του β-κυττάρου. Ωστόσο, καθώς η φλεγμονώδης αντίδραση γίνεται χρόνια, η κατάσταση επιπλέκεται από την ενεργοποίηση αυτοφλεγμονωδών διεργασιών που γίνονται καταστροφικές.¹³ Παρόμοιες αυτοφλεγμονώδεις διεργασίες παρατηρούνται στους ινσουλινοεαίσθητους ιστούς. Για τους λόγους αυτούς, ο ΣΔ2 μπορεί να θεωρηθεί αυτοφλεγμονώδης νόσος¹⁴ και δυνητικά να αντιμετωπιστεί με παράγοντες που αναστρέφουν τον φαύλο κύκλο όπως οι ανταγωνιστές της ιντερλευκίνης-1, ή με τροποποίηση του NF-κΒ μέσω του salsalate ή παρόμοιων παραγόντων.

4. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ως χρόνιο αυτοφλεγμονώδες νόσημα

Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι ο ΣΔ2 είναι χρόνιο φλεγμονώδες νόσημα. Η ειδική κυτταροτοξική επίδραση της ιντερλευκίνης-1β στα ινσουλινοπαραγωγά παγκρεατικά β-κύτταρα και όχι στα άλφα κύτταρα έχει μελετηθεί από το 1986. Αρχικά, θεωρείτο ότι η ιντερλευκίνη-1β δραματικά παθογενετικό ρόλο στον σακχαρώδη

διαβήτη τύπου 1. Πρόσφατα, ωστόσο, αποδείχθηκε ότι υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης διεγείρουν την παραγωγή ιντερλευκίνης-1β από τα β-κύτταρα του παγκρέατος υποδεικνύοντας ότι πιθανόν η ιντερλευκίνη-1β συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της νόσου στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.¹⁵ Αυξανόμενες ενδείξεις δείχνουν ότι φλεγμονώδης διαδικασία συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της ανεπάρκειας του παγκρεατικού β-κυττάρου να εκκρίνει επαρκείς ποσότητες ινσουλίνης σε ασθενείς με ΣΔ2. Η ινσουλίτιδα προκαλείται από παθολογική ενεργοποίηση της ενδογενούς φλεγμονής από το μεταβολικό στρες που διαμεσολαβείται από την ιντερλευκίνη-1.¹⁶

Η υπερβολική πρόσληψη τροφής είναι η κύρια αιτία του ΣΔ2. Η έκθεση των ανθρώπων νησιδίων του παγκρέατος στη γλυκόζη ή σε ελεύθερα λιπαρά οξέα επάγει την παραγωγή και έκκριση ιντερλευκίνης-1β. Ακόμη, η λεπτίνη μπορεί επίσης να επάγει την παραγωγή ιντερλευκίνης-1β. Η έκφραση του γονιδίου της ιντερλευκίνης-1β ήταν περισσότερο από 100 φορές μεγαλύτερη στα νησίδια ασθενών με ΣΔ2 συγκριτικά με αυτά φυσιολογικών μαρτύρων. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα επίσης διεγείρουν την παραγωγή ιντερλευκίνης-1β από τα παγκρεατικά β-κύτταρα. Ο συνδυασμός υψηλών επιπέδων γλυκόζης και ελεύθερων λιπαρών οξέων επάγει την παραγωγή ιντερλευκίνης-1β.¹⁷ Το λιποκύτταρο είναι η πηγή των ελεύθερων λιπαρών οξέων, που επίσης παράγει ιντερλευκίνη-1β. Μετά την απελευθέρωσή της η ιντερλευκίνη-1β αυτοενεργοποιείται με αποτέλεσμα έναν φαύλο φλεγμονώδη κύκλο συνεχούς παραγωγής ιντερλευκίνης-1β.¹⁸ Έτσι, φαίνεται ότι ο ΣΔ2 εμπύπτει στην κατηγορία των παγκρεατικών αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων και ο αποκλεισμός της ιντερλευκίνης-1β θα μπορούσε να διασπάσει τον φαύλο φλεγμονώδη κύκλο που είναι παθογόνος για το παγκρεατικό β-κύτταρο.

Φαίνεται ότι αυτοφλεγμονώδεις διεργασίες παρατηρούνται και σε ινσουλινοεαίσθητους ιστούς και σε όργανα-στόχους όπως ο νεφρός, ο οφθαλμός και τα αγγεία. Η ιστική φλεγμονή μπορεί να συμβάλει όχι μόνο στην ανεπάρκεια του β-κυττάρου αλλά και στις επιπλοκές του διαβήτη όπως η νεφροπάθεια, η αμφιβληστροειδοπάθεια και η προσβολή του κυκλοφορικού συστήματος.

5. Θεραπευτικές επιπτώσεις

Ο ανθρῶπιος ανασυνδρασμένος ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 anakinra χορηγήθηκε καθημερινά σε δόση 100 mg σε 70 ασθενείς με ΣΔ2.^{19,20} Μετά από 13 εβδομάδες παρατηρήθηκε ελάττωση του επιπέδου της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, αύξηση των επιπέδων του C-πεπτιδίου και ελάττωση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης.

Το ανθρῶπειο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της ιντερλευκίνης-1β canakinumab δοκιμάζεται στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ2.²¹

Είναι πιθανό ότι η χρήση παραγόντων που ανταγωνίζονται την ιντερλευκίνη-1 θα αντιμετω-

πίζουν όχι μόνο συμπτωματικά την υπεργλυκαιμία αλλά και τους παθογενετικούς μηχανισμούς που συμβάλλουν στην εμφάνιση του ΣΔ2, με τον τρόπο αυτό πιθανότατα συμβάλλοντας στην πρόληψη ή και αναστροφή της προοδευτικής καταστροφής του β-κυττάρου. Καθώς φαίνεται ότι ο ΣΔ2 χαρακτηρίζεται από αυτοφλεγμονώδη φαινόμενα και στους περιφερικούς ιστούς, είναι πιθανό ότι η χρήση των παραγόντων που ανταγωνίζονται την ιντερλευκίνη-1 θα μπορούσε να βελτιώσει την ινσουλινοευαισθησία και να συμβάλει στην πρόληψη των επιπλοκών της νόσου, όπως η τύφλωση, η νεφροπάθεια και τα καρδιαγγειακά επεισόδια.

Βιβλιογραφία

- Hull KM, Shoham N, Chae JJ et al. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2003, 15:61–69
- Cantarini L, Rigante D, Brizi MG et al. Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases. *Ann Med* 2011 (Epub ahead of print)
- Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005, 17:586–599
- Tunca M, Ozdogan H. Molecular and genetic characteristics of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005, 4:77–80
- Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001, 29:301–305
- Kastner DL, O’Shea JJ. A fever gene comes in from the cold. *Nat Genet* 2001, 29:241–242
- Neven B, Prieur AM, Quartier dit Maire P. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008, 4:481–489
- Dinarello CA. Blocking interleukin-1β in acute and chronic autoinflammatory diseases. *J Intern Med* 2011, 269:16–28
- Pascual V, Allantaz F, Arce E et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005, 201: 1479–1486
- Donath MY, Ehses JA, Maedler K et al. Mechanisms of beta-cell death in type 2 diabetes. *Diabetes* 2005, 54(Suppl 2): S108–S113
- Donath MY, Halban PA. Decreased beta-cell mass in diabetes: significance, mechanisms and therapeutic implications. *Diabetologia* 2004, 47:581–589
- Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nat Rev Immunol* 2008, 8:923–934
- Ehses JA, Böni-Schnetzler M, Faulenbach M et al. Macrophages, cytokines and beta-cell death in Type 2 diabetes. *Biochem Soc Trans* 2008, 36:340–342
- Donath MY, Schumann DM, Faulenbach M et al. Islet inflammation in type 2 diabetes: from metabolic stress to therapy. *Diabetes Care* 2008, 31(Suppl 2):S161–S164
- Ehses JA, Ellingsgaard H, Böni-Schnetzler M et al. Pancreatic islet inflammation in type 2 diabetes: from alpha and beta cell compensation to dysfunction. *Arch Physiol Biochem* 2009, 115:240–247
- Donath MY, Böni-Schnetzler M, Ellingsgaard H et al. Islet inflammation impairs the pancreatic beta-cell in type 2 diabetes. *Physiology (Bethesda)* 2009, 24:325–331
- Donath MY, Böni-Schnetzler M. IL-1β activation as a response to metabolic disturbances. *Cell Metab* 2010, 12: 427–428
- Dinarello CA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Role of IL-1beta in type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010, 17:314–321
- Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007, 356:1517–1526
- Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A et al. Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32:1663–1668
- Dhimolea E. Canakinumab. *MAbs* 2010, 2:3–13

Υποβλήθηκε 15.09.2011
Εγκρίθηκε 10.11.2011

Η λειτουργικότητα της HDL Ένα νέο κεφάλαιο στην κλινική λιπιδιολογία

Κ.Η. Κοσμάς,¹ Κ. Φιλίππου²

¹Τμήμα Καρδιολογίας, Ιατρικό Κέντρο Mount Sinai, Ιατρική Σχολή, Mount Sinai, Νέα Υόρκη, ΗΠΑ, ²Ιδιωτικό Ιατρείο, Ν. Ηράκλειο Αττικής, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Κατά την τελευταία 25ετία πολλές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ισχυρή, αντιστρόφως ανάλογη σχέση, μεταξύ των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης και της πιθανότητας ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου. Όμως, μερικά νεότερα κλινικά και επιστημονικά δεδομένα έρχονται να αμφισβητήσουν την καθολική ισχύ του κανόνα ότι όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης στο αίμα, τόσο μικρότερος είναι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος. Τα δεδομένα αυτά προβάλλουν τη σημασία της λειτουργικότητας της HDL ως παράγοντος καθοριστικού του βαθμού της υπό της HDL προσφερομένης καρδιαγγειακής προστασίας. Η λειτουργικότητα της HDL καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από το γενετικό υπόβαθρο εκάστου ατόμου αλλά εξαρτάται και από άλλους παράγοντες, όπως η διατροφή, το κάπνισμα ή και η λήψη ορισμένων φαρμάκων. Λίαν προσφάτως, έχει αποδειχθεί ότι η ικανότητα του ορού του αίματος να προάγει την αποκομιδή της χοληστερόλης από τα μακροφάγα κύτταρα, αποτελεί άριστο μέτρο της λειτουργικότητας της HDL και σχετίζεται ευθέως με τον βαθμό προστασίας έναντι της ανάπτυξης αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου.

Λέξεις ευρετηρίου HDL, λειτουργικότητα, LDL, χοληστερόλη, τορσετραπίμπη, Apo A-I Milano, καρδιαγγειακά επεισόδια.

Αλληλογραφία: C.E. Kosmas, 168-24 Powells Cove Blvd., Beechhurst, NY 113 57, USA
e-mail: ckosmas@nyc.rr.com

HDL functionality A new chapter in the field of clinical lipidology

C.E. Kosmas,¹ C. Philippou²

¹Department of Cardiology, Mount Sinai Medical Center, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA, ²Private Practice, N. Iraklion Attikis, Athens, Greece

ABSTRACT In the last 25 years a large number of clinical trials have shown a strong inverse association between the levels of HDL-cholesterol and the risk of cardiovascular disease. However, some more recent clinical and scientific data come to call into question the notion that higher levels of HDL always confer a lower cardiovascular risk. These data stress the importance of HDL functionality as a defining factor of the degree of cardiovascular protection offered by HDL. The functionality of HDL is defined to a significant degree from the genetic make-up of each person but also depends on several other factors, such as diet, smoking or certain pharmacologic interventions. Very recently, it has been proven that the ability of serum to promote cholesterol efflux from macrophages is an excellent metric of HDL functionality that correlates with the degree of protection from development of obstructive coronary artery disease.

Key words HDL, functionality, LDL, cholesterol, torcetrapib, Apo A-I Milano, cardiovascular events.

Corresponding author: C.E. Kosmas, 168-24 Powells Cove Blvd., Beechhurst, NY 113 57, USA
e-mail: ckosmas@nyc.rr.com

1. Εισαγωγή

Πολλές κλινικές μελέτες κατά την τελευταία 20ετία έχουν δείξει ότι θεραπευτικές στρατηγικές, που επιφέρουν μείωση της LDL-χοληστερόλης, οδηγούν στην ελάττωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων, τόσο στην πρωτογενή,¹ όσο και στη δευτερογενή² πρόληψη. Επιπλέον, φαίνεται σαφώς ότι όσο χαμηλότερα καθίστανται τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, τόσο μεγαλύτερη είναι η μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.¹ Παρά ταύτα όμως, παρά τη μείωση της LDL-χοληστερόλης, παραμένει σημαντικός υπολειπόμενος κίνδυνος για καρδιαγγειακά επεισόδια και η μεγίστη παρατηρηθείσα ελάττωση του σχετικού κινδύνου μεταξύ των κυριότερων κλινικών μελετών με στατίνες δεν υπερβαίνει το 47%.³

Από την άλλη πλευρά, επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει μία ανεξάρτητη και αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης στο αίμα και της συχνότητας των καρδιαγγειακών επεισοδίων, η οποία μάλιστα σχέση ισχύει ακόμη και όταν η LDL-χοληστερόλη κατέλθει κάτω των 70 mg/dL.⁴

Έτσι, έχει δημιουργηθεί η πεποίθηση ότι όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης, τόσο χαμηλότερος είναι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος. Όμως πολλά νεότερα επιστημονικά δεδομένα, τα οποία αφορούν στη λειτουργικότητα της HDL, έρχονται να αμφισβητήσουν την καθολική ισχύ του ανωτέρω κανόνα και να θέσουν με αυτό τον τρόπο το σημαντικό κλινικό ερώτημα εάν, στην περίπτωση της HDL, η ποσότητα είναι σημαντικότερη της ποιότητας ή το αντίθετο.

Η παρούσα ανασκόπηση σκοπό έχει την παρουσίαση και ανάλυση των κλινικών και επιστημονικών δεδομένων ούτως ώστε το ανωτέρω ερώτημα να δύναται να απαντηθεί με επιστημονική εγκυρότητα.

2. Λειτουργικές δραστηριότητες της HDL

Ο κεντρικός ρόλος της HDL είναι η αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης. Η HDL δηλαδή

απομακρύνει την περίσσεια της χοληστερόλης από τα περιφερειακά κύτταρα, όπως τα μακροφάγα κύτταρα του τοιχώματος των αρτηριών, και τη μεταφέρει προς το ήπαρ, απ' όπου δύνανται να αποβληθεί στη χολή. Όμως, πρόσφατα δεδομένα έρχονται να αποδείξουν ότι η HDL έχει πολλές ακόμη προστατευτικές λειτουργικές δραστηριότητες. Συγκεκριμένα, η HDL έχει αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική και αντιθρομβωτική δράση.^{5,6} Επιπλέον, η HDL προάγει τον σχηματισμό του μονοξειδίου του αζώτου, το οποίο παίζει σημαντικό αντιαθηρωματικό ρόλο, μέσω διέγερσης της παραγωγής της ενδοθηλιακής συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS).⁶

Σήμερα γνωρίζουμε από μελέτες φασματομετρίας μάζας ότι τα σωματίδια της HDL στο αίμα μεταφέρουν περισσότερες των 80 διαφορετικών πρωτεϊνών, οι οποίες επιδρούν όχι μόνον στον μεταβολισμό των λιπιδίων αλλά και σε πολλές άλλες λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος.⁷ Συγκεκριμένα, τα σωματίδια της HDL μεταφέρουν πρωτεΐνες οι οποίες συμμετέχουν στη ρύθμιση του συμπληρώματος, στην αναστολή των πρωτεϊνών (οι οποίες προστατεύουν τους ιστούς από την προτεόλυση) ή ακόμη και στην τροποποίηση της αντίδρασης οξειάς φάσης. Καθίσταται επομένως προφανές ότι διαφορές στη συγκεκριμένη, γενετικώς καθορισμένη σύσταση του πρωτεϊνικού φορτίου εκάστου ατόμου, δύνανται να επιδράσουν σημαντικά στην ικανότητα της HDL να προσφέρει μεγαλύτερη ή μικρότερη καρδιαγγειακή προστασία.

3. Κλινικές μελέτες και επιστημονικά δεδομένα

Κατωτέρω θα παραθέσουμε και θα αναλύσουμε κλινικές μελέτες και επιστημονικά δεδομένα, τα οποία θέτουν σε αμφισβήτηση την καθολική ισχύ του κανόνα ότι όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα της HDL στο αίμα, τόσο χαμηλότερος είναι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος, και οδηγούν τοιούτοτρόπως στην κατανόηση και αναγνώριση της σημασίας της λειτουργικότητας της HDL στον τομέα της καρδιαγγειακής προστασίας.

3.1. Απολιποπρωτεΐνη A-I Milano (Apo A-I Milano)

Περί τα τέλη της δεκαετίας του 1970 και τις αρχές της δεκαετίας του 1980, ερευνητές του Πανεπιστημίου του Μιλάνου ανακάλυψαν 40 περίπου άτομα, κατοίκους της κωμόπολης Limone sul Garda στη Βόρεια Ιταλία, τα οποία ενώ είχαν πολύ χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης (10–30 mg/dL), εντούτοις η συχνότητα καρδιαγγειακών παθήσεων ήταν πολύ χαμηλή⁸ και τα άτομα αυτά απέλαυον μακροβιότητας.⁹ Τα άτομα αυτά ήταν φορείς μιας μετάλλαξης του γονιδίου του υπευθύνου για την παραγωγή της απολιποπρωτεΐνης A-I (της κυρίας πρωτεΐνης της HDL), όπου στη θέση 173 υπήρχε το αμινοξύ κυστεΐνη αντί της φυσιολογικώς υπάρχουσας αργινίνης. Η μεταλλαγμένη αυτή μορφή της απολιποπρωτεΐνης A-I έλαβε το όνομα Apo A-I Milano. Φαίνεται ότι τα σωματίδια της HDL, τα οποία εμπεριέχουν την Apo A-I Milano, είναι εξαιρετικώς ενεργά στην αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης από τα μακροφάγα κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος προς το ήπαρ και διά τούτο η μορφή αυτή της HDL προσφέρει υψηλότερη καρδιαγγειακή προστασία.

Αργότερα, ενδοφλέβια χορήγηση μιας ανασυνδυασμένης μορφής της Apo A-I Milano σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα, οδήγησε σε σημαντική ελάττωση του στεφανιαίου αθηρωματικού φορτίου.

3.2. Τορσετραπίμπη (Torcetrapib)

Η φαρμακευτική ουσία τορσετραπίμπη (torcetrapib), η οποία δρα ως αναστολέας της μεταφοράς χοληστερολικών εστέρων (CETP-inhibitor), επιφέρει αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης έως και 72%.¹⁰ Παρά τη σημαντική αυτή αύξηση της HDL όμως, κλινικές μελέτες σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου έδειξαν ότι η χορήγηση της τορσετραπίμπης όχι μόνο απέτυχε να υποστρέψει το αθηρωματικό φορτίο^{11,12} αλλά και επέφερε σημαντική αύξηση της ολικής θνησιμότητας κατά 58%, καθώς και αύξηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά 25%.¹⁰

Μία πιθανή εξήγηση για το μη αναμενόμενο αυτό αποτέλεσμα δύναται να αφορά στις δομικές αλλοιώσεις των σωματιδίων HDL, τις οποίες προκαλεί η τορσετραπίμπη. Συγκεκριμένα, η αναστολή της CETP οδηγεί στη δημιουργία ογκωδών σωματιδίων HDL, δυνητικώς λιγότερο αποτελεσματικών στην αντιαθηρωματική τους λειτουργία, εφόσον μάλιστα η ικανότητά τους για την αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης δεν επηρεάζεται σημαντικά.^{13,14}

Παρά ταύτα όμως, τρεις νέοι αναστολείς της CETP βρίσκονται υπό έρευνα και οι υπάρχουσες προκαταρκτικές μελέτες εμφανίζονται ενθαρρυντικές.

3.3. Οι μελέτες IDEAL και EPIC-Norfolk

Μία post-hoc ανάλυσις¹⁵ των μελετών IDEAL (Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering) και EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), Norfolk έδειξε τα εξής:

- α. Στη μελέτη IDEAL, στην οποία μετείχαν ασθενείς με ιστορικό προτέρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μετά την εφαρμογή στατιστικής προσαρμογής προς τους παράγοντες της ηλικίας, του φύλου, του καπνίσματος και των επιπέδων απολιποπρωτεΐνης A-I και απολιποπρωτεΐνης B στο αίμα, ασθενείς με ιδιαίτερος υψηλά επίπεδα HDL στο αίμα παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίων συμβαμάτων (καρδιακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ανάνηψης από καρδιακή ανακοπή). Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με επίπεδα HDL 70–79 mg/dL, ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση στεφανιαίων συμβαμάτων ανερχόταν στο 2,19 (P=0,02), ενώ σε ασθενείς με επίπεδα HDL > 80 mg/dL ο σχετικός κίνδυνος ήταν ακόμη υψηλότερος και ανήρχετο στο 2,49 (P=0,04).
- β. Στη μελέτη EPIC-Norfolk, στην οποία μετείχαν άτομα θεωρητικώς υγιή κατά τον χρόνο έναρξης τους στη μελέτη, μετά την εφαρμογή στατιστικής προσαρμογής προς τους παράγοντες της ηλικίας, του φύλου, του καπνίσματος, του δείκτη σωματικής μάζας, της κατανάλωσης οινοπνεύματος και των επιπέδων απολιπο-

πρωτεΐνης A-I και απολιποπρωτεΐνης B στο αίμα, ασθενείς με σωματίδια HDL σημαντικά αυξημένου μεγέθους παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίων συμβαμάτων. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς στους οποίους το μέσο μέγεθος των σωματιδίων HDL ήταν 9,53–9,85 nm, 9,85–10,07 nm και >10,07 nm, ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση στεφανιαίων συμβαμάτων ανήρχετο στο 1,99 (P=0,004), 2,32 (P=0,02) και 3,49 (P=0,009), αντιστοίχως.

Οι ανωτέρω παρατηρήσεις δύνανται να οδηγήσουν στην υπόθεση ότι σωματίδια HDL σημαντικώς αυξημένου μεγέθους, τα οποία είναι πλούσια σε χοληστερόλη, είναι ελαττωμένης λειτουργικότητας και δύνανται κατά τινα στιγμή να μεταβληθούν σε δότες (αντί δεκτών) χοληστερόλης και να καταστούν προφλεγμονώδη.

4. Μεταλλαγή της λειτουργικότητας της HDL

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι υπό ορισμένες συνθήκες η HDL δύνανται να απολέσει την αντιφλεγμονώδη δράση της και να καταστεί προφλεγμονώδης.

Σε μία από τις μελέτες αυτές συγκρίθηκε η λειτουργικότητα της HDL προ και μετά μία μη επείγουσα χειρουργική επέμβαση.¹⁶ Προ της χειρουργικής επέμβασης η HDL είχε αντιφλεγμονώδη δράση, ανέστελλε δηλαδή την οξειδωση της LDL ως και την υπό της LDL προκαλούμενη μονοκυτταρική χημειοτακτική δραστηριότητα. Όμως, κατά την ακμή της αντίδρασης οξείας φάσης, τρεις ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, η HDL του ίδιου ατόμου καθίστατο προφλεγμονώδης και προήγε οξειδωση της LDL ως και την υπό της LDL προκαλούμενη μονοκυτταρική χημειοτακτική δραστηριότητα. Μία εβδομάδα μετά την επέμβαση η HDL καθίστατο και πάλι αντιφλεγμονώδης. Παρότι είναι εμφανές ότι η μεταλλαγή αυτή της λειτουργικότητας της HDL σχετίζεται με την κλασική αντίδραση οξείας φάσης, εντούτοις τα αποτελέσματα ορισμένων άλλων κλινικών μελετών οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η αντίδραση αυτή οξείας φάσης δύνανται να αποκτήσει χρονιότητα.¹⁷⁻¹⁹

Σε μία άλλη σημαντική μελέτη,²⁰ η οποία ηχολήθη με τη φλεγμονώδη/αντιφλεγμονώδη δράση της HDL, καθορισθείσα από την ικανότητα της HDL να ενισχύει ή να αναστέλλει την υπό της LDL προκαλούμενη μονοκυτταρική χημειοτακτική δραστηριότητα, παρατηρήθηκαν τα εξής:

α. Σε μία ομάδα ασθενών με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο, η HDL ήταν προφλεγμονώδης και ενίσχυε την υπό της LDL προκαλούμενη μονοκυτταρική χημειοτακτική δραστηριότητα. Μετά από χορήγηση στατινών όμως στους ασθενείς αυτούς, επιτυγχάνετο σημαντική μείωση της προφλεγμονώδους δράσης της HDL. Αντιθέτως, σε μία ομάδα υγιών μαρτύρων, μετά την εφαρμογή στατιστικής προσαρμογής προς τους παράγοντες της ηλικίας και του φύλου, η HDL είχε εξαρχής αντιφλεγμονώδη δράση και ανέστελλε την υπό της LDL προκαλούμενη μονοκυτταρική χημειοτακτική δραστηριότητα.

β. Σε μία άλλη ομάδα ασθενών με πολύ υψηλά επίπεδα HDL στο αίμα (>84 mg/dL) αλλά με αποδεδειγμένη στεφανιαία νόσο, η HDL ήταν σαφώς προφλεγμονώδης και προήγε την υπό της LDL προκαλούμενη μονοκυτταρική χημειοτακτική δραστηριότητα. Αντιθέτως, σε μία ομάδα υγιών μαρτύρων με χαμηλότερα μάλιστα επίπεδα HDL στο αίμα (μέση HDL=52,6 mg/dL), μετά την εφαρμογή στατιστικής προσαρμογής προς τους παράγοντες της ηλικίας και του φύλου, η HDL είχε αντιφλεγμονώδη δράση και ανέστελλε την υπό της LDL προκαλούμενη μονοκυτταρική χημειοτακτική δραστηριότητα.

Οι S.J. Nicholls et al²¹ μελέτησαν την επίδραση της διαιτητικής χορήγησης λιπαρών οξέων στην αντιφλεγμονώδη δράση της HDL και απέδειξαν ότι η χορήγηση γεύματος πλούσιου σε κεκορεσμένα λιπαρά ελαττώνει την αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα της HDL και μειώνει τη λειτουργικότητα του αρτηριακού ενδοθηλίου. Αντιθέτως, η χορήγηση ισοθερμικού γεύματος πλούσιου σε πολυακόρεστα λιπαρά αυξάνει την αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα της HDL και βελτιώνει τη λειτουργικότητα του αρτηριακού ενδοθηλίου.

5. Ικανότητα αποκομιδής της χοληστερόλης (Cholesterol efflux capacity)

Σε μία πρόσφατη, μνημειώδη ιατρική μελέτη στον τομέα της Λιπιδιολογίας²² ερευνήθηκε η ικανότητα αποκομιδής της χοληστερόλης από τα μακροφάγα κύτταρα ως μέτρο της λειτουργικότητας της HDL. Η ικανότητα αποκομιδής της χοληστερόλης μετρήθηκε με τη χρησιμοποίηση ενός *ex vivo* συστήματος,²³ όπου μακροφάγα κύτταρα επώασθησαν σε ορό αίματος ασθενών από τον οποίο είχε αφαιρεθεί η απολιποπρωτεΐνη Β. Παρά το γεγονός ότι η αποκομιδή της χοληστερόλης από τα μακροφάγα κύτταρα αντιπροσωπεύει μικρό μόνο κλάσμα της ολικής μετακινήσεως της χοληστερόλης μέσω του μηχανισμού της αντιστρόφου μεταφοράς, εντούτοις φαίνεται ότι το κλάσμα αυτό είναι το σημαντικότερο για την προστασία έναντι της αθηρωμάτωσης.²⁴ Η μελέτη αυτή απέδειξε κατηγορηματικώς ότι η ικανότητα αποκομιδής της χοληστερόλης από τα μακροφάγα κύτταρα (μέτρο της λειτουργικότητας της HDL, ως ανεφέρθη ανωτέρω) έχει ισχυρή αντιστρόφως ανάλογη σχέση τόσο προς το πάχος του καρωτιδικού έσω-μέσου χιτώνος, όσο και προς την πιθανότητα εμφάνισης αγγειογραφικής αποδεδειγμένης στεφανιαίας νόσου· η σχέση δε αυτή είναι ανεξάρτητη του επιπέδου της HDL-χοληστερόλης στο αίμα. Επιπροσθέτως έγιναν οι παρακάτω διαπιστώσεις:

- α. Η ικανότητα αποκομιδής της χοληστερόλης συσχετιζόταν ευθέως προς τις συγκεντρώσεις των φωσφολιπιδίων και των απολιποπρωτεϊνών A-I, A-II και E στα σωματίδια της HDL.
- β. Η ικανότητα αποκομιδής της χοληστερόλης ήταν μειωμένη στους καπνιστές, γεγονός το

οποίο πιθανότατα οφείλεται στην οξειδωση της απολιποπρωτεΐνης A-I.²⁵

- γ. Η ικανότητα αποκομιδής της χοληστερόλης (και επομένως η λειτουργικότητα της HDL) αυξανόταν σημαντικά μετά θεραπεία με πιογλιταζόνη σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης στο αίμα.
- δ. Η ικανότητα αποκομιδής της χοληστερόλης δεν μεταβαλλόταν σημαντικά μετά θεραπεία με στατίνες σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία.

6. Συμπεράσματα

Από την ανωτέρω παράθεση των σχετικών κλινικών και επιστημονικών δεδομένων καθίσταται σαφές ότι παρά το γεγονός ότι τα υψηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης στο αίμα παρέχουν ως επί το πλείστον ισχυρότερη καρδιαγγειακή προστασία, εντούτοις ο κανόνας αυτός δεν έχει καθολική ισχύ και η λειτουργικότητα της HDL αναδεικνύεται ως ο σημαντικότερος παράγοντας ο οποίος καθορίζει το βαθμό της υπό της HDL παρεχομένης καρδιαγγειακής προστασίας.

Η λειτουργικότητα της HDL καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από το γενετικό υπόβαθρο εκάστου ατόμου αλλά εξαρτάται και από άλλους παράγοντες, όπως είναι η διατροφή, το κάπνισμα και η λήψη ορισμένων φαρμάκων.

Η ικανότητα του ορού του αίματος να προάγει την αποκομιδή της χοληστερόλης από τα μακροφάγα κύτταρα αποτελεί άριστο μέτρο της λειτουργικότητας της HDL και σχετίζεται ευθέως με τον βαθμό προστασίας έναντι της αναπτύξεως αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου.

Βιβλιογραφία

1. O'Keefe JH, Cordain L, Harris WH et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dL: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43:2142–2146
2. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005, 352:1425–1435
3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008, 359:2195–2207
4. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC et al for the Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007, 357:1301–1310
5. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA et al. Anti-inflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004, 95:764–772

6. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH et al. Endothelial and anti-thrombotic actions of HDL. *Circ Res* 2006, 98:1352–1364
7. Vaisar T, Subramaniam P, Green PS et al. Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the anti-inflammatory properties of HDL. *J Clin Invest* 2007, 117:746–756
8. Sirtori CR, Calabresi L, Franceschini G et al. Cardiovascular status of carriers of apolipoprotein AI (Milano) mutant: the Limone sul Garda Study. *Circulation* 2001, 103:1949–1954
9. Gualandri V, Franceschini G, Sirtori SR. Identification of the complete kindred and evidence of dominant genetic transmission. *Am J Hum Genet* 1985, 37:1083–1097
10. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007, 357:2109–2122
11. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007, 356:1304–1316
12. Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L et al. for the RADIANCE 1 Investigators. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007, 356:1620–1630
13. Yvan-Charvet L, Matsuura F, Wang N et al. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein by torcetrapib modestly increases macrophage cholesterol efflux to HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007, 27:1132–1138
14. Ishigami M, Yamashita S, Sakai N et al. Large and cholesteryl ester-rich high-density lipoproteins in cholesteryl ester transfer protein (CETP) deficiency can not protect macrophages from cholesterol accumulation induced by acetylated low-density lipoproteins. *J Biochem (Tokyo)* 1994, 116:257–262
15. van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM et al. High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk: the IDEAL and EPIC-Norfolk studies. *J Am Coll Cardiol* 2008, 51:634–642
16. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. *J Clin Invest* 1995, 96:2758–2767
17. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999, 340:448–454
18. Navab M, Hama-Levy S, Van Lenten BJ et al. Mildly oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/paraoxonase ratio. *J Clin Invest* 1997, 99:2005–2019
19. Ridker PM. On evolutionary biology, inflammation, infection, and the causes of atherosclerosis. *Circulation* 2002, 105:2–4
20. Ansell BJ, Navab M, Hama S et al. Inflammatory/anti-inflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. *Circulation* 2003, 108:2751–2756
21. Nicholls SJ, Lundman P, Harmer JA et al. Consumption of saturated fat impairs the anti-inflammatory properties of high density lipoproteins and endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2006, 48:715–720
22. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011, 364:127–135
23. de la Llera-Moya M, Drazul-Schrader D, Asztalos BF et al. The ability to promote efflux via ABCA1 determines the capacity of serum specimens with similar high-density lipoprotein cholesterol to remove cholesterol from macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010, 30:796–801
24. Cuchel M, Rader DJ. Macrophage reverse cholesterol transport: key to the regression of atherosclerosis? *Circulation* 2006, 113:2548–2555
25. Shao B, Oda MN, Bergt C et al. Myeloperoxidase impairs ABCA1-dependent cholesterol efflux through methionine oxidation and site-specific tyrosine chlorination of apolipoprotein A-I. *J Biol Chem* 2006, 281:9001–9004

Υποβλήθηκε 20.08.2011

Εγκρίθηκε 11.10.2011

Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα

Ε.Ε. Δελλαπόρτα, Κ.Ε. Γκούμας

Γαστρεντερολογική Κλινική, ΓΝΑ «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (ΗΟ), σύμφωνα με το τελευταίο consensus του 2011, ορίζεται ως μία χρόνια αντιγονοεξααρτώμενη νόσος, που χαρακτηρίζεται από κλινικά συμπτώματα δυσλειτουργίας του οισοφάγου και διήθηση αυτού από ηωσινόφιλα. Απαντάται συνήθως σε Καυκάσιους άρρενες ηλικίας 20 έως 40 ετών και η σχέση της με τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠΝ) είναι πολύπλοκη, αφού υπάρχει αλληλοεπικάλυψη τόσο κλινικά όσο και ιστολογικά. Η παθογένεια της νόσου είναι υπό μελέτη. Πρόσφατα έχει υποτεθεί ότι αποτελεί μια ανοσολογική απάντηση τύπου 2 των βοηθητικών Τ-λεμφοκυττάρων (Th-2), μετά από την έκθεση του οισοφαγικού βλενογόνου σε εισπνεόμενα ή με την τροφή σχετιζόμενα αλλεργιογόνα, σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Κλινικά η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί ως δυσφαγία σε στερεά, ενσφήνωση βλωμού, οπισθοστερνικός καύσος, άσθμα, βράγχος φωνής, κινητικές διαταραχές οισοφάγου ή μη ανταποκρινόμενη σε PPI's ΓΟΠΝ. Η διάγνωση γίνεται ενδοσκοπικά με λήψη βιοψιών (απαιτούνται τουλάχιστον 15 ηωσινόφιλα/κοπ), εφόσον η νόσος περιορίζεται στον οισοφάγο και αποκλεισθούν άλλα νοσήματα με οισοφαγική ηωσινοφιλία. Οι ασθενείς με ΗΟ συνήθως έχουν συνυπάρχουσα αλλεργική προδιάθεση, κυρίως σε τροφές, σε μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Οι θεραπευτικές επιλογές της νόσου είναι: χρονίως δίαιτα, με αποκλεισμό αλλεργιογόνων τροφών από τη διατροφή, χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών και ενδοσκοπική διαστολή του οισοφάγου.

Λέξεις ευρετηρίου Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αλλεργία.

Αλληλογραφία: Ε.Ε. Δελλαπόρτα, Ομήρου 24, 151 27 Μελίσσια, Αθήνα
e-mail: nicmardel@yahoo.co.uk

Eosinophilic esophagitis

E.E. Dellaporta, K.E. Goumas

Gastroenterology Department, "Korgialeneio-Mpena-keio" General Hospital of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Eosinophilic esophagitis (EoE) represents a chronic, immune/antigen-mediated esophageal disease, characterized clinically by symptoms related to esophageal dysfunction and histologically by eosinophil-predominant inflammation. Eosinophilic esophagitis predominantly affects young men, between the ages of 20-40, with a racial predilection of the patients being Caucasian. The relationship between EoE and gastroesophageal reflux disease (GERD) can be complex, since their clinical and pathologic features may overlap. The pathophysiology of EoE remains largely unknown, but emerging evidence suggests, that it is an immune response mediated by type 2 T helper cells, in genetically predisposed individuals, after the exposure of the esophageal mucosa's immunologic system to food or airborne allergens. The presenting symptoms of EoE may be dysphagia, food impaction, nausea, vomiting, heartburn, asthma, hoarseness, esophageal dysmotility, or may be presented as GERD refractory to PPI's treatment. Currently, upper endoscopy with esophageal biopsies is the only way to diagnose EoE. Fifteen eosinophils/hpf is considered a minimum threshold for the diagnosis of EoE, since the disease is isolated to the esophagus and other causes of esophageal eosinophilia are excluded. Patients commonly have concurrent allergic diatheses, especially to food. The therapeutic options of EoE include: chronic elimination diet, topical corticosteroids and esophageal dilation.

Key words Eosinophilic esophagitis, gastroesophageal reflux disease, allergy.

Corresponding author: E.E. Dellaporta, 24 Omirou street, GR-151 27 Melissia, Athens, Greece
e-mail: nicmardel@yahoo.co.uk

1. Πρόλογος

Περιορισμένος αριθμός ηωσινοφίλων βρίσκεται στο έντερο ως μέρος της άμυνας του ξενιστή. Ο οισοφάγος φυσιολογικά στερείται ηωσινοφίλων. Η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (ΗΟ) είναι ένα χρόνιο κλινικοπαθολογοανατομικό σύνδρομο, το οποίο περιγράφηκε ως ξεχωριστή κλινική οντότητα στα μέσα της δεκαετίας του '90, διαφορετική από την ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα. Η συσσώρευση ηωσινοφίλων στον οισοφάγο σε ασθενείς με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα φαίνεται να προέρχεται από την έκθεση σε συγκεκριμένα αντιγόνα, γι' αυτό και θεωρείτο ως ανοσοαλλεργική διαταραχή και θεραπευόταν με φάρμακα για το βρογχικό άσθμα. Πρόσφατα, έγινε η υπόθεση ότι συγκεκριμένα ανοσορρυθμιστικά γονίδια μπορεί να είναι η αιτία της ΗΟ και ότι η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠΝ) είναι δυνατόν να εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της, αν και η συνύπαρξη και των δύο έχει θεωρηθεί ως και αιτία και αποτέλεσμα. Η ΗΟ θα μπορούσε να είναι μια νόσος με πολυπαραγοντικές αιτίες, η οποία καθορίζεται από την έκθεση του ανοσολογικού συστήματος του οισοφαγικού βλεννογόνου σε εισπνεόμενα ή με την τροφή σχετιζόμενα αλλεργιογόνα, αντίδραση η οποία διαμορφώνεται από την έκθεση στο οξύ, σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα.¹⁻⁴

Η ηωσινοφιλία στον οισοφάγο καθώς και στο υπόλοιπο γαστρεντερικό μπορεί να εμφανισθεί και σε άλλες νόσους όπως στη ΓΟΠΝ, στη ν. Crohn, κοιλιοκάκη, νοσήματα κολλαγόνου-αγγειίτιδες, λοιμώδη οισοφαγίτιδα, φάρμακα, κακοήθεια, ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα, υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο.^{1,5}

Το 2007, μία διεθνής ομάδα ειδικών The International Gastrointestinal Eosinophil Researchers (TIGERS) έδωσε τον παρακάτω ορισμό: ΗΟ είναι μια κλινικοπαθολογοανατομική οντότητα που χαρακτηρίζεται από οισοφαγικά συμπτώματα και πυκνή οισοφαγική ηωσινοφιλία, που επιμένουν παρά την παρατεταμένη χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, ενώ λείπει η ηωσινοφιλική φλεγμονή από το υπόλοιπο γαστρεντερικό σύστημα. Τα διαγνωστικά κριτήρια του consensus του 2007 είναι:

1. Κλινικά, συμπτώματα δυσλειτουργίας του οισοφάγου (ενήλικες: δυσφαγία, εσφρήνωση βλωμού, οπισθοστερνικό άλγος μη συνδεόμενο με την κατάποση, παιδιά: θωρακικό άλγος, άλγος άνω κοιλίας, έμετοι, άρνηση λήψης τροφής, αναγωγές, καθυστέρηση ανάπτυξης, διάρροια).
2. Ιστολογικά: τουλάχιστον 15 ηωσινόφιλα/κοπή (κατά οπτικό πεδίο, high-power field). Σημειώτεον ότι σε ΓΟΠΝ τα ηωσινόφιλα δεν ξεπερνούν τα 10/κοπή, με περιορισμό αυτών στον κατώτερο οισοφάγο.
3. Αποκλεισμός ΓΟΠΝ (μη απάντηση σε υψηλές δόσεις PPI's, τουλάχιστον για 4-8 εβδομάδες ή φυσιολογική pHμετρία).
4. Αποκλεισμός άλλων νοσολογικών οντοτήτων που προκαλούν οισοφαγική ηωσινοφιλία. Άλλα χαρακτηριστικά όπως υπερπλασία της βασικής ζώνης, οίδημα και επιμήκυνση των θηλών συναντώνται πιο συχνά σε ΗΟ σε σχέση με τη ΓΟΠΝ.^{1,5}

Πρόσφατα, στο νέο consensus για την ΗΟ (7/2011), η ΗΟ ορίσθηκε ως μία χρόνια, ανοσολογική/αντιγονοεξαρτώμενη νόσος με κλινικά συμπτώματα δυσλειτουργίας του οισοφάγου και ιστολογικά διήθηση από ηωσινόφιλα.⁶

2. Επιδημιολογία

Τα τελευταία χρόνια, ο αριθμός των περιπτώσεων ΗΟ αυξήθηκε σημαντικά τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά όχι μόνο στην Ευρώπη (Καυκάσιοι) αλλά και στην Ασία, Αυστραλία, Β. και Λατινική Αμερική. Αυτό ουσιαστικά προέκυψε εξαιτίας της αυξημένης ευαισθητοποίησης των γαστρεντερολόγων (λήψη περισσότερων βιοψιών) και στην ύπαρξη σαφών διαγνωστικών κριτηρίων. Μια μελέτη σε παιδιά στις ΗΠΑ έδειξε αύξηση της επίπτωσης από 0,91/10.000 το 2000 σε 1,7/10.000 το 2007 και αντίστοιχα αύξηση του επιπολασμού από 1/10.000 το 2000 σε 10,4/10.000 το 2007. Ανάλογη τάση υπάρχει και στους ενήλικες όπως αυτό δείχνει η αύξηση κατά 10 φορές του επιπολασμού της ΗΟ σε πληθυσμό στην Ελβετία μεταξύ 1989 και 2003.^{1,7,8} Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι 6% των ασθενών με οισοφαγίτιδα είχαν ΗΟ ενώ σε παιδιατρική

γαστρεντερολογική κλινική στη Δ. Αυστραλία βρέθηκε 18 φορές αύξηση της ΗΟ από το 1995 έως το 2004.⁹ Η ΗΟ παρουσιάζει μια προτίμηση στους νέους, Καυκάσιους άρρενες (3η–4η δεκαετία), αναλογία άντρες προς γυναίκες 3:1, με το ίδιο να συμβαίνει και στα παιδιά με μέσο όρο εμφάνισης τα 8,6 έτη.⁷ Παρόλο που δεν υπάρχουν επίσημες γενετικές μελέτες σε ενήλικες, έχει υποτεθεί μια οικογενής προδιάθεση, γεγονός που στηρίζεται στην ύπαρξη ενός γονιδίου της *eotaxin-3* που κωδικοποιεί μια χυμοκίνη που προσελκύει ηωσινόφιλα.⁷

3. Φυσική ιστορία

Οι γνώσεις μας γύρω από τη φυσική εξέλιξη της νόσου είναι περιορισμένες. Η ΗΟ είναι μία χρόνια νόσος με υφέσεις και εξάρσεις.^{1,10} Σε μια από τις μεγαλύτερες μελέτες που έχουν γίνει, τριάντα ενήλικες παρακολούθηθηκαν για 11,5 έτη, όλοι παρέμειναν υγιείς αλλά οι 29 εξακολουθούσαν να έχουν δυσφαγία. Στην ίδια μελέτη ενώ η δυσφαγία επέμενε, ο αριθμός των ηωσινόφιλων στις βιοψίες μειώθηκε, γεγονός που δείχνει εξέλιξη της νόσου με τον καιρό σε ίνωση και μη αναστρέψιμη αλλαγή της δομής του οισοφάγου (*remodeling*), όπως συμβαίνει στο άσθμα και σε άλλες χρόνιες ατοπικές νόσους. Κατά πόσο η παραπάνω διαδικασία συμβαίνει σε όλους τους ασθενείς με ΗΟ και πόσο εξαρτάται από την ένταση της ηωσινοφιλικής φλεγμονής, δεν είναι ακόμα διευκρινισμένο.^{1,10,11}

4. ΓΟΠΝ και ΗΟ – Υπάρχει συσχέτιση;

Με βάση τον υψηλό επιπολασμό της ΓΟΠΝ (10–20%) στον γενικό πληθυσμό, πολλά ενδοσκοπικά καθώς και ιστολογικά ευρήματα της ΗΟ, όπως η ηωσινοφιλία, είχαν αποδοθεί παλαιότερα σε ΓΟΠΝ. Μικρός αριθμός ηωσινόφιλων στον κατώτερο οισοφάγο είναι ενδεικτικός πεπτικής οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση, μεγαλύτεροι αριθμοί (>15 ηωσινόφιλα/κοπ) ιδίως στον κατώτερο και μέσο οισοφάγο, είναι ενδεικτικοί ΗΟ. Πιθανολογείται ότι η βλάβη που προκαλείται από την παλινδρόμηση οξέος στον βλεννογόνο, επιτρέπει τη διείσδυση αλλεργιόγνων από την τροφή, προκαλώντας έτσι ήπια

ηωσινοφιλία. Αντιστρόφως, η αποκοκκίωση των ενεργοποιημένων ηωσινόφιλων στην ΗΟ πυροδοτεί δυσλειτουργία του ΚΟΣ, που προδιαθέτει σε ΓΟΠΝ. Αν και τόσο τα κλινικά όσο και τα ιστολογικά χαρακτηριστικά τους μπορεί να αλληλοεπικαλύπτονται, η ΓΟΠΝ και η ΗΟ φαίνεται να έχουν διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο και επομένως και παθογένεση. Παρόλ' αυτά, εξαιτίας αυτής της αλληλοεπικάλυψης, η διάγνωση της ΗΟ πρέπει να γίνεται αφού δοθεί θεραπεία για παλινδρόμηση ή αν αυτή αποκλεισθεί με pHμετρία.^{1,5,10}

5. Παθογένεια

Η παθογένεια της ΗΟ είναι άγνωστη αλλά πρόσφατα έχει υποτεθεί ότι αποτελεί, όπως κι άλλες αλλεργικές νόσοι, μια ανοσολογική απάντηση που μεταδίδεται μέσω του τύπου 2 βοηθητικών Τ-λεμφοκυττάρων (Th2 λεμφοκυττάρων), γεγονός που υποστηρίζεται κι από την αυξημένη συχνότητα κι άλλων ατοπικών νοσημάτων σε ασθενείς με ΗΟ, όπως αλλεργική ρινίτιδα, ατοπική δερματίτιδα και άσθμα.^{7,12} Τα ηωσινόφιλα διηθούν το επιθήλιο του οισοφάγου, πιθανώς σε απάντηση σε αλλεργιογόνα που προσλαμβάνονται είτε με την εισπνοή είτε με την τροφή, μέσω των Th2 κυττάρων που απελευθερώνουν σε αφθονία κυτταροκίνες όπως οι ιντερλευκίνες (IL) 5 και 13 και η *eotaxin-3*, οι οποίες προσελκύουν ηωσινόφιλα.⁷ Οι IL-5 και IL-13 είναι κυτταροκίνες-κλειδιά των Th2 κυττάρων και αποτελούν μέρος ενός καταρράκτη κυτταρικών και μοριακών αλληλεπιδράσεων μεταξύ Th2 κυττάρων, μαστοκυττάρων και ηωσινόφιλων.¹⁰ Η γενετική προδιάθεση παίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία της ΗΟ. Έτσι το γονίδιο που κωδικοποιεί την *eotaxin-3*, υπερεκφράζεται, και ο πολυμορφισμός ενός και μόνο νουκλεοτιδίου οδηγεί σε αυξημένη ευπάθεια προς τη νόσο.⁹ Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει κι άλλους πολυμορφισμούς σχετιζόμενους με την ΗΟ, όπως το 5q22, ελλείμματα στην TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*), υπερέκφραση μιας πρωτεΐνης (*filaggrin*) που συνήθως σχετίζεται με ατοπική δερματίτιδα καθώς και την ύπαρξη γενετικής παραλλαγής του υποδοχέα της TSLP, που κωδικοποιείται στο Χ-χρωμόσωμα.⁶ Μελέτες σε παι-

διά, έδειξαν ότι η ΗΟ αποτελεί μικτή IgE και μη IgE-εξαρτώμενη αλλεργική απάντηση σε αντιγόνα που προσλαμβάνονται με την τροφή, με τη μη IgE απάντηση να υπερισχύει.³ Εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, όπως η γύρη, έχουν ενοχοποιηθεί κυρίως για τους ενήλικες. Η ευαισθητοποίηση στη γύρη θα μπορούσε να εξηγήσει την εποχική διακύμανση στην επίπτωση της νόσου και στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.¹⁰

6. Κλινικά και ενδοσκοπικά ευρήματα

Η ΗΟ εμφανίζεται με ένα πλήθος συμπτωμάτων αφού πρόκειται για χρόνια νόσο με προοδευτική φλεγμονώδη διήθηση του βλεννογόνου και υποβλεννογόνου του οισοφάγου.¹² Ποσοστό >90% των ασθενών με ΗΟ παρουσιάζουν διαλείπουσα δυσφαγία σε στερεά, ενώ μέχρι και 55% αυτών εμφανίζονται στα επείγοντα ιατρεία με ενσφήνωση βλωμού. Άλλα συμπτώματα στους ενήλικες είναι οπισθοστερνικός καύσος (24%), ναυτία, έμετοι, πόνος μη καρδιακής αιτιολογίας, επιγαστραλγία. Μέχρι και στο 80% των ασθενών με ΗΟ υπάρχει ιστορικό ατοπικών νόσων όπως άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα, έκζεμα, τόσο σε αυτούς όσο και σε άλλα μέλη της οικογενείας. Συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό περιλαμβάνουν λαρυγγίτιδα, βράγχος φωνής, βήχα καθώς και διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Αν και κινητικές διαταραχές του οισοφάγου είναι συχνές στους ασθενείς με ΗΟ (μέχρι 40% αυτών εμφανίζουν διαταραχές στη μανομετρία όπως μη συντονισμένη σύσπαση ή αναποτελεσματικό περισταλτισμό λόγω της φλεγμονής και της υποβλεννογονίου ίνωσης), δεν υπάρχει σύσταση για διενέργεια μανομετρίας ως τεστ ρουτίνας, αφού έχει μειωμένη διαγνωστική αξία.^{1,9,6,12} Η πιθανότητα της ΗΟ πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη σε ασθενείς με συμπτωματολογία ΓΟΠΝ που δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση επαρκούς αντιεκκριτικής αγωγής.⁹ Στα παιδιά, η νόσος εμφανίζεται με διαταραχές θρέψης και καθυστέρηση ανάπτυξης κυρίως σε πληθυσμούς μέχρι 2 ετών, ενώ για ηλικίες μέχρι και 12 ετών με εμέτους, κοιλιακό άλγος, παλινδρόμηση.¹²

Ενδοσκοπικά, φυσιολογική εμφάνιση του οισοφάγου είναι συχνά ασύμβατη με τη διάγνωση ΗΟ, ιδίως όταν τα ευρήματα δεν είναι τόσο έντονα. Τυπικά ενδοσκοπικά ευρήματα αποτελούν: κατάργηση του αγγειακού δικτύου, επιμήκεις σχάσεις του βλεννογόνου ακόμη και σε όλο το μήκος του οισοφάγου, κατά τόπους εξίδρωμα αποτελούμενο από ηωσινοφιλα, συνάθροιση από λευκές πλάκες/οζία (16%) αποτελούμενα από ηωσινοφιλικά αποστημάτια. Άλλα ενδοσκοπικά ευρήματα, όπως οι εξελκώσεις, συναντώνται συνήθως σε συνύπαρξη συνήθως ΓΟΠΝ και ΗΟ, ενώ ο δακτύλιος Schatzki μάλλον οφείλεται σε παροδική στένωση λόγω της φλεγμονής.¹³ Επίσης χαρακτηριστικοί είναι οι ομόκεντροι, κάθετοι δακτύλιοι κατά μήκος του οισοφάγου, εικόνα προσομοιάζουσα με οισοφάγο γάτας (fenilization) που οφείλονται σε διαλείπουσα σύσπαση της εντω βάθει μυϊκής στιβάδας (49%). Επιπλέον μπορεί να ανευρεθούν στενώσεις (11–31%) που συνήθως οδηγούν σε ενσφήνωση βλωμού και δυσφαγία καθώς και στενώσεις που μπορεί να αφορούν σε μεγάλο τμήμα του οισοφάγου (narrow caliber oesophagus) (~10%), που είναι αποτέλεσμα της υποβλεννογονίας ίνωσης, αλλαγής της δομής με τελικό αποτέλεσμα τη στένωση του αυλού του οισοφάγου.^{1,2,6,12,13} Μελέτες έχουν δείξει ότι η παρουσία λευκών πλακών και επιμήκων σχάσεων του βλεννογόνου αποτελούν πολύ αξιόπιστους δείκτες ενεργού ηωσινοφιλικής φλεγμονής στον οισοφάγο.⁵

Επιπλοκές απότοκες της ΗΟ αποδίδονται είτε στην ίδια την εκδήλωση της νόσου είτε σε διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις. Οξεία ενσφήνωση βλωμού είναι μία από τις κύριες αιτίες εμφάνισης των ασθενών αυτών στα επείγοντα λόγω της δημιουργίας στενώσεων όπως έχει ήδη αναφερθεί. Η ΗΟ προδιαθέτει σε μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις του οισοφάγου χωρίς ανοσοκαταστολή. Κάθε περίπτωση αυτόματου Boerhaave's (αυτόματης ρήξης του οισοφάγου) πρέπει να μελετηθεί για ΗΟ. Τέλος, ο κίνδυνος για διάτρηση του οισοφάγου αυξάνεται τόσο κατά τη διάρκεια της διαγνωστικής όσο και της θεραπευτικής ενδοσκόπησης. Ο βλεννογόνος του οισοφάγου στην ΗΟ είναι τόσο εύθραυστος και ανελαστικός εξαιτίας της ίνωσης, ομοιάζων με

“crepe paper mucosa”, με αποτέλεσμα να υποστεί βαθιά σχάση στη μυϊκή στιβάδα ακόμη και με την είσοδο του ενδοσκοπίου, πολύ περισσότερο μετά από διαστολή αυτού.^{12,13}

7. Διάγνωση

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η διάγνωση τίθεται ιστολογικά με την ανεύρεση ≥ 15 ενδοβλεννογόνιων ηωσινοφίλων/ΚΟΠ, με φυσιολογικές βιοψίες από στόμαχο και δωδεκαδάκτυλο. Επιπλέον, πρέπει να ληφθούν βιοψίες μετά από 6–8 εβδομάδες αντιεκκριτικής θεραπείας (PPIs ανά 12ωρο) ή να υπάρχει αρνητική pHμετρία, προκειμένου να αποκλεισθεί η ΓΟΠΝ. Άλλα ιστολογικά χαρακτηριστικά μπορεί να είναι ηωσινοφιλικά μικροαποστημάτια, εξωκυττάρια ηωσινοφιλικά κοκκία, διακυτταρικό οίδημα, αποκοκκίωση μαστοκυττάρων, άθροιση CD8 λεμφοκυττάρων και B λεμφοκυττάρων, υπερπλασία των βασικών κυττάρων, υποβλεννογόνια ίνωση που οδηγεί στην αλλαγή της δομής και τέλος σε μείωση της ενδοτικότητας του τοιχώματος του οισοφάγου. Εξαιτίας της κατά τόπους (patchy) ηωσινοφιλικής διήθησης του οισοφάγου, η ευαισθησία σε ό,τι αφορά στη διάγνωση αυξάνεται από 84% μέχρι και 100% αν ληφθούν από 2 έως και 6 βιοψίες τόσο από τον ανώτερο όσο και από τον κατώτερο οισοφάγο.^{6,7} Η μελέτη κάποιων βιολογικών δεικτών που θα μπορούσαν να συσχετισθούν με την παρουσία, υποτροπή, σοβαρότητα της νόσου καθώς και την ανταπόκριση στη θεραπεία, στηρίχθηκε στο γεγονός ότι η ΗΟ είναι μία Th2 φλεγμονώδης διαδικασία με μια πιθανή αλλεργική συσχέτιση. Έτσι μελετήθηκαν παράγοντες όπως ολική IgE ορού, CD23, εοταξίνες, IL-5, IL-13, IL-15, basic fibroblast growth factor, extracellular major basic protein (MPB), eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil peroxidase (EPO), eosinophil-derived neurotoxin (EDN) καθώς και η παρουσία σε 67% των ασθενών με ΗΟ περιφερικής ηωσινοφιλίας. Ωστόσο, πολλοί από αυτούς τους παράγοντες δεν θεωρούνται αντιπροσωπευτικοί δείκτες της φλεγμονής, άλλοι δεν είναι διαθέσιμοι, ενώ άλλοι είναι ακριβοί και δεν συνιστώνται ως ρουτίνα για τη διάγνωση της ΗΟ.^{6,12}

8. Αλλεργιολογική εκτίμηση

Όλοι οι ασθενείς με ΗΟ πρέπει να εκτιμούνται για πιθανή αλλεργία σε τροφές, και αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος, αφού όπως έχει ήδη αναφερθεί 50–80% αυτών των ασθενών πάσχει από αλλεργικές ή ατοπικές νόσους. Για να διαπιστωθεί τόσο η IgE όσο και η μη IgE-προκαλούμενη αλλεργία σε τροφές, πραγματοποιείται ο συνδυασμός τόσο δοκιμασιών νυγμού δέρματος (skin prick testing, SPT) όσο και δοκιμασιών με εμποτισμένα με πιθανά αλλεργιογόνα, δερματικά επιθέματα (atopy patch test, APT). Η σημασία των εισπνεόμενων αλλεργιογόνων (εξωτερικών, οικιακών) έχει αναφερθεί κυρίως για τους ενήλικες (γύρη γρασιδιού-δέντρων, μούχλα, τρίχωμα γάτας-σκύλου, οικιακή σκόνη). Επιπλέον, λόγω της εποχικότητας της ΗΟ, συνιστάται αλλεργιολογική μελέτη και αντιμετώπιση τυχόν αλλεργίας σε αυτά, κυρίως αν υπάρχει διασταυρούμενη αντίδραση με κάποια αλλεργιογόνα τροφής όπως σιτάρι και σίκαλη.^{3,6,9,10,14}

Η διάγνωση τροφικών και εισπνεόμενων αλλεργιογόνων απαιτεί τη χρήση SPT για του τύπου I IgE αντιδράσεις υπερευαισθησίας, και APT για τύπου IV Th2 επιβραδυνόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας.¹⁴ Η SPT είναι ευρέως διαθέσιμη στο εμπόριο για μια μεγάλη ποικιλία τροφικών καθώς και περιβαλλοντικών αλλεργιογόνων. Στην ΗΟ, οι πιο συχνές τροφές που δίνουν θετική δοκιμασία με το SPT είναι το αυγό, το γάλα, η σόγια, το σιτάρι, τα φιστίκια, τα μπιζέλια, η σίκαλη, το βοδινό κρέας. Ο μέσος αριθμός διαφορετικών τροφών που ανιχνεύονται είναι 4, με τουλάχιστον ένα είδος τροφής να είναι κοινό στα 2/3 των ασθενών αυτών.

Θεωρητικά, η δοκιμασία APT (θετική στο 30–95% των ασθενών) κυρίως χρησιμεύει για ανίχνευση μη IgE αντιδράσεων, αλλά σε αντίθεση με τη SPT τόσο το μίγμα των αλλεργιογόνων όσο και οι μεθοδολογίες καθώς και τα αποτελέσματά της APT διαφέρουν κατά πολύ ανάμεσα στα διάφορα κέντρα.^{3,6} Η ανεύρεση ειδικής έναντι συγκεκριμένων τροφών IgE έχει αναφερθεί σε μελέτες, αλλά η κλινική σημασία αυτής στη διάγνωση και χειρισμό της νόσου απαιτεί περαιτέρω έρευνα.⁶

9. Θεραπεία

Αν και η ΗΟ έχει αποκτήσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια, δεν υπάρχουν ευρέως αποδεκτές κοινές θεραπευτικές στρατηγικές, κυρίως γιατί δεν υπάρχουν αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου (randomized controlled) κυρίως σε ενήλικες και επειδή είναι δύσκολο να ελεγχθούν όλοι οι πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες καθώς και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα των διαφόρων θεραπειών.

Το τελικό αποτέλεσμα των θεραπειών αυτών δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο, δηλαδή αν είναι η ανακούφιση από τα συμπτώματα ή η λύση της φλεγμονώδους διήθησης του επιθηλίου.¹² Έχει προταθεί από ομάδα ειδικών να θεραπεύονται ακόμη και οι ασυμπτωματικές περιπτώσεις ΗΟ προκειμένου να αποφευχθούν οι τυχόν μελλοντικές επιπτώσεις από την ίνωση του οισοφάγου. Σε απουσία θεραπείας, η ΗΟ θεωρείται ως χρόνια νόσος με διαλείπουσα συμπτωματολογία αλλά επίμονη φλεγμονώδη διήθηση που επηρεάζει την ποιότητα της ζωής των ασθενών.⁴

Οι θεραπείες που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν: (α) αποκλεισμό από τη διατροφή αλλεργιογόνων τροφών που δυνητικά μπορεί να πυροδοτήσουν τη νόσο, (β) διάφορα φάρμακα χρήσιμα για τη θεραπεία άλλων φλεγμονωδών νοσημάτων, (γ) ενδοσκοπική θεραπεία με σκοπό τη διαστολή του οισοφάγου σε στένωση αυτού.⁴

9.1. Διαιτητική θεραπεία

Οι πρώτες μελέτες που έγιναν σε παιδιά με ΗΟ έδειξαν ότι αλλεργία σε συγκεκριμένες τροφές συνέβαλε σημαντικά στην παθογένεση και ότι τα συμπτώματα και τα ιστολογικά ευρήματα βελτιώθηκαν στην πλειοψηφία των ασθενών από τότε που αποκλείστηκαν αυτές από τη διατροφή.^{4,6}

Οι στρατηγικές διαιτητικής θεραπείας που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι τρεις:

9.1.1. Στοιχειακή δίαιτα (elemental diet). Βασίζεται σε βασικά αμινοξέα, μέσης αλύσου τριγλυκερίδια και νερό. Η δίαιτα αυτή χορηγείται είτε από το στόματος ή μέσω ρινογαστρικού καθετήρα.

Επανάληψη της ενδοσκόπησης προς λήψη βιοψιών και καθορισμό της βελτίωσης της ιστολογικής εικόνας πραγματοποιείται μετά από 4–6 εβδομάδες. Οι τροφές επανεισάγονται προοδευτικά και διαδοχικά στη δίαιτα, ένα καινούργιο είδος κάθε εβδομάδα, ξεκινώντας από τις λιγότερο αλλεργιογόνες (φρούτα, λαχανικά) και προχωρώντας στις περισσότερο αλλεργιογόνες τροφές (γαλακτοκομικά, σόγια, αυγό, σιτάρι, φιστίκια, καλαμπόκι) επαναλαμβάνοντας την ενδοσκόπηση με λήψη νέων βιοψιών μετά από την εισαγωγή 5–7 καινούργιων τροφών.³ Μελέτες σε παιδιά με ΗΟ έδειξαν από 88–100% τόσο κλινική όσο και ιστολογική βελτίωση με στοιχειακή δίαιτα.¹⁴ Αν και η στοιχειακή δίαιτα παραμένει η πιο αποτελεσματική επιλογή από τις διαθέσιμες διαιτητικές θεραπείες, παρουσιάζει αρκετά μειονεκτήματα όπως δυσάρεστη γεύση, κόστος, αδυναμία χρησιμοποίησης σε χρόνιες περιπτώσεις και έλλειψη μελετών σε ενήλικες.^{4,6,7}

9.1.2. Εμπειρική δίαιτα αποκλεισμού (empiric elimination or exclusion diet). Βασίζεται στον εμπειρικό αποκλεισμό από τη διατροφή των 6 πιο κοινών αλλεργιογόνων τροφών όπως γάλα αγελάδας, σόγια, σιτάρι, αυγό, φιστίκια, θαλασσινά. Μία μελέτη σε 35 παιδιατρικούς ασθενείς έδειξε 74% τόσο κλινική όσο και ιστολογική βελτίωση μετά από εμπειρικό αποκλεισμό από τη διατροφή των παραπάνω τροφών. Δυστυχώς, τα ίδια θετικά αποτελέσματα δεν επαληθεύθηκαν σε μια μικρή μελέτη ενηλίκων, όπου αναφέρθηκε μόνο κατά 30% βελτίωση των συμπτωμάτων, χωρίς αντίστοιχη ιστολογική βελτίωση.^{3,4}

9.1.3. Δίαιτα αποκλεισμού συγκεκριμένων τροφών με βάση δοκιμασιών αλλεργίας (targeted or directed elimination diet). Βασίζεται στον αποκλεισμό από τη διατροφή τροφών που ανιχνεύονται με βάση τις δοκιμασίες SPT ή APT. Μελέτες σε παιδιά έδειξαν κλινική και ιστολογική βελτίωση σε ποσοστό μέχρι και 77% μετά από εφαρμογή αυτής της δίαιτας. Τα μειονεκτήματα αυτής της δίαιτας είναι ότι δεν υπάρχουν μελέτες σε ενήλικες και τα αποτελέσματα των δοκιμασιών κυρίως APT δεν δύναται να αναπαραχθούν ανάμεσα στα διάφορα κέντρα αφού οι μέθοδοι αυτοί δεν είναι προτυποποιημένες.^{3,4,14}

Η προοδευτική επανεισαγωγή των τροφών στο διαιτολόγιο των ασθενών με ΗΟ που βρίσκονται σε δίαιτες αποκλεισμού είναι σημαντική και γίνεται αφού υπάρχουν φυσιολογικές βιοψίες από τον οισοφάγο. Αυτό βοηθά τους ασθενείς να δεχθούν μια λιγότερο περιοριστική δίαιτα και να ανιχνευθούν οι ενοχοποιούμενες τροφές, οι οποίες και αποκλείονται από τη διατροφή. Ενδοσκόπηση και λήψη βιοψιών πρέπει να γίνεται κάθε 1 με 2 μήνες ή όταν ο ασθενής εμφανίσει και πάλι συμπτώματα.⁴

9.2. Φαρμακευτική θεραπεία

9.2.1. *Καταστολή γαστρικού οξέος – Αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPI's)*. Η θεραπεία με αναστολείς αντλίας πρωτονίων δεν θεωρείται ειδική θεραπεία για την ΗΟ, αλλά χρήσιμη προκειμένου να αποκλεισθεί η ΓΟΠΝ, αφού η επίμονη ΓΟΠΝ μπορεί να προκαλέσει οισοφαγική ηωσινοφιλία ή η ΗΟ να οδηγήσει σε ΓΟΠΝ ή απλώς μπορεί να συνυπάρχουν.^{3,4,12} Πρόσφατα έχει αναφερθεί μία ομάδα ασθενών με τυπικά συμπτώματα ΗΟ, στους οποίους έχει αποκλεισθεί η ΓΟΠΝ και με κλινικοπαθολογοανατομική απάντηση στους PPI's. Ο όρος που χρησιμοποιείται για αυτή την ομάδα είναι *οισοφαγική ηωσινοφιλία που απαντά στα PPI's ή ανταποκρινόμενη σε PPI's ΗΟ*. Απαιτούνται όμως περαιτέρω μελέτες προκειμένου να διευκρινισθεί ο ρόλος των PPI's στην ανοσο/αντιγονική διεργασία της νόσου.⁶ Έτσι, σε κάθε περίπτωση πιθανής ΗΟ, συνιστάται η χορήγηση PPI's σε δοσολογία 20–40 mg, μία ή δύο φορές την ημέρα, επί 8–12 εβδομάδες πριν την επανάληψη της ενδοσκόπησης προς λήψη νέων βιοψιών. Όσοι απαντήσουν στη θεραπεία, έχουν είτε ΓΟΠΝ είτε ανταποκρινόμενη σε PPI's ΗΟ.⁶

9.2.2. *Συστηματικά κορτικοστεροειδή*. Ανάμεσα στις πρώτες θεραπείες για την ΗΟ που μελετήθηκαν, ήταν η συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών, με βελτίωση τόσο των συμπτωμάτων όσο και της ηωσινοφιλικής διήθησης του οισοφάγου στο 95% περίπου των ασθενών με ταχεία υποτροπή των συμπτωμάτων (~5,5 εβδομάδες) μετά από τη διακοπή αυτών, στην πλειονότητα των ασθενών. Η αποτελεσματικότητα της συ-

στηματικής κορτιζόνης (πρεδνιζόνη) έχει εκτιμηθεί σε παιδιατρικούς μόνο πληθυσμούς και όχι σε μελέτες με ενήλικες. Πάντως, μια πρόσφατη μελέτη που συνέκρινε τη συστηματική κορτιζόνη με την τοπική χρήση αυτής (προπιονική φλουτিকাζόνη), έδειξε την ίδια αποτελεσματικότητα και στις δύο, αν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα της συστηματικής χορήγησης ήταν περισσότερες και σοβαρότερες. Λόγω των συστηματικών ανεπιθυμητών ενεργειών και της ταχείας επανεμφάνισης των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή αυτών, η χρήση συστηματικών κορτικοειδών (σε δόσεις μεταξύ 1 με 2 mg/kg/d πρεδνιζόνης), γίνεται σε σοβαρές, ανθεκτικές περιπτώσεις ΗΟ για βραχεία χρονικά διαστήματα ή ακόμα και σε οξεία δυσφαγία, απώλεια βάρους καθώς και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για διάτρηση κατά τη διάρκεια διαστολών.^{3,4,6,14}

9.2.3. *Τοπικά κορτικοστεροειδή*. Αποτελούν 1ης γραμμής θεραπεία σε πολλές περιπτώσεις ΗΟ (προπιονική φλουτিকাζόνη). Μελέτες τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά έχουν δείξει ότι είναι το ίδιο αποτελεσματικά ως θεραπεία όσο και η συστηματική χορήγηση αυτών και έχουν ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες με πιο συχνή τη φαρυγγο-οισοφαγική καντιντίαση. Μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη (placebo controlled) μελέτη σε παιδιά με ΗΟ, έδειξε ότι στο 50% των ασθενών που έλαβαν τοπικά φλουτিকাζόνη (880 mg/ημ διαιρούμενα σε δύο δόσεις για 3 μήνες) υπήρξε ιστολογική βελτίωση τόσο στον αριθμό των ηωσινοφίλων όσο και των CD8⁺ λεμφοκυττάρων, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, κυρίως στο κατώτερο 1/3 του οισοφάγου. Η χρήση τοπικά κορτικοειδών είναι αποτελεσματική για την ανακούφιση των συμπτωμάτων για συνήθως βραχύ χρονικό διάστημα (6 με 12 εβδομάδες), στις περισσότερες μελέτες. Η νόσος κατά γενική ομολογία υποτροπιάζει μετά τη διακοπή της θεραπείας. Εξαιτίας της παραμονής των συμπτωμάτων, της φλεγμονής του οισοφάγου και των μελλοντικών επιπλοκών, συνιστάται θεραπεία διατήρησης αφού έχει αρχικά επιτευχθεί ύφεση της νόσου. Θα χρειασθούν όμως περαιτέρω μελέτες για τον καθορισμό της δόσης των τοπικών κορτικοειδών ως αρχική αλλά και ως θεραπεία συντήρησης. Η δοσολογία που προτείνεται σύμ-

φωνα με το τελευταίο consensus, είναι, για παιδιά: από 88–440 μg/ημ (2 με 4 φορές ημερησίως) και για ενήλικες: από 440–880 μg/ημ (2 φορές ημερησίως).⁶ Το κυριότερο μειονέκτημα της θεραπείας αυτής έγκειται στην πρακτική δυσκολία σωστής χορήγησης του φαρμάκου, αφού χρησιμοποιείται η γνωστή συσκευή εισπνοών (inhaler) του βρογχικού άσθματος. Γι' αυτόν τον λόγο, ο ασθενής πρέπει να εκπαιδευτεί σωστά, χρησιμοποιώντας τη συσκευή των εισπνοών αφαιρώντας το ενδιάμεσο τμήμα αυτής (spacer).

Έτσι, ο ασθενής τοποθετεί τη συσκευή στο στόμα του, ψεκάζει χωρίς να εισπνέει με τα χείλη κλειστά γύρω από αυτή και καταπίνει τη σκόνη που έχει επικαθήσει πάνω στη γλώσσα του. Ο ασθενής δεν πρέπει να ξεπλύνει το στόμα του, να φάει ή να πει για τα επόμενα 30 min. Για διευκόλυνση της λήψης, κυρίως από παιδιά, έχει προταθεί η χορήγηση ενός ιξώδους διαλύματος βουδεσονίδης (1 με 2 mg βουδεσονίδης αναμεμιγμένα με 5 g σουκραλόζης για παιδιά), με θετικά αποτελέσματα στο 80% των ασθενών.^{3,4,12,14}

9.2.4. Σταθεροποιητές μαστοκυττάρων (mast cell stabilizers). Το χρωμολυνικό νάτριο (cromolyn sodium) εμποδίζει την απελευθέρωση ισταμίνης, λευκοτριενών, καθώς και άλλων παραγόντων επιβραδυνόμενης αναφύλαξης από τα μαστοκύτταρα αναστέλλοντας την αποκοκκίωσή τους μετά από την επαφή τους με αντιγόνα. Αν και έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ηωσινοφιλικής γαστρεντερίτιδας, καμία κλινική ή ιστολογική βελτίωση δεν παρατηρήθηκε σε μια μελέτη σε παιδιατρικό πληθυσμό, οπότε δεν υπάρχουν αρκετές αποδείξεις για τη θεραπεία στην ΗΟ.^{4,14}

9.2.5. Αναστολείς λευκοτριενών. Οι λευκοτριένες ασκούν ισχυρή χημειοταξία στα ηωσινόφιλα. Το Montelukast, είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής υποδοχέων λευκοτριένης (cysteinyl) και χρησιμοποιείται στο βρογχικό άσθμα. Μελέτη έδειξε ότι δεν υπήρξε καμία κλινική ή ιστολογική βελτίωση μετά από θεραπεία με Montelukast σε ασθενείς με ΗΟ, αν και περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να τεκμηριωθεί αν είναι αποτελεσματικό στη διατήρηση της ύφεσης που έχει επιτευχθεί με κορτικοειδή.^{4,12,14}

9.2.6. Ανοσοτροποποιητική θεραπεία. Όπως και στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, παράγωγα των θειοπουρινών, αζαθειοπρίνη/6-μερκαπτοπουρίνη, μελετήθηκαν σε ασθενείς με κορτικοεξαρτώμενη ΗΟ. Μικρή μελέτη, που αφορούσε σε 3 μόνο ασθενείς, έδειξε τόσο κλινική όσο και ιστολογική βελτίωση σε όλους, με επανεμφάνιση όμως της νόσου σε 2 από αυτούς μετά τη διακοπή της θεραπείας.^{12,14}

9.2.7. Βιολογικοί παράγοντες-θεραπείες του μέλλοντος. Η γνώση ότι η παθοφυσιολογία της ΗΟ στηρίζεται σε μοριακούς μηχανισμούς, οδήγησε στη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων εναντίον κυτταροκινών που αποτελούν μεσολαβητές αυτών των μηχανισμών. Υπάρχουν σε εξέλιξη μελέτες προκειμένου να εκτιμηθεί η χρήση τέτοιου είδους θεραπειών στο μέλλον.¹⁴

9.2.8. Anti-IL-5 Mepolizumab. Το Mepolizumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της ιντερλευκίνης 5 (IL-5), μιας Th-2 κυτταροκίνης που παίζει βασικό ρόλο στην αναπαραγωγή, διαφοροποίηση, επιβίωση και ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων. Το Mepolizumab έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη θεραπεία του υπερηωσινοφιλικού συνδρόμου. Περιορισμένες μελέτες έδειξαν κλινική και ιστολογική ύφεση, καθώς και μείωση της περιφερικής ηωσινοφιλίας και των επιπέδων της IL-5 και CCR3 κυττάρων στο αίμα μετά από θεραπεία με Mepolizumab.^{4,14}

Άλλα μονοκλωνικά αντισώματα όπως το Omalizumab (anti-IgE αντίσωμα) και το Infliximab (anti-TNF-α αντίσωμα) δεν έδειξαν να είναι αποτελεσματικά αν και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες προς επιβεβαίωση αυτού. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να αποτελέσουν αντικείμενο μελλοντικής θεραπείας είναι αντισώματα έναντι IL-13 και eotaxin-3, ο παράγοντας FGF-9 (Fibroblast Growth Factor-9), καθώς και αντιαλλεργικοί παράγοντες που αναστέλλουν την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, όπως το Suplatast Tosilate.⁴

9.3. Ενδοσκοπική θεραπεία

Η χρόνια ηωσινοφιλική διήθηση στην ΗΟ με την πρόοδο του χρόνου οδηγεί σε αλλαγή δομής και υποεπιθηλιακή ίνωση. Η ενσφηνωση βλωμού

είναι μία κλινική εκδήλωση-επιπλοκή της νόσου που απαιτεί άμεση ενδοσκοπική παρέμβαση.

Αξιοσημείωτο είναι ότι υπάρχουν αρκετές μελέτες που αναφέρουν μείωση έως και 0% της συχνότητας ενσφήνωσης μετά από θεραπεία με τοπικά κορτικοειδή. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε όλους τους χειρισμούς αφού εξαιτίας της χρονίας φλεγμονής ακόμη και η δίοδος του ενδοσκοπίου μπορεί να προκαλέσει βαθιά σχάση του βλεννογόνου, ακόμη και διάτρηση του οισοφάγου.^{4,6,12} Η ενδοσκοπική διαστολή συνήθως προτείνεται σε σοβαρού βαθμού στενώσεις του αυλού καθώς και σε στένωση που δεν έχει ανταποκριθεί στις προηγούμενες θεραπευτικές αγωγές (φαρμακευτικές ή διαιτητικές).

Στις μελέτες που έχουν διεξαχθεί έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο κηρία όσο και υδρο-αεροδιαστολείς, με άμεση ανακούφιση των συμπτωμάτων μέχρι και σε 83% των ασθενών. Οι επιπλοκές μετά από τις διαστολές είναι: βαθιά σχάση του βλεννογόνου, διάτρηση, ανάγκη για αναληψία μετά τη διαστολή. Παράγοντες που αυξάνουν

τον κίνδυνο επιπλοκών είναι: η μεγάλη διάρκεια της δυσφαγίας, στενώσεις στο ανώτερο 1/3 του αυλού, η μικρή ηλικία, ο μεγάλος αριθμός διαστολών, αδυναμία διέλευσης του ενδοσκοπίου από τη στένωση προ της διαστολής. Προκειμένου να αποφευχθούν οι τυχόν επιπλοκές, έχει προταθεί στην πρώτη διαστολή να χρησιμοποιούνται κηρία ή διαστολείς (balloons) διαμέτρου 8 mm έως 10 mm, ακολουθούμενη από διαδοχικές συνεδρίες διαστολών μέχρι 5 περίπου, με τελικό στόχο διάμετρο οισοφαγικού αυλού 15–18 mm, με την κάθε συνεδρία να μην ξεπερνά τα 3 mm. Η ενδοσκοπική διαστολή είναι μια μηχανική παρέμβαση χωρίς καμία επίδραση στη φλεγμονώδη διήθηση του οισοφάγου, οπότε και η διάρκεια του θεραπευτικού αποτελέσματος είναι πεπερασμένη, συνήθως από 3 έως και 12 μήνες. Προσφάτως, μελέτη υποστηρίζει ότι όταν η διαστολή ακολουθείται από θεραπεία με PPI's είναι πιο αποτελεσματική, αφού οι τελευταίοι μειώνουν τη διαπερατότητα του βλεννογόνου και επομένως την περαιτέρω φλεγμονώδη διήθηση και ίνωση του οισοφάγου.^{1,4,6,14}

Βιβλιογραφία

1. Nonevski IT, Downs-Kelly E, Falk GW. Eosinophilic esophagitis: an increasingly recognized cause of dysphagia, food impaction, and refractory heartburn. *Cleve Clin J Med* 2008, 75:623–626, 629–633
2. Nielsen RG, Husby S. Eosinophilic oesophagitis: epidemiology, clinical aspects, and association to allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007, 45:281–289
3. Franciosi JP, Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009, 29:19–27
4. González-Castillo S, Arias A, Lucendo AJ. Treatment of eosinophilic esophagitis: how should we manage the disease? *J Clin Gastroenterol* 2010, 44:663–671
5. Straumann A, Hruz P. What's new in the diagnosis and therapy of eosinophilic esophagitis? *Curr Opin Gastroenterol* 2009, 25:366–371
6. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I et al. Eosinophilic esophagitis: Uptodated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128:3–20
7. Gonsalves N, Kahrilas PJ. Eosinophilic oesophagitis in adults. *Neurogastroenterol Motil* 2009, 21:1017–1026
8. Noel RJ, Tipnis NA. Eosinophilic esophagitis. A mimic of GERD. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006, 70:1147–1153
9. Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2008, 37:989–998
10. Heine RG. Eosinophilic esophagitis: example of an emerging allergic manifestation? *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2009, 64:105–115
11. Straumann A. The natural history and complications of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008, 18:99–118
12. Gupte AR, Draganov PV. Eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol* 2009, 15:17–24
13. Fox VL. Eosinophilic esophagitis: endoscopic findings. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008, 18:45–47
14. Bohm M, Richter JE. Treatment of eosinophilic esophagitis: overview, current limitations, and future direction. *Am J Gastroenterol* 2008, 103:2635–2644

Υποβλήθηκε 22.10.2011

Εγκρίθηκε 28.11.2011

Τροφιμογενείς παρασιτικές λοιμώξεις

Δ. Κατρίνης, Κ. Κοτροκόης

*Τομέας Διατροφής και Χρόνιων Νοσημάτων, ΕΣΔΥ,
Αθήνα*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Τα παράσιτα θεωρούνται αναδυόμενα παθογόνα που προκαλούν ανθρώπινες λοιμώξεις. Οι τροφιμογενείς παρασιτικές νόσοι γενικά αναγνωρίζονται δύσκολα και υποεκτιμώνται, εξαιτίας των ανεπαρκών μεθόδων διάγνωσης, καταγραφής και αναφοράς. Ωστόσο, πολλές περιπτώσεις λοιμώξεων σε ανθρώπους έχουν εμφανιστεί το τελευταίο χρονικό διάστημα, ακόμα και στις πιο ανεπτυγμένες χώρες. Η παγκοσμιοποίηση της παραγωγής τροφής, η αύξηση στα διεθνή ταξίδια, η αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες, η άνοδος του ποσοστού των ευπαθών ομάδων πληθυσμού αλλά και τα βελτιωμένα διαγνωστικά εργαλεία είναι μερικοί από τους παράγοντες που σχετίζονται με την αυξημένη επίπτωση και διάγνωση των τροφιμογενών παρασιτώσεων. Τα παράσιτα ποικίλλουν σε μέγεθος, από μονοκύτταροι οργανισμοί (πρωτόζωα) ως και σκώληκες ορατοί κάποιες φορές με το ανθρώπινο μάτι (έλμινθες). Οι ασθένειες δε που προκαλούν μπορεί να είναι από ήπιες ως και σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή. Στην παρούσα ανασκόπηση θα δώσουμε στοιχεία για τα συχνότερα τροφιμογενή παράσιτα, την επιδημιολογία τους, την κλινική εικόνα και θεραπεία των νόσων που προκαλούν, με έμφαση στα μέτρα πρόληψης και ελέγχου. Θα παρέχουμε επίσης και κάποια από τα διαθέσιμα ελληνικά επιδημιολογικά δεδομένα.

Λέξεις ευρετηρίου Παρασιτικές νόσοι, τροφιμογενής, πρωτόζωα, έλμινθες, διατροφική αλυσίδα, μέτρα πρόληψης.

Αλληλογραφία: Δ. Κατρίνης, Μ. Μερκούρη 66, 152 38 Χαλάνδρι
e-mail: dimitriskatrinis@yahoo.com

Foodborne parasitic diseases

D. Katrinis, K. Kotrokois

Section of Nutrition, NSPH, Athens, Greece

ABSTRACT Parasites are considered emerging pathogens that cause infections in humans. Parasitic foodborne diseases are generally under-recognized and underestimated because of inadequate systems for routine diagnosis and monitoring or reporting. However, numerous cases of human infection have appeared recently, even in the most developed countries. Globalization of the food supply, increased international travel, change in culinary habits, rise of the population of highly susceptible persons but also improved diagnostic tools are some factors associated with the increased incidence and diagnosis of foodborne parasites. Parasites range in size, from single-celled organisms (protozoa) to worms sometimes visible to the naked eye (helminths). The illnesses they can cause range from mild discomfort to debilitating illness and possibly death. This review will summarize information on the more common foodborne parasites including epidemiology, clinical presentation and treatment with a focus on prevention and control measures into the food chain. We will also provide epidemiological data from Greece, where available.

Key words Parasitic diseases, foodborne, protozoa, helminths, food chain, preventive measures.

Corresponding author: D. Katrinis, 66 M. Merkouri street, GR-152 38 Chalandri, Greece
e-mail: dimitriskatrinis@yahoo.com

1. Εισαγωγή

Οι τροφιμογενείς λοιμώξεις από παράσιτα αποτελούν αναδυόμενο παγκόσμιο πρόβλημα Δημόσιας Υγείας. Η πρόοδος της ιατρικής επιστήμης και η συνεχής ανάπτυξη νέων διαγνωστικών μεθόδων έχουν συμβάλλει στην αυξημένη αναγνώριση και ταυτοποίησή τους. Στο παρελθόν, ο κίνδυνος λοίμωξης από παράσιτα εθεωρείτο περιορισμένος σε εντοπισμένες γεωγραφικές περιοχές λόγω της προσαρμογής των μικροοργανισμών σε συγκεκριμένους ενδιάμεσους και τελικούς ξενιστές, και των ιδιαίτερων περιβαλλοντικών συνθηκών.^{1,2} Η ραγδαία όμως ανάπτυξη της τουριστικής βιομηχανίας, η παγκοσμιοποίηση της παραγωγής τροφής, η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών (π.χ. η μόδα του «σούσι») και του τρόπου ζωής (μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων που τρώνε σε εστιατόρια, fast food, καντίνες), έχουν παίξει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση αναδυόμενων και νεο-αναδυόμενων παρασιτικών νοσημάτων.^{2,3} Επιπρόσθετα, η αυξημένη ευπάθεια ειδικών ομάδων πληθυσμού (ηλικιωμένοι, ανοσοκατεσταλμένοι, HIV κ.ά.) στις παρασιτικές νόσους αποτελεί ιδιαίτερη παράμετρο τόσο στον τομέα της πρόληψης όσο και της θεραπευτικής πρακτικής.

Τα παράσιτα είναι οργανισμοί που διανύουν μέρος ή όλη τη ζωή τους σε άλλον οργανισμό (ξενιστή). Τελικός ξενιστής είναι ο οργανισμός εντός του οποίου λαμβάνει χώρα η έμφυλη αναπαραγωγή και φιλοξενεί τη γενετικά ώριμη μορφή του παρασίτου, ενώ διάμεσος ξενιστής είναι αυτός που φιλοξενεί τη γενετικά ανώριμη μορφή και εντός του οποίου γίνεται μονογονική αναπαραγωγή.⁴ Οι παρασιτικοί οργανισμοί είναι είτε μονοκύτταροι (πρωτόζωα) είτε πολυκύτταροι, ορατοί κάποιες φορές και με γυμνό μάτι (έλμινθες). Οι λοιμώξεις δε που προκαλούν ποικίλλουν από ασυμπτωματικές, βραχείας διάρκειας και αυτοπεριοριζόμενες, ως χρόνιες συστηματικές, απειλητικές για τη ζωή.

Αν και οι μικροβιακές τροφιμογενείς λοιμώξεις είναι συχνότερα βακτηριακής προέλευσης, οι παρασιτικές αποτελούν ένα σημαντικότατο παράγοντα αύξησης του φορτίου νοσηρότητας πα-

γκοσμίως. Στην παρούσα ανασκόπηση θα γίνει αναφορά στις παρασιτώσεις που μεταδίδονται αποκλειστικά ή και τροφιμογενώς, με ιδιαίτερη έμφαση στα μέτρα πρόληψης που αφορούν στην κατανάλωση τροφής.

2. Πρωτόζωα

2.1. *Toxoplasma gondii*

Το *Toxoplasma gondii* είναι πρωτόζωο που ανήκει στα κοκκίδια και έχει παγκόσμια κατανομή.⁴ Η τοξοπλάσμωση αποτελεί μία από τις πιο διαδεδομένες παρασιτικές λοιμώξεις και είναι η μόνη με κοπρανοστοματική μετάδοση που δεν συσχετίζεται με γαστρεντερικά συμπτώματα.^{4,5} Τελικός ξενιστής είναι η γάτα και άλλα αιλουροειδή, ενώ ο άνθρωπος και άλλα ζώα αποτελούν ενδιάμεσους ξενιστές. Λοιμογόνο στάδιο είναι οι ταχυζωίτες (οξεία λοίμωξη), οι βραδυζωίτες σε κύστεις ιστών και οι σποροζωίτες σε ωοκύστεις. Η περίοδος επώασης ποικίλλει, συνήθως δε είναι 5–25 ημέρες. Ο άνθρωπος εκτίθεται είτε με κατάποση ωρίμων ωοκυστεων από τροφές όπως ωμά λαχανικά (π.χ. μαρούλι) μολυσμένα με κόπρανα γάτας είτε με βρώση ωμού ή ατελώς ψημένου κρέατος με κύστεις που έχουν βραδυζωίτες. Σε μελέτη που έγινε στο Ohio των ΗΠΑ, βρέθηκε ότι το 48% των γατών (οικόσιτων και αδέσποτων) απέβαλλαν με τα κόπρανα τους ωοκύστεις στο περιβάλλον.² Τα κρέατα που έχουν ενοχοποιηθεί είναι κυρίως το χοιρινό, το κατσίκι, το αρνί, το ελάφι, το κοτόπουλο και διάφορα κυνήγια, λιγότερο δε το μοσχαρίσιο.^{1,2,6,7} Έχει δε αναφερθεί μετάδοση από μη παστεριωμένο κατσικίσιο γάλα, όχι όμως από αγελαδινό.^{1,2}

Σε ορολογικούς ελέγχους γενικού πληθυσμού έχει αναδειχθεί ποσοστό ανεύρεσης θετικών αντισωμάτων 40% σε ανεπτυγμένες και ως 80% σε αναπτυσσόμενες χώρες. Σε χώρες όπως η Γαλλία, όπου είναι συνήθης η κατανάλωση ατελώς ψημένου κρέατος, τα ποσοστά σε μελέτη εγκύων γυναικών έφταναν το 84% ενώ σε αντίστοιχες γυναίκες στη Νέα Υόρκη ήταν 32%.² Έχει παρατηρηθεί ότι τα ποσοστά θετικών αντισωμάτων είναι χαμηλότερα σε χορτοφάγους, οπότε

θεωρείται ότι λοίμωξη προκαλείται συχνότερα από κατάποση ιστικών κύστεων από κρέας παρά από ωκύστες που διασπείρουν οι γάτες.¹

Σε ανοσοεπαρκή άτομα η λοίμωξη από τοξόπλασμα βαίνει συνήθως χωρίς συμπτώματα και είναι καλοήθης. Σε κάποιες περιπτώσεις, εμφανίζεται σύνδρομο γενικευμένης λεμφαδενοπάθειας με πυρετό, μυαλγίες, κακουχία. Σε ανοσοκατεσταλμένους και HIV⁺ ασθενείς μπορεί να προκληθεί σοβαρή νόσος με κυριότερη επιπλοκή την τοξοπλασμική εγκεφαλίτιδα που αποβαίνει συχνά θανατηφόρος.^{2,4,8} Ιδιαίτερη σημασία έχει η διαπλακουντιακή μετάδοση από τη μητέρα στο έμβρυο, που μπορεί να προκαλέσει αυτόματα αποβολή ή την εμφάνιση συγγενούς τοξοπλάσμωσης.^{2,4}

Όσον αφορά στην αντιμετώπιση, σε οξεία νόσο σε ανοσοεπαρκείς δεν χορηγείται θεραπεία εκτός αν υπάρχει ένδειξη προσβολής ζωτικών οργάνων. Σε ανοσοκατεσταλμένους χορηγείται πάντα θεραπεία και μάλιστα σε HIV συνιστάται και θεραπεία συντήρησης μετά την ύφεση, με μικρότερες δόσεις φαρμάκων. Θεραπεία εκλογής είναι ο συνδυασμός πυριμεθαμίνης-σουλφαδιαζίνης, με συγχορήγηση λευκοβορίνης. Σε βαριές περιπτώσεις (αυξημένη ενδοκράνια πίεση, μετατόπιση μέσης γραμμής σε CT εγκεφάλου κ.ά.) χορηγείται επιπρόσθετα κορτιζόνη. Σε λοίμωξη στην κύηση χορηγείται στην έγκυο σπιραμυκίνη για να μειωθεί ο κίνδυνος εμβρυϊκής λοίμωξης. Η πυριμεθαμίνη δεν χρησιμοποιείται στο πρώτο τρίμηνο, γιατί έχει ενοχοποιηθεί για τερατογένεση. Σε περίπτωση που αποδειχθεί προσβολή του εμβρύου (με θετική PCR αμνιακού υγρού), ακολουθούνται ειδικά θεραπευτικά πρωτόκολλα.

Ιδιαίτερη σημασία για την πρόληψη έχουν το καλό πλύσιμο των χεριών (ιδίως όσων έρχονται σε επαφή με γάτες), των φρούτων και λαχανικών που θα καταναλωθούν ωμά, ενώ οι κύστες καταστρέφονται με ψήσιμο που αποφέρει εσωτερική θερμοκρασία >67 °C ή κατάψυξη σε <-12 °C. Ομάδα υψηλού κινδύνου θεωρούνται οι ανοσοκατεσταλμένοι, ενώ ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να επιδεικνύουν οι έγκυες γυναίκες.^{1,2,4,9}

2.2. *Giardia duodenalis*

Η *Giardia duodenalis* (επίσης αναφερόμενη ως *G. lamblia* ή *G. intestinalis*) είναι μαστιγοφόρο παράσιτο, με λοιμογόνο στάδιο την ώριμη ωκύστη. Τυπική μολυσματική δόση θεωρούνται οι 10–100 κύστες. Η περίοδος επώασης είναι 1–2 εβδομάδες (3–25 ημέρες). Έχει παγκόσμια κατανομή, αποτελώντας συχνό αίτιο υδατογενών επιδημιών, μεταδίδεται όμως και τροφιμογενώς.⁹ Ο άνθρωπος αποτελεί τον τελικό ξενιστή, η δε ασυμπτωματική φορεία στις ΗΠΑ εκτιμάται σε 3–7%, και οι νέες περιπτώσεις (επίπτωση) σε 2.000.000/έτος.

Η τροφιμογενής μετάδοση προκαλείται κυρίως από τη χρήση μολυσμένου ύδατος για πότισμα και κατά την προετοιμασία των τροφών. Ομάδες υψηλού κινδύνου είναι τα παιδιά <5 ετών, οι εργαζόμενοι και οι τρόφιμοι ιδρυμάτων, οι ανοσοκατεσταλμένοι, οι ομοφυλόφιλοι άντρες και οι ταξιδιώτες σε ενδημικές περιοχές (συχνό αίτιο διάρροιας των ταξιδιωτών).⁹ Σε πρόσφατη μελέτη στη Γερμανία,¹⁰ υπολογίστηκε ότι το 48% των κρουσμάτων ήταν αυτόχθονα κρούσματα και τα υπόλοιπα ταξιδιώτες μετά την επιστροφή. Τροφές με υψηλή πιθανότητα μετάδοσης είναι σαλάτες, σάντουιτς, φρούτα (μη αποφλοιωμένα), οστρακοειδή και ο σολομός.^{1,2,10,11} Σε μια επιδημιολογική διερεύνηση επιδημίας διάρροιας σε Βρετανούς τουρίστες που διέμειναν σε ελληνικό ξενοδοχείο, η *G. duodenalis* αναδείχθηκε ως αιτία σε 58 από τις 70 επιβεβαιωμένες εργαστηριακά περιπτώσεις.¹²

Η κλινική εικόνα ποικίλλει από ασυμπτωματικές περιπτώσεις ως και εικόνα γαστρεντερίτιδας με διάρροιας, κοιλιακά άλγη, εμέτους και σε κάποιες περιπτώσεις χρονιότητα με σοβαρό κίνδυνο αφυδάτωσης. Θεραπεία εκλογής είναι η μετρονιδαζόλη, εναλλακτικά η τινιδαζόλη.

Η πρόληψη επιτυγχάνεται με το καλό πλύσιμο των χεριών πριν και μετά από χειρισμό τροφών, μετά από τη χρήση τουαλέτας και πριν το φαγητό. Απαιτείται καλό ψήσιμο των κρεάτων, η κατανάλωση μόνο παστεριωμένου γάλατος και χυμών, το καλό ξεφλούδισμα των φρούτων, το πλύσιμο των λαχανικών και η προσεκτική κατα-

νάλωση ωμών οστρακοειδών. Το παράσιτο είναι ευαίσθητο στο καλό ψήσιμο και την παρατεταμένη κατάψυξη.^{4,9}

2.3. Αμοιβάδες του εντέρου

Από τις εντερικές αμοιβάδες, σημαντικότερη είναι η *Entamoeba histolytica*, ενώ η *E. dispar*, η οποία μοιάζει εξαιρετικά με την *E. histolytica*, δεν είναι παθογόνος για τον άνθρωπο. Η *E. histolytica* αποτελεί σημαντικό αίτιο διαρροϊκού συνδρόμου κυρίως σε τροπικές και υποτροπικές χώρες.² Οι φορείς παγκοσμίως υπολογίζονται σε 500.000.000, οι δε νέες περιπτώσεις σε 50.000.000/ετησίως και οι θάνατοι σε 100.000/ετησίως.^{2,5} Σημαντικότερος τρόπος μετάδοσης θεωρείται η πόση μολυσμένου νερού. Η τροφιμογενής μετάδοση συσχετίζεται κυρίως με χειρισμούς τροφίμων από μολυσματικούς φορείς ή τη χρήση νερού κατά το πλύσιμο και την ετοιμασία των τροφών.² Μολυσματικό στάδιο είναι η ώριμη ωοκύστη και η περίοδος επώασης κυμαίνεται από 2 ημέρες ως 4 εβδομάδες.^{4,5}

Η κλινική εικόνα ποικίλλει από ασυμπτωματική λοίμωξη μέχρι και κολίτιδα με αιμορραγικές διάρροιες, κοιλιακό άλγος, πυρετό και εξωεντερικές εκδηλώσεις με σημαντικότερη τα ηπατικά αποστήματα. Η θεραπεία γίνεται με αμοιβαδοκτόνα ιστών (μετρονιδαζόλη, τινιδαζόλη) και του αυλού (παραμομυκίνη). Η πρόληψη συμπεριλαμβάνει την τήρηση κανόνων υγιεινής κατά την προετοιμασία των τροφών (ιδίως φρούτων-λαχανικών). Οι κύστες καταστρέφονται στην ξηρασία και σε θερμοκρασίες >50 °C. Σε ενδημικές περιοχές συστήνεται στους ταξιδιώτες ο βρασμός του μη εμφιαλωμένου νερού.^{4,5}

2.4. *Cryptosporidium parvum*

Το *Cryptosporidium parvum* ανήκει στα κοκκίδια και έχει παγκόσμια κατανομή. Λοιμογόνο στάδιο είναι η ώριμη ωοκύστη και η περίοδος επώασης κυμαίνεται από 2 ως 10 ημέρες.^{9,11,13} Έχουν αναφερθεί κυρίως υδατογενείς επιδημίες κρυπτοσποριδίασης με πιο εντυπωσιακή αυτή του Wisconsin των ΗΠΑ το 1993 με 403.000 κρούσματα.⁹ Τροφιμογενείς επιδημίες έχουν αποδο-

θεί σε μη παστεριωμένο γάλα, σαλάτες, πράσινα κρεμμύδια, χυμό μήλου, σπανάκι και οστρακοειδή.^{1,2,13,14} Δυνητικά, μπορεί να μεταδοθεί από οποιοδήποτε τρόφιμο που έχει έρθει σε επαφή με μολυσμένο νερό ή από χειρισμό τροφίμων από νοσούντα.⁹ Σε μελέτες σε πληθυσμούς από την Ασία και την Αφρική βρέθηκαν αντισώματα θετικά σε ποσοστό 30–60%, εύρημα που αναδεικνύει το γεγονός ότι η νόσος υποεκτιμάται και υποδιαγιγνώσκεται.¹⁴

Κλινικά, προκαλεί αυτοπεριοριζόμενο διαρροϊκό σύνδρομο διάρκειας 1–2 εβδομάδων σε ανοσοεπαρκείς. Σε ανοσοκατεσταλμένους, HIV⁺, βρέφη και ηλικιωμένους η διάρκεια και βαρύτητα της νόσου είναι μεγαλύτερη, οδηγώντας μέχρι και στον θάνατο από βαριά αφυδάτωση.¹¹

Η θεραπεία είναι υποστηρικτική καθώς δεν υπάρχει αποτελεσματική αντιπαρασιτική αγωγή. Έχει δοκιμαστεί σε σοβαρές περιπτώσεις η παραμομυκίνη. Η πρόληψη περιλαμβάνει μέτρα ατομικής υγιεινής και πολύ καλό πλύσιμο των τροφίμων που θα καταναλωθούν ωμά. Οι ωοκύστες είναι ιδιαίτερα ανθεκτικές στο νερό και τη χλωρίωση.^{4,13}

2.5. *Cyclospora cayetanensis*

Η *Cyclospora cayetanensis* ανήκει στα κοκκίδια και αναγνωρίστηκε σχετικά πρόσφατα (1994). Λοιμογόνο στάδιο είναι η ώριμη ωοκύστη και ο άνθρωπος είναι ο μόνος γνωστός ξενιστής. Τα περισσότερα κρούσματα έχουν εμφανισθεί στην Αμερική και στην Ασία, ενώ ο χρόνος επώασης είναι περίπου 7 ημέρες.^{2,4,15}

Το νερό και τα νωπά προϊόντα έχουν ενοχοποιηθεί ως πηγές μόλυνσης. Οι επιδημίες που έχουν αναφερθεί στις ΗΠΑ και τον Καναδά έχουν αποδοθεί σε τροφές όπως μούρα, βασιλικός, μαρούλι, σαλάτες ενώ στην πλειοψηφία των περιπτώσεων τα προϊόντα αυτά είχαν εισαχθεί από τη Γουατεμάλα και άλλες χώρες της κεντρικής και νότιας Αμερικής.^{1,4,15,16} Το 2009 αναφέρθηκε επιδημία στη Στοκχόλμη με αίτιο μπιζέλια που είχαν εισαχθεί από τη Γουατεμάλα.¹⁷

Η *Cyclospora cayetanensis* προκαλεί διαρροϊκό σύνδρομο με πυρετό, εμέτους, μυαλγίες και ση-

μαντική απώλεια βάρους. Τα συμπτώματα είναι βαρύτερα σε ανοσοκατεσταλμένους, προσβάλλονται όμως και ανοσοεπαρκείς.^{4,15} Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί επιπλοκές όπως σ. *Guillen Barré* και σ. *Reiter*.^{2,15}

Η θεραπεία εκλογής είναι η τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη (TMP-SMX) σε δοσολογία 800/160 mg×2×7–10 ημέρες.^{4,15} Η πρόληψη περιλαμβάνει το καλό πλύσιμο φρούτων και λαχανικών και την τήρηση μέτρων ατομικής υγιεινής πριν και μετά τον χειρισμό τροφίμων.^{9,15}

2.6. *Isospora belli*

Η *Isospora belli* αποτελεί λιγότερο συχνό παθογόνο σε σχέση με άλλα κοκκίδια. Είναι ωστόσο ενδημική σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες προσβάλλοντας κυρίως HIV⁺ και ανοσοκατεσταλμένους.^{5,18} Ο άνθρωπος είναι ο μόνος γνωστός ξενιστής ενώ λοιμογόνο στάδιο είναι η ώριμη ωοκύστη. Σε μελέτες δειγμάτων κοπράνων HIV⁺ ασθενών στις ΗΠΑ το ποσοστό ανεύρεσης της ήταν 0,2%, ενώ σε αντίστοιχους ασθενείς στην Αϊτή 15%, πιθανότατα λόγω της ευρείας χρήσης της TMP-SMX ως χημειοπροφύλαξη στους Αμερικανούς HIV.⁺¹⁸

Σε ανοσοεπαρκή άτομα η λοίμωξη είναι ασυμπτωματική ή εμφανίζεται ως ήπιο αυτοπεριοριζόμενο διαρροϊκό σύνδρομο. Σε ανοσοκατεσταλμένους και HIV⁺ η κλινική εικόνα μπορεί να είναι βαριά, με χρόνια διαρροϊκό σύνδρομο και σοβαρή αφυδάτωση.^{4,5,18} Η θεραπεία εκλογής είναι η TMP-SMX σε δοσολογία 800/160 mg×2×7–10 ημέρες (σε AIDS έως 4 εβδομάδες) και η πρόληψη περιλαμβάνει την αποφυγή δυνητικά μολυσμένων με κοπρανώδη υλικά τροφίμων.^{4,18}

2.7. Μικροσπορίδια

Είναι σπορογόνα, υποχρεωτικά ενδοκυττάρια παράσιτα. Κυριότεροι εκπρόσωποι είναι το *Encephalitozoon*, *Enterocytozoon*, *Pleistophora* κ.ά.^{2,4} Λοιμογόνος μορφή είναι οι σπόροι και έχουν συσχετισθεί με προσβολή κυρίως HIV⁺ και μεταμοσχευμένων. Κυρίως μεταδίδονται τροφιμογενώς, αλλά έχει αναφερθεί και υδατογενής οδός μετάδοσης. Σε μία τροφιμογενή επιδημία

από *Enterocytozoon bienneusi* σε διαμένοντες σε ξενοδοχείο στη Στοκχόλμη το 2009, ενοχοποιήθηκαν σαλάτες και σάντουιτς που περιείχαν αγγούρι.¹⁹

Η κλινική εικόνα ποικίλλει από διαρροϊκό σύνδρομο μέχρι και προσβολή ήπατος-χοληφόρων. Θεραπευτικά έχει χρησιμοποιηθεί η αλβενδαζόλη, με αμφίβολα αποτελέσματα.^{4,5}

2.8. *Blastocystis hominis*

Η *Blastocystis hominis* είναι παράσιτο με παγκόσμια κατανομή και μεταδίδεται με την κοπρανοστοματική οδό, τροφιμογενώς δε από επιμόλυνση νωπών προϊόντων.^{4,5} Σε διάφορες μελέτες το 10–20% του πληθυσμού στις ανεπτυγμένες και μέχρι 60% στις αναπτυσσόμενες χώρες έχει βρεθεί αποικισμένο από το παράσιτο, αλλά η συχνότητα νόσησης είναι σημαντικά χαμηλότερη. Από κάποιους ερευνητές θεωρείται παθογόνο μόνο κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες.⁵

Κλινικά προκαλεί ήπιο διαρροϊκό σύνδρομο και ενδεχομένως κνησμό στην περιπρωκτική χώρα. Έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου.^{4,5} Θεραπευτικά, όταν απαιτείται, χορηγείται μετρονιδαζόλη, σε δοσολογία 1,5 g×1×10 ημέρες ή 750 mg×3×10 ημέρες.

Η πρόληψη περιλαμβάνει το καλό πλύσιμο και ξεφλούδισμα φρούτων και λαχανικών.^{4,5}

2.9. *Balantidium coli*

Είναι παράσιτο με υποδόχο τον χοίρο και λοιμογόνο στάδιο για τον άνθρωπο την κύστη.⁵ Η μετάδοση μπορεί να γίνει τροφιμογενώς σε σχέση με επιμόλυνση τροφών από κόπρανα χοίρου (π.χ. λαχανικά που έχουν έρθει σε επαφή με μολυσμένο νερό λόγω παρουσίας χοιροτροφείου στην περιοχή).

Κλινικά, εμφανίζεται σύνδρομο οξείας δυσεντερίας με βλεννοαιματηρές κενώσεις ή χρονία υποτροπιάζουσα διάρροια. Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι ασυμπτωματικές. Θεραπεία εκλογής είναι η τετρακυκλίνη, εναλλακτικά η μετρονιδαζόλη. Τα μέτρα πρόληψης περιλαμβάνουν

νουν την προστασία υδραγωγείων και υδάτινων συλλογών από κόπρانا χοίρων, το προσεκτικό πλύσιμο των νωπών προϊόντων (φρούτων-λαχανικών) και μέτρα ατομικής υγιεινής.⁵

2.10. *Sarcocystis spp*

Ενδοκυττάρια παράσιτα που στον άνθρωπο ενοχοποιούνται για την εμφάνιση συνδρόμου εντερίτιδας και μυοσίτιδας λόγω ανάπτυξης ενδοκυττάρων κύστεων.²⁰ Λιγότερα από 100 επιβεβαιωμένα περιστατικά έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία, ενώ πρόσφατα αναφέρθηκε επιδημία με 32 περιστατικά οξείας μυϊκής σαρκοκύτωσης σε τουρίστες που επισκέφτηκαν το νησί Tioman της Μαλαισίας το καλοκαίρι του 2011.²¹

Η τροφιμογενής μετάδοση γίνεται με κατανάλωση ατελώς ψημένου βόειου ή χοιρινού κρέατος που περιέχει ώριμες ωοκύστες. Η κλινική εικόνα (στην εντερική μορφή) ποικίλλει ανάλογα με την ποσότητα της ληφθείσας τροφής και τον βαθμό ψησίματος, συνήθως όμως είναι αυτοπεριοριζόμενο διαρροϊκό σύνδρομο. Στο σύνδρομο μυοσίτιδας μπορεί να εμφανιστεί υψηλός πυρετός, αγγειίτιδα, βρογχόσπασμος, γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια. Δεν υπάρχει αιτιολογική θεραπεία. Η πρόληψη γίνεται με το καλό ψήσιμο (>60 °C για 20 min) ή την κατάψυξη του κρέατος (<-20 °C) για 48 ώρες.²⁰

2.11. *Trypanosoma cruzi*

Αίτιο της νόσου Chagas (αμερικανική τρυπανοσωμίαση) που μεταδίδεται από τσίμπημα κοριών. Πρόσφατα αναφέρθηκαν τροφιμογενείς επιδημίες σε Βραζιλία και Βενεζουέλα που αποδόθηκαν σε κατανάλωση χυμού φρούτων επιμολυσμένων με κόπρانا κοριών.¹

3. Έλμινθες

3.1. Κεστώδεις (ταινίες)

3.1.1. *Taenia saginata*. Έχει κοσμοπολίτικη κατανομή. Οι περιοχές με την υψηλότερη επίπτωση είναι η Κεντρική Ασία, η Μέση Ανατολή και η Αφρική.²² Η εντερική ταινίαση προκαλείται από τον ενήλικο σκώληκα. Τα προνυμφικά στάδια

δεν προκαλούν νόσο στον άνθρωπο. Λοιμογόνο στάδιο είναι οι κυστίκερκοι σε μυς βοοειδών. Η μόλυνση γίνεται με κατανάλωση ωμού ή ατελώς ψημένου βοοειδούς κρέατος που περιέχει κυστίκερκους. Ο άνθρωπος είναι ο τελικός ξενιστής και η περίοδος επώασης είναι 10–12 εβδομάδες.²² Πιθανολογείται ότι τα επιφανειακά ύδατα και ρέματα είναι σε μεγάλο βαθμό μολυσμένα με ωά της *T. saginata* και ευθύνονται για τη διατήρηση της νόσου στην Ευρώπη.²³ Στη ΝΑ Ασία έχει περιγραφεί τα τελευταία έτη ένα νέο είδος (*Asian species*) που προσομοιάζει με την *T. saginata* αλλά μεταδίδεται από χοιρινό κρέας.²²

Κλινικά, η εντερική λοίμωξη έχει συνήθως ήπιες εκδηλώσεις. Επίσης, προκαλείται κοιλιακό άλγος, διάρροια ή δυσκοιλιότητα, ανορεξία, περιπρωκτικός κνησμός και πολύ σπάνια κυστικέρκωση (για την οποία ενοχοποιείται σχεδόν αποκλειστικά η *T. solium*).²² Τα συμπτώματα μπορεί να παραμένουν για έτη, αν δεν δοθεί θεραπεία.

Η θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση πραζικουαντέλης ή νικλοζαμίδης. Η πρόληψη επιτυγχάνεται με το καλό ψήσιμο του βόειου κρέατος (οι κυστίκερκοι καταστρέφονται στους 45 °C).^{4,22}

3.1.2. *Taenia solium*. Και αυτή κεστώδης με κοσμοπολίτικη κατανομή, ενδημική στη Κεντρική και στη Νότια Αμερική, Ινδία, Κίνα, Φιλιππίνες, Αφρική, Ν.Α. Ασία και κάποιες περιοχές της Ευρώπης. Στις ΗΠΑ, καταγράφονται 1000 νέες περιπτώσεις/έτος, σχεδόν αποκλειστικά εισαγόμενες. Το λοιμογόνο στάδιο αποτελούν οι κυστίκερκοι σε μυς χοιρινού με περίοδο επώασης 5–12 εβδομάδες. Η κυστικέρκωση προκαλείται από κατάποση ωαρίων από νερό ή λαχανικά, από αυτομόλυνση σε κακές συνθήκες υγιεινής και από άνοδο προγλωττίδων από το στομάχι (αντιπερισταλτισμός). Ετησίως, οι θάνατοι από κυστικέρκωση παγκοσμίως υπολογίζονται σε 50.000.²²

Κλινικά, η εντερική ταινίαση προκαλεί ελάχιστα συμπτώματα. Σε κυστικέρκωση, αναπτύσσονται κύστες στο υποδόριο και τους μυς, οφθαλμούς, καρδιά και το ΚΝΣ (σε 60–90%) οπότε και έχουμε τη νευροκυστικέρκωση. Εργαστηριακά, μπο-

ρεί να παρατηρηθεί ηωσινοφιλία. Η νευροκυστική κέρκωση που αποτελεί και τη σοβαρότερη μορφή, εμφανίζεται με επιληπτικές κρίσεις, αύξηση ενδοκράνιας πίεσης, ψυχωσικές εκδηλώσεις και νευρολογική σημειολογία που προσομοιάζει με ΑΕΕ. Έχει υψηλή θνητότητα.²²

Θεραπευτικά, χορηγείται πραζικουαντέλη ή/και αλβενδαζόλη ενώ επιβάλλεται και η χορήγηση κορτικοειδών γιατί η έναρξη της θεραπείας συνδυάζεται με επιδείνωση από το ΚΝΣ. Η πρόληψη συντελείται με την κατάψυξη (<-5 °C για 4 ημέρες) ή το καλό ψήσιμο του χοιρινού κρέατος. Σε ενδημικές χώρες συστήνεται βράσιμο του νερού, καλό καθαρισμό και πλύσιμο φρούτων και λαχανικών και τήρηση των μέτρων ατομικής υγιεινής.^{9,22}

3.1.3. *Άλλες ταινίες*. Οι *T. multiceps* και *T. serocalis* που προκαλούν την κοινουρίαση σε πρόβατα, έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση (σπάνια) της νόσου και σε ανθρώπους. Έχουν περιγραφεί 100 περιπτώσεις κυρίως στην τροπική Αφρική, από παρουσία ωών σε νωπά φρούτα-λαχανικά.²² Σε κάποια περιστατικά υπήρχε και εμπλοκή του ΚΝΣ.

3.1.4. *Hymenolepis spp.* Για την *Hymenolepis nana* ο άνθρωπος αποτελεί τον κύριο ξενιστή και μολύνεται καταπίνοντας εμβρυοφόρα ωάρια σε νερό ή νωπές τροφές. Στη *Hymenolepis diminuta* λοιμογόνο στάδιο είναι τα κυστικερκοειδή. Ενδημούν σε τροπικές και υποτροπικές χώρες.

Κλινικά, εμφανίζεται κοιλιακό άλγος, διάρροια και ανορεξία. Θεραπευτικά, χορηγείται πραζικουαντέλη και η πρόληψη περιλαμβάνει τη βελτίωση της ατομικής υγιεινής, το καλό πλύσιμο και μαγείρεμα των τροφών.⁴

3.1.5. *Βοθριοκέφαλος ο πλατύς*. Από τους μεγαλύτερους κεστώδεις, ο *Diphyllobothrium latum* μεταδίδεται από πρόσληψη πληροκερκοειδών σε ωμά ή μη καλά ψημένα ψάρια. Άλλο σημαντικό είδος είναι ο *Diphyllobothrium nihonkaiense*. Υπολογίζεται ότι 20.000.000 άνθρωποι παγκοσμίως είναι προσβεβλημένοι από τη νόσο. Εκτός από τον άνθρωπο, άλλοι τελικοί ξενιστές είναι σαρκοβόρα πουλιά και διάφορα θηλαστικά, ενώ

ενδιάμεσοι ξενιστές είναι κυρίως ψάρια του γλυκού νερού (πέρκα, σολομός, λούτσος, κωβιός). Έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις μετάδοσης από θαλασσινά ψάρια. Η περίοδος επώασης είναι 15–45 ημέρες και χώρες με αυξημένη επίπτωση θεωρούνται η Φινλανδία, οι Βαλτικές, η Γαλλία, η Ρουμανία, η Ελβετία, η Γερμανία, η Ιαπωνία, η Ν. Κορέα και η Βραζιλία.^{4,24}

Κλινικά, μπορεί να εμφανιστεί δυσκοιλιότητα ή διάρροια, και σε περίπτωση μεγάλων σκωλήκων εντερική απόφραξη. Λόγω της απορρόφησης της Β12 από τον σκώληκα, σε χρόνιες περιπτώσεις παρουσιάζεται μεγαλοβλαστική αναιμία.

Θεραπευτικά, χορηγείται πραζικουαντέλη ή νικλοζαμίδη και βιταμίνη Β12. Έχει αναφερθεί και η χορήγηση γαστρογραφίνης ως αποτελεσματικής για τη θανάτωση μεγάλων σκωλήκων.²⁴ Απαιτείται μεγάλη προσοχή στην κατανάλωση ωμού ή μη καλά ψημένου ψαριού (σούσι κ.λπ.). Η κατάψυξη σε -18 °C για 2 ημέρες φαίνεται να είναι αποτελεσματική. Επίσης το ψήσιμο σε >56 °C για 5 min. Η κάπνιση δεν φαίνεται να σκοτώνει τα πληροκερκοειδή.^{4,24}

3.1.6. *Echinococcus granulosus*. Ταινία με παγκόσμια κατανομή και τελικό ξενιστή τον σκύλο και άλλα κυνοειδή. Ο άνθρωπος είναι τυχαίος διάμεσος ξενιστής. Το προνυμφικό στάδιο προκαλεί την κυστική εχينوκοκκίαση, με κλασικό κύκλο το σκύλος πρόβατο (ο σκύλος καταναλώνει εχينوκοκκίοντα σπλάγχνα προβάτου, αποβάλλει εμβρυοφόρα ωάρια με τα κόπρανα και αυτά είναι το λοιμογόνο στάδιο για τον άνθρωπο, που μολύνεται είτε με άμεση επαφή με σκύλο είτε με κατανάλωση επιμολυσμένων τροφών, κυρίως λαχανικών). Περιοχές με αυξημένη επίπτωση είναι η Κ. και Ν. Αμερική, η ΝΑ Ευρώπη, οι χώρες της πρώην ΕΣΣΔ, η Μ. Ανατολή και η Β. Αφρική. Στην Ελλάδα καταγράφονται 13 νέες περιπτώσεις/100.000 κατοίκους ετησίως.²⁵

Κλινικά, μήνες ή χρόνια μετά τη μόλυνση, μπορεί να εμφανιστούν υδατίδες κύστες (με θυγατρικές εντός τους) στο ήπαρ και στον πνεύμονα, σπανιότερα δε σε άλλα όργανα (μυς, οστά, εγκέφαλο, νεφρούς, οφθαλμούς) ενώ δευτερογενώς

(από ρήξη) σε περιτόναιο, υπεζωκότα, περικάρδιο. Η λοίμωξη βαίνει συνήθως ασυμπτωματική και ανευρίσκεται ως τυχαίο εύρημα ή δίνει συμπτώματα από πίεση ή ρήξη (βήχας, επιληπτική κρίση, αναφυλακτική αντίδραση). Θάνατος επέρχεται σπάνια, κυρίως από αναφυλακτικό shock ή από επιπωματισμό σε περικαρδιακή εντόπιση.

Θεραπευτικές επιλογές είναι η χειρουργική αφαίρεση των κύστεων, η τεχνική PAIR (Puncture, Aspiration, Injection, Reaspiration), όπου γίνεται έγχυση υπέρτονου διαλύματος NaCl ή αλκοόλης, και η φαρμακευτική θεραπεία με αλβενδαζόλη ή μεβενδαζόλη. Η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να δοθεί σε χρόνια θεραπεία, ειδικά πολλαπλών κύστεων, ή επικουρικά στη χειρουργική θεραπεία. Η πρόληψη επιτυγχάνεται με το καλό πλύσιμο των λαχανικών και την τήρηση κανόνων υγιεινής στα σφαγεία (καταστροφή εχينوκοκκίωντων σπλάγχχνων).^{4,25}

3.1.7. *Echinococcus multilocularis*. Το προνυμφικό στάδιο προκαλεί διεισδυτική και καταστροφική νόσο των ιστών. Τελικοί ξενιστές είναι αλεπούδες, σκύλοι και άλλα σαρκοβόρα ενώ κυριότεροι διάμεσοι ξενιστές είναι διάφορα τρωκτικά. Λοιμογόνο στάδιο είναι τα ωάρια από τα κόπρανα των τελικών ξενιστών τα οποία και είναι ιδιαίτερα ανθεκτικά στο περιβάλλον. Η περίοδος επώασης είναι μακροχρόνια. Περιοχές με αυξημένη επίπτωση είναι ο Καναδάς, η Αλάσκα, οι χώρες της πρώην ΕΣΣΔ, το Ιράν, η Κίνα, η Ιαπωνία, η Τουρκία και η Κεντρική Ευρώπη.²⁶

Κλινικά, προκαλείται πολύχρωρη κύστη, συνήθως στο ήπαρ, που συμπεριφέρεται ως κακοήθης όγκος. Άλλες εντοπίσεις περιλαμβάνουν τους πνεύμονες, οστά, εγκέφαλο. Μη θεραπευόμενη, έχει υψηλή θνητότητα (πενταετής επιβίωση <40%). Συνήθεις επιπλοκές είναι η απόφραξη των χοληφόρων, η χολική κίρρωση και η πυλαία υπέρταση. Οι εξωηπατικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν επιπλοκές από καρδιά, εγκέφαλο ή πνεύμονες. Ηωσινοφιλία συνυπάρχει σε ποσοστό <10%.

Θεραπευτικά, χορηγούνται μεβενδαζόλη ή αλβενδαζόλη σε μεγάλες δόσεις. Έχει χρησιμο-

ποιηθεί επίσης η αμφοτερικίνη Β. Σε εμφάνιση πυλαίας υπέρτασης χορηγείται ανάλογη αγωγή (προπρανολόλη κ.ά.). Χειρουργική επέμβαση συνιστάται σε περιορισμένες εντοπίσεις στον αριστερό λοβό του ήπατος. Η πρόληψη περιλαμβάνει το καλό πλύσιμο φρούτων-λαχανικών.^{4,26}

3.1.8. *Spirometra spp.* Προκαλεί τη σπαργάνωση από μεταναστεύουσες προνύμφες μετά από κατανάλωση νερού ή γεύματος με βατράχια και είδη φιδιών. Περιστατικά έχουν περιγραφεί κυρίως στη ΝΑ Ασία. Κλινικά εμφανίζεται προσβολή οφθαλμών, του υποδορίου ή του ΚΝΣ.^{1,4}

3.2. *Νηματέλμινθες*

3.2.1. *Trichinella spiralis*. Νηματώδης με λοιμογόνο στάδιο τις εγκυστωμένες προνύμφες σε μυς χοιρινού κρέατος ή διαφόρων κυνηγιών. Αυξημένη επίπτωση εμφανίζεται σε εύκρατες χώρες με υψηλή κατανάλωση χοιρινού. Στην Ελλάδα έχουν περιγραφεί σποραδικές περιπτώσεις ή μικρές επιδημίες, με πιο πρόσφατη το 2010, όπου τα δύο μέλη μιας οικογένειας (μητέρα-γιος) στον Βόλο προσβλήθηκαν καταναλώνοντας ωμά χοιρινά λουκάνικα (ο πατέρας τα κατανάλωσε ψημένα και δεν προσβλήθηκε).

Κλινικά, 1–2 ημέρες μετά την κατανάλωση, εμφανίζονται συμπτώματα από το γαστρεντερικό (έμετοι, διάρροιες, κοιλιακό άλγος) και 2–8 εβδομάδες μετά εκδηλώνεται η σοβαρή μορφή της νόσου που οφείλεται στην εγκύστωση προνυμφών σε γραμμωτούς μυς ή και τον καρδιακό. Μπορεί να εκδηλωθεί με υπερθερμία (>41 °C), μυαλγίες, περιοφθαλμικό οίδημα, και ενδεχομένως μυοκαρδίτιδα, εγκεφαλίτιδα, πνευμονική εμβολή, τοξικό οίδημα ή καταπληξία. Εργαστηριακά, υπάρχει εκσεσημασμένη ηωσινοφιλία. Χωρίς θεραπεία, η θνητότητα είναι υψηλή.

Θεραπευτικά, χορηγείται μεβενδαζόλη ή θειαβενδαζόλη. Σε επιπλοκές από το ΚΝΣ ή το μυοκάρδιο, συγχρηγοούνται κορτικοειδή. Η πρόληψη επιτυγχάνεται με τον κτηνιατρικό έλεγχο του χοιρινού κρέατος. Το καλό ψήσιμο (>58 °C για 3 min) ή η κατάψυξη σκοτώνουν τις προνύμφες.^{4,9,27,28}

3.2.2. *Ascaris lubricoides*. Νηματώδης με παγκόσμια κατανομή και υψηλή επίπτωση (1 δις παγκοσμίως, 4 εκατ. στις ΗΠΑ) ιδίως στις τροπικές χώρες.²⁹ Λοιμογόνο στάδιο είναι τα εμβρυοφόρα ωάρια με προνύμφη 2ου σταδίου. Η μόλυνση γίνεται με κατάποση ωαρίων από το χώμα ή από νωπά προϊόντα.

Κλινικά, στο πρώτο στάδιο (μετανάστευση διαμέσου των πνευμόνων) μπορεί να εμφανιστεί το *σ. Löffler* (πυρετός, βήχας, δύσπνοια, βρογχόσπασμος, αιμόπτυση και ενδεχομένως αναφυλακτική αντίδραση). Από το γαστρεντερικό, συνήθως τα συμπτώματα είναι ήπια και σπάνια προκαλείται εικόνα απόφραξης εντέρου (σε παιδιά), σκωληκοειδίτιδας, απόφραξης χοληφόρων και περιτονίτιδας.

Η θεραπεία εκλογής είναι η μεβενδαζόλη. Η πρόληψη γίνεται με την τήρηση των μέτρων ατομικής υγιεινής, την υγιεινή διάθεση των ανθρώπινων αποχωρημάτων και το καλό πλύσιμο των φρούτων και λαχανικών που καταναλώνονται ωμά.^{4,29}

3.2.3. *Enterobius vermicularis* (οξύουρος). Από τους πλέον συνήθεις νηματώδεις, με κοσμοπολίτικη κατανομή. Προκαλεί την οξουρίαση, κυρίως σε παιδιά. Στις ΗΠΑ υπολογίζονται 42 εκατ. περιπτώσεις. Ο άνθρωπος προσβάλλεται με κατάποση εμβρυοφόρων ωαρίων, συνήθως με αυτομόλυνση (κνησμός περιπρωκτικής χώρας-δάκτυλο-στόμα-κατάποση). Αναφέρεται και τροφιογενής μετάδοση αν γίνει επιμόλυνση νωπών τροφών.^{4,29}

Κλινικά, εμφανίζεται κνησμός περιπρωκτικά, ανορεξία, αϋπνία και νυκτερινή ενούρηση. Θεραπεία εκλογής είναι η μεβενδαζόλη, ενώ η πρόληψη επιτυγχάνεται με την τήρηση μέτρων υγιεινής και το καλό πλύσιμο των νωπών τροφών. Αν προσβληθεί κάποιο μέλος της οικογένειας, χρειάζεται προσοχή για την αποφυγή ενδοοικογενειακής μετάδοσης με καλό πλύσιμο ρούχων, σεντονιών κ.λπ., και προσεκτικό χειρισμό των τροφών που καταναλώνονται ωμές.^{4,29}

3.2.4. *Trichuris trichiura*. Και αυτός νηματώδης με κοσμοπολίτικη κατανομή (2,2 εκατ. περιπτώσεις

στις ΗΠΑ, 800 εκατ. παγκοσμίως). Ο άνθρωπος μολύνεται με κατάποση εμβρυοφόρων ωαρίων, συχνά από επιμολυσμένα τρόφιμα ή ποτά. Κυρίως προσβάλλονται παιδιά.

Κλινικά, εμφανίζεται ερεθισμός του τυφλού εντέρου με κοιλιακό άλγος και αιματηρές διάρροιες, ελαφρά αναιμία και ανορεξία. Μπορεί να παρατηρηθεί πληκτροδακτυλία, ενώ χαρακτηριστική είναι η ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα.²⁹

Θεραπεία εκλογής είναι η μεβενδαζόλη ή η αλβενδαζόλη. Η πρόληψη επιτυγχάνεται με την τήρηση των μέτρων ατομικής υγιεινής και το καλό πλύσιμο των ωμών τροφών.^{4,29}

3.2.5. *Toxocara spp.* Νηματώδης έλμινθα του σκύλου (*T. canis*) και της γάτας (*T. cati*) που προκαλεί στον άνθρωπο νόσο (τοξοκάρωση) με κατάποση εμβρυοφόρων ωαρίων με προνύμφες 2ου σταδίου. Έχει παγκόσμια κατανομή, με υψηλή επίπτωση ιδίως σε αγροτικές περιοχές της Βραζιλίας, ενώ σε μελέτη σε περιοχές γύρω από την Αθήνα, το ποσοστό θετικών αντισωμάτων βρέθηκε στο 2,9%.⁴

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν το σύνδρομο VLM (σύνδρομο μεταναστευουσών διά των σπλάγχων προνυμφών) που εμφανίζεται με πυρετό, ηπατοσπληνομεγαλία, μυοκαρδίτιδα, εξάνθημα και δύσπνοια και το OLM (σύνδρομο μεταναστευουσών διά των οφθαλμών προνυμφών) με ετερόπλευρη συνήθως βλάβη της όρασης, στραβισμό, ενδοφθαλμίτιδα και δημιουργία κοκκιωμάτων στον αμφιβληστροειδή. Και τα δύο σύνδρομα εμφανίζονται κυρίως σε παιδιά ή εφήβους. Τα τελευταία έτη έχει περιγραφεί και η CT (κρυψιγενής τοξοκάρωση) με κοιλιακό άλγος, βήχα και κεφαλαλγία. Υπάρχει σχεδόν πάντα ηωσινοφιλία.³⁰

Θεραπευτικές επιλογές είναι η διαιθυλκαρβαμαζίνη, η θειαβενδαζόλη, η μεβενδαζόλη και επιβοθητικά, κορτικοειδή. Η πρόληψη περιλαμβάνει μέτρα ατομικής υγιεινής, πλύσιμο λαχανικών και μέτρα για αποπαρασιτισμό των σκύλων και γατών. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στο

χώμα παιδικών χαρών που περιέχουν περιττώματα ζώων.

3.2.6. *Angiostrongylus spp.* Νηματώδης με παρουσία σε περιοχές της ΝΑ Ασίας, της Καραϊβικής και των ακτών του Ειρηνικού. Τα δύο παθογόνα για τον άνθρωπο είδη είναι ο *A. cantonensis* και ο *A. costaricanensis*. Τελικοί ξενιστές είναι είδη τρωκτικών, ενώ ο άνθρωπος μολύνεται με κατανάλωση διάμεσων ξενιστών όπως σαλιγκάρια, καβούρια, γαρίδες, καραβίδες και βάτραχοι ή από μη καλά πλυμένα λαχανικά που περιέχουν προνύμφες. Η περίοδος επώασης είναι 7–30 ημέρες.^{1,2,4}

Ο *A. cantonensis* προκαλεί ηωσινοφιλική μηνιγγίτιδα με σημαντική θνητότητα, ενώ ο *A. costaricanensis* εντερική νόσο. Θεραπευτικά, δίνεται υποστηρικτική αγωγή σε μηνιγγίτιδα, ενώ έχει δοκιμαστεί η χορήγηση μεβενδαζόλης ή αλβενδαζόλης και κορτικοειδών. Η πρόληψη επιτυγχάνεται με το καλό πλύσιμο των νωπών τροφών και το καλό μαγείρεμα ή την κατάψυξη των διαμέσων ξενιστών (καβούρια κ.ά.).^{1,2,4}

3.2.7. *Gnathostoma spp.* Νηματώδης που ενδημεί σε περιοχές της Ασίας και Ιαπωνίας, ενώ έχουν περιγραφεί περιστατικά και σε Περού, Εκουαδόρ, Μεξικό. Ο άνθρωπος μολύνεται με κατανάλωση ψαριών, βατράχων ή πουλερικών επιμολυσμένων με προνύμφες 2ου σταδίου.

Προκαλεί συνήθως δερματικές εκδηλώσεις, ενώ μπορεί να εκδηλωθεί ηωσινοφιλική μηνιγγίτιδα, προσβολή οφθαλμών ή σύνδρομο προσομοιάζον με το VLM της τοξοκάρωσης. Θεραπευτικά, έχουν χρησιμοποιηθεί αλβενδαζόλη και ιβερμεκτίνη. Πρόληψη γίνεται με το καλό μαγείρεμα των υπεύθυνων τροφών.^{2,4}

3.2.8. *Anisakis spp* και *Pseudoterranova spp.* Προκαλούν στον άνθρωπο την ανισακίαση. Τελικοί ξενιστές είναι θαλάσσιοι οργανισμοί όπως φάλαινες, δελφίνια, θαλάσσιοι λέοντες, ενώ η μόλυνση γίνεται με κατανάλωση προνυμφών 3ου σταδίου σε ωμά ή ατελώς ψημένα ψάρια όπως σολομός, ρέγγα, βακαλάος, κολιός. Επιδημιολογικά, εμφανίζει μεγάλη συχνότητα στην Ιαπωνία και άλλες ασιατικές χώρες, στη Β. Ευρώπη (ιδίως στην Ολλανδία) και την Ν. Αμερική.

Κλινικά, 12–24 ώρες μετά την κατανάλωση, παρουσιάζονται συμπτώματα ήπιας γαστρεντερίτιδας. Εν συνεχεία, γίνεται προσβολή του στομάχου ή του λεπτού εντέρου με ηωσινοφιλική διήθηση και δημιουργία αιμορραγικών αποστημάτων.

Θεραπευτικά, χορηγείται πραζικουαντέλη ή ιβερμεκτίνη ενώ απαιτείται και χειρουργική αφαίρεση των προνυμφών. Η πρόληψη περιλαμβάνει το καλό μαγείρεμα των ψαριών (>60 °C για 10 min) ή την κατάψυξη (–20 °C για 3 ημέρες). Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε τροφές όπως το σούσι ενώ η κάπνιση δεν προστατεύει απόλυτα.^{1,2,4,28}

3.3. Τρηματώδεις

3.3.1. *Fasciola spp.* Η *F. hepatica* και η *F. gigantica* είναι τρηματώδεις με κοσμοπολίτικη κατανομή και βρίσκονται κυρίως σε πρόβατα και αγελάδες. Περιοχές στις οποίες απαντά συχνά η *F. hepatica* είναι οι Άνδεις, η Κούβα και το Ιράν, ενώ η *F. gigantica* σε Αφρική-Ασία. Έχουν αναφερθεί αρκετά περιστατικά και σε χώρες της Δ. Ευρώπης (Γαλλία, Πορτογαλία, Ισπανία). Ο κύκλος περιλαμβάνει την απελευθέρωση ωαρίων από πρόβατα στο νερό, διείσδυση σε ιστούς κοχλιών (σαλιγκαριών) και απελευθέρωση κερκάρων. Ο άνθρωπος μολύνεται καταναλώνοντας μετακερκάρια από υδροχαρή φυτά (νεροκάρδαμο, νούφαρα κ.λπ.).

Κλινικά, στην οξεία φάση παρατηρείται κοιλιακό άλγος, πυρετός, έμετοι, διάρροιας, κνίδωση και εργαστηριακά ηωσινοφιλία. Επίσης, ηπατοσπληνομεγαλία και ασκίτης σε κάποιες περιπτώσεις. Σε χρόνια λοίμωξη εμφανίζονται επιπλοκές από την απόφραξη των χοληφόρων.

Θεραπευτικά, χορηγούνται τρικλαβενδαζόλη ή βιθειονόλη. Η πρόληψη περιλαμβάνει την αποφυγή κατανάλωσης υδροχαρών φυτών.^{2–4}

3.3.2. *Opisthorchis spp* και *Clonorchis spp.* Τρηματώδεις των χοληφόρων που παρασιτούν σε ανθρώπους, σκύλους και γάτες. Ενδιάμεσοι ξενιστές είναι κοχλίες και ψάρια του γλυκού νερού (κυπρίνοι). Ο άνθρωπος μολύνεται από μετακερκάρια σε ωμά ή ατελώς ψημένα ψάρια. Ο

Opisthorchis felinus ενδημεί σε περιοχές της πρώην ΕΣΣΔ, Ιταλία, Γερμανία. Ο *O. viverrini* σε Καμπότζη, Λάος, Ταϊλάνδη. Ο *Clonorchis sinensis* σε Κίνα, Ιαπωνία, Ταϊβάν, Βιετνάμ. Υπολογίζεται ότι 35.000.000 άνθρωποι παγκοσμίως είναι μολυσμένοι με *C. sinensis*, 10.000.000 με *O. viverrini* και 1.200.000 με *O. felinus*.^{2,4,31}

Κλινικά, οι λοιμώξεις μπορεί να είναι ασυμπτωματικές ή να εμφανιστούν με διάρροιες, κοιλιακό άλγος, ή δυσκοιλιότητα. Η λοίμωξη από *O. felinus* δύναται να υποδυθεί εικόνα οξείας ηπατίτιδας. Σε χρόνια περιστατικά, εμφανίζεται απόφραξη χοληφόρων, χολαγγειίτιδα, ίκτερος, κίρρωση και ενδεχομένως χολαγγειοκαρκίνωμα και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.^{1,3}

Θεραπεία εκλογής είναι η πραζικουαντέλη. Πρόληψη επιτυγχάνεται με το καλό μαγείρεμα των ψαριών στις ενδημικές περιοχές.

3.3.3. *Heterophyes heterophyes*. Τρηματώδης του εντέρου. Στην Ελλάδα, όπως και σε όλη τη Μεσόγειο υπάρχει κοχλίας (*Pirinella conica*) που είναι διάμεσος ξενιστής και ψάρι που φιλοξενεί τη λοιμογόνο μορφή (μετακερκάρειες) και είναι ο κέφαλος. Έχουν περιγραφεί αυτόχθονες περιπτώσεις, τελευταία στο Μεσολόγγι.⁴ Άλλες ενδημικές περιοχές είναι η Αίγυπτος, το Ισραήλ, η Ιταλία, η Τυνησία, το Ιράν και η Άπω Ανατολή.³

Κλινικά, εμφανίζεται συνήθως ήπιο διαρροϊκό σύνδρομο. Μπορεί να εμφανιστεί κοιλιακό άλγος με τεινεσμό και εργαστηριακά ηωσινοφιλία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, από εμβολή αυγών ή σκωλήκων, προκαλούνται επιπλοκές από το αναπνευστικό, το καρδιαγγειακό ή το ΚΝΣ. Θεραπεία εκλογής είναι η πραζικουαντέλη και η πρόληψη περιλαμβάνει το καλό μαγείρεμα των ψαριών.^{3,4}

3.3.4. *Metagonimus spp.* Τρηματώδης του εντέρου, στενά συγγενικός με τον ετεροφυή. Ενδημεί σε περιοχές της Άπω Ανατολής, των Βαλκανίων, της πρώην ΕΣΣΔ και της Ισπανίας. Λοιμογόνο στάδιο είναι οι μετακερκάρειες σε ψάρια του γλυκού νερού.

Κλινικά, προκαλείται προσβολή λεπτού εντέρου με διάρροιες, ενώ σε περιπτώσεις εμβολών (όπως με τον ετεροφυή) επιπλοκές από άλλα

όργανα. Για τη θεραπεία και την πρόληψη ισχύει ότι και στον ετεροφυή.^{3,4}

3.3.5. *Fasciolopsis buski*. Τρηματώδης του εντέρου με κύριους ξενιστές τον άνθρωπο και τον χοίρο. Λοιμογόνο στάδιο είναι οι μετακερκάρειες σε υδροχαρή φυτά. Ενδημεί σε ΝΑ Ασία, Κίνα, Ινδία.^{1,32}

Μετά την προσκόλληση του σκώληκα στο λεπτό έντερο, προκαλείται φλεγμονή και επιχώρια έλκη με αποστήματα. Μπορεί να προκληθούν διάρροιες (ενίοτε αιμορραγικές), ειλεός και σε κάποιες περιπτώσεις αλλεργική αντίδραση με οίδημα προσώπου. Θεραπεία εκλογής είναι η πραζικουαντέλη και η πρόληψη επιτυγχάνεται με αποφυγή βρώσης υδροχαρών φυτών σε ενδημικές περιοχές.³

3.3.6. *Echinostoma spp.* Τρηματώδης του εντέρου. Πιο καλά μελετημένο είδος είναι το *E. hortense*. Ενδημεί σε χώρες της Α. Ασίας, στις Φιλιππίνες και στη Ρωσία. Λοιμογόνο στάδιο είναι οι μετακερκάρειες σε υδροχαρή φυτά, ψάρια, κοχλίες και βατράχους.

Κλινικά, συνήθως οι λοιμώξεις βαίνουν ασυμπτωματικές. Σε κάποιες περιπτώσεις, εμφανίζεται κοιλιακό άλγος με διάρροια. Θεραπεία εκλογής είναι η πραζικουαντέλη, ενώ η πρόληψη περιλαμβάνει την προσεκτική κατανάλωση και μαγείρεμα των υπεύθυνων τροφών (ψάρια κ.λπ.).^{3,32}

3.3.7. *Paragonimus spp.* Τρηματώδης που παρασιτεί κυρίως στους πνεύμονες. Σημαντικότερο είδος ο *P. westermani*. Προκαλεί την παραγονιμίαση (πνευμονική διστομίαση). Λοιμογόνο στάδιο είναι οι μετακερκάρειες σε οστρακοειδή (καβούρια, καραβίδες κ.ά.). Ενδημεί στην Ανατ. Ασία αν έχουν περιγραφεί περιπτώσεις στην Αφρική και στη Ν. Αμερική.^{1,4} Έχει επίσης αναφερθεί μετάδοση και από κρέας αγριογούρουνο.³

Οι μετακερκάρειες διατιτραίνουν το εντερικό τοίχωμα και διαμέσου του διαφράγματος μεταναστεύουν στη θωρακική κοιλότητα. Προκαλείται σύνδρομο με βήχα, θωρακαλγία, δύσπνοια και αιμόπτυση. Μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα και από την εγκατάσταση των μετακερκαριών

σε άλλα όργανα (σπονδυλική στήλη, όρχεις, μυς, καρδιά).

Θεραπευτικά, χορηγείται πραζικουαντέλη ή τρικλαβενδαζόλη. Η πρόληψη περιλαμβάνει την αποφυγή βρώσης μη καλά μαγειρεμένων οστρακοειδών σε ενδημικές περιοχές.^{1,3,4}

4. Συμπεράσματα-ανακεφαλαίωση

Το ολοένα αυξανόμενο ενδιαφέρον παγκοσμίως για την ασφάλεια της διατροφικής αλυσίδας έχει συμβάλει στην επικέντρωση της προσοχής και στις παρασιτικές νόσους. Τα τελευταία έτη, έχει σημειωθεί αξιόλογη πρόοδος στην κατανόηση της επιδημιολογίας, παθογένειας, πρόληψης, θεραπείας και ελέγχου των παρασιτικών λοιμώξεων. Αν και δεν θεωρούνται το συχνότερο αίτιο τροφιμογενών επιδημιών, μπορούν να προκαλέ-

σουν σοβαρές νόσους, ιδίως σε ειδικές ομάδες πληθυσμού.

Οι σωστές μέθοδοι παραγωγής και συντήρησης των τροφίμων, το καλό πλύσιμο φρούτων και λαχανικών, το μαγείρεμα σε ασφαλείς θερμοκρασίες και η τήρηση των μέτρων ατομικής και ομαδικής υγιεινής, αποτελούν σημαντικές παραμέτρους στην προάσπιση της Δημόσιας Υγείας. Η αγωγή υγείας και συνεχής ενημέρωση του κοινού, η ανάπτυξη και χρησιμοποίηση νέων διαγνωστικών εργαλείων, η εγρήγορση και αυξημένη υποψία των επαγγελματιών υγείας και ο ενεργός ρόλος της Πολιτείας και των οργανισμών Υγείας είναι κρίσιμες προϋποθέσεις για την αντιμετώπιση των κινδύνων που απορρέουν από τις σύγχρονες διατροφικές συνθήκες και συνήθειες.^{1-3,33}

Βιβλιογραφία

- Dorny P, Praet N, Deckers N et al. Emerging food-borne parasites. *Vet Parasitol* 2009,163:196–206
- Doyle ME. *Foodborne Parasites*. Food Research Institute, University of Wisconsin–Madison <http://fri.wisc.edu/docs/pdf/parasites.pdf>
- Keiser J, Utzinger J. Food-Borne Trematodiasis. *Clin Microbiol Rev* 2009, 22:466–483
- Βακάλης Ν. *Ιατρική Παρασιτολογία*. Ζήτα, Αθήνα, 2004: 7–12, 19–129, 135–247
- Chacon-Cruz E, Mitchell D, Kumar A et al. *Intestinal Protozoal Diseases*. Updated: Nov 13, 2009 <http://emedicine.medscape.com/article/999282-overview>
- Forbes LB, Measures L, Gajadhar A. Infectivity of *Toxoplasma gondii* in northern traditional (country) foods prepared with meat from experimentally infected seals. *J Food Prot* 2009, 72:1756–1760
- Halos L, Thibault A, Aubert D et al. An innovative survey underlining the significant level of contamination by *Toxoplasma gondii* of ovine meat consumed in France. *Int J Parasitol* 2010, 40:193–200
- Staggs SE, See MJ, Dubey JP et al. Obtaining highly purified *Toxoplasma gondii* oocysts by a discontinuous cesium chloride gradient. *J Vis Exp* 2009, 33:1420
- USDA: Parasites and foodborne illness. http://www.fsis.usda.gov/Factsheets/Parasites_and_Foodborne_Illness/index.asp
- Espelage W, VanderHeiden M, Stark K, Alpers K. Characteristics and risk factors for symptomatic *Giardia lamblia* infections in Germany. *BMC Public Health* 2010, 10:41
- Dawson D. Foodborne protozoan parasites. *Int J Food Microbiol* 2005, 103:207–227
- Hardie RM, Wall PG, Gott P et al. Infectious diarrhea in tourists staying in a resort hotel. *Emerg Infect Dis* 1999, 5:168–171
- Macarasin D, Bauchan G, Fayer R. Spinacia oleracea L. leaf stomata harboring *Cryptosporidium parvum* oocysts: a potential threat to food safety. *Appl Environ Microbiol* 2010,76:555–559
- Insulander M, de Jong B, Svenungsson B. A food-borne outbreak of cryptosporidiosis among guests and staff at a hotel restaurant in Stockholm county, Sweden, September 2008. *Euro Surveill* 2008, 13:19071.
- Ortega YR, Sanchez R. Update on *Cyclospora cayatanensis*, a food-borne and waterborne parasite. *Clin Microbiol Rev* 2010, 23:218–234
- Iwamoto M, Ayers T, Mahon BE et al. Epidemiology of Seafood-Associated Infections in the United States. *Clin Microbiol Rev* 2010, 23:399–411
- Insulander M, Svenungsson B, Lebbad M et al. A foodborne outbreak of *Cyclospora* infection in Stockholm, Sweden. *Foodborne Pathog Dis* 2010, 7:1585–1587
- Tolan R, Minnaganti V, Fennelly G et al. Isosporiasis. Updated: Jun 29, 2011 <http://emedicine.medscape.com/article/219776-overview>
- Decraene V, Lebbad M, Botero-Kleiven S et al. First reported foodborne outbreak associated with microsporidia, Sweden, October 2009. *Epidemiol Infect* 2012, 140:519–527

20. Fayer R. Sarcocystis spp. in Human Infections. *Clin Microbiol Rev* 2004, 17:894–902
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the Field: Acute Muscular Sarcocystosis Among Returning Travelers-Tioman Island, Malaysia, 2011, *MMWR* 2012, 61:37–38
22. Tolan R, Kumar A, Windle M et al. *Taenia Infection*. Updated: Jan 9, 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/999727-overview>
23. Dorny P, Praet N. *Taenia saginata* in Europe. *Vet Parasitol* 2007, 149:22–24
24. Scholz T, Garcia HH, Kuchta R et al. Update on the Human Broad Tapeworm (Genus *Diphyllobothrium*), Including Clinical Relevance. *Clin Microbiol Rev* 2009, 22:146–160
25. Brunetti E, Filice C, Wallace M et al. *Echinococcosis Hydatid Cyst Medication*. Updated: Oct 19, 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/216432-overview>
26. Vuitton D, Leedom J, Talavera F et al. *Echinococcosis*. Updated: Oct 20, 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/214349-overview>
27. Schuppers ME, Rosenberg G, Graf R. A study to demonstrate freedom from *Trichinella* spp. in domestic pigs in Switzerland. *Zoonos Publ Hlth* 2010, 57:130–135
28. Κοτροκόης Κ, Παπαδογιαννάκης Ε. Τροφιμογενή νοσήματα. Στο: *Διατροφή και χημεία τροφίμων στη δημόσια υγεία*. Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα, 2009:473–536
29. Høkelek M, Lutwick L, Cua A et al. *Nematode Infections*. Updated: Dec 5, 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/224011-overview>
30. Chieffi PP, Santos SV, Queiroz ML, Lescano SA. Human toxocariasis: contribution by Brazilian researchers. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009, 51:301–308
31. Fried B, Abruzzi A. Food-borne trematode infections of humans in the United States of America. *Paras Res* 2010, 106:1263–1280
32. Jani A, Hiong C, Chen P et al. *Intestinal Flukes*. Updated: 14/2/2011 <http://emedicine.medscape.com/article/219662-overview>
33. CDC <http://www.cdc.gov/>

Υποβλήθηκε 14.09.2011

Εγκρίθηκε 17.10.2011

Ο ρόλος της Doppler υπερηχογραφίας των μητριάων αρτηριών στην πρόβλεψη της προεκλαμψίας

Ελ. Αναστασάκης

Γυναικολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο, Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η προεκλαμψία αποτελεί πολυσυστηματική νόσο που απασχολεί την ιατρική κοινότητα για δεκαετίες τώρα. Η εκτεταμένη έρευνα που έχει πραγματοποιηθεί δεν έχει διαφοροποιήσει τη συχνότητα της νόσου, αλλά ούτε έχει βελτιώσει σημαντικά τον τρόπο πρόληψής της. Κύριο ανασταλτικό παράγοντα αποτελεί η παθογένεια της νόσου, που παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Παρόλ' αυτά, έχουν γίνει σημαντικές ερευνητικές προσπάθειες από μεγάλα ερευνητικά κέντρα για την πρόωμη διάγνωση της νόσου. Η Doppler υπερηχογραφία αποτελεί καλό προγνωστικό δείκτη, καθώς προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την έμβρυο-πλακουντιακή μονάδα. Μεγάλες προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι αυξημένες αντιστάσεις κατά την Doppler εξέταση των μητριάων αρτηριών μπορούν να προβλέψουν πρόωμα την πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας.

Λέξεις ευρετηρίου Προεκλαμψία, υπέρταση, Doppler μητριάων αρτηριών, πρόβλεψη.

1. Εισαγωγή

Η κύηση χαρακτηρίζεται από συνεχείς παθοφυσιολογικές μεταβολές στην επίτοκο. Κατά την κύηση μπορούν να εμφανιστούν προβλήματα

The role of uterine artery Doppler ultrasonography in the prediction of pre-eclampsia

El. Anastasakis

Department of Gynecology, Athens Naval Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT Pre-eclampsia is a multisystemic disease that has troubled the obstetrical community for decades. Despite the extensive research, its occurrence has not declined and the ability to predict the disease has not improved. The main inhibiting factor lies on the etiology of the disease that still remains unknown. Recently, systemic effort has been placed by highly appreciated research centers in order to predict early this disease. Doppler ultrasonography can be used as a prognostic tool for the development of pre-eclampsia, since it provides information regarding the utero-placental unit. Large prospective studies have shown that increased resistance at the Doppler examination of the uterine arteries can predict the development of pre-eclampsia.

Key words Pre-eclampsia, hypertension, uterine arteries Doppler, prediction.

υγείας, τα οποία δεν προϋπήρχαν και εμφανίζονται για πρώτη φορά. Η παρουσία του εμβρύου περιπλέκει τα ιατρικά προβλήματα δημιουργώντας πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της μητέρας, της νόσου και της θεραπείας. Η κατα-

νόση αυτών των αλληλεπιδράσεων είναι κρίσιμη για την καλύτερη έκβαση τόσο της μητέρας όσο και του νεογνού. Τέτοια κατάσταση είναι και η προεκλαμψία.

Η προεκλαμψία αποτελεί πολυσυστηματική νόσο στην οποία η αρχική βλάβη εντοπίζεται στον πλακούντα και απαντάται μόνο στο ανθρώπινο είδος. Οι βλάβες στον πλακούντα έχουν ως αποτέλεσμα την ανώμαλη αγγειακή αντίδραση στην πλακουντοποίηση. Οι διαταραχές αυτές προκαλούν αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις, τάση για συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ενεργοποίηση του συστήματος πήξης και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.¹ Κλινικά η νόσος εμφανίζεται ως σύνδρομο στην επίτοκο με αυξημένη αρτηριακή πίεση και πρωτεϊνουρία με ή χωρίς πολυσυστηματικές εκδηλώσεις, αλλά και ως σύνδρομο στο έμβρυο με καθυστέρηση της ανάπτυξης του (fetal growth restriction, FGR), ολιγάμνιο και κακή οξυγόνωση.^{1,2} Στη μητέρα το σύνδρομο φαίνεται να είναι πολυπαραγοντικό. Συγκεκριμένα, υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ της προεκλαμψίας που εκδηλώνεται πριν το τέλος της κύησης χωρίς FGR και εκείνης που εκδηλώνεται πρώιμα. Η τελευταία δημιουργεί FGR και οδηγεί σε πρόωρο τοκετό.^{2,3} Φαίνεται επίσης ότι διαφέρει και σε αυτές με εκδήλωση της νόσου πριν τις 34 εβδομάδες κύησης σε σχέση με μεγαλύτερη ηλικία κύησης.^{3,4}

2. Επιδημιολογία

Η νόσος εμφανίζεται στο 2–5% των πρωτότοκων επιτόκων και στα τρία τέταρτα των περιπτώσεων είναι ήπια, με έναρξη προς το τέλος της κύησης και με μικρό κίνδυνο για κακό περιγεννητικό αποτέλεσμα.^{3–5} Αντίθετα, η συχνότητα και επικινδυνότητα της νόσου είναι αυξημένη σε περιπτώσεις πολύδυμης κύησης,^{2,6,7} χρονίας υπέρτασης,^{8,9} θρομβοφιλίας,^{10,11} ιστορικού προεκλαμψίας σε προηγούμενη κύηση^{8,12} ή προϋπάρχοντος σακχαρώδους διαβήτη.^{10,13}

3. Αίτια

Τα αίτια της προεκλαμψίας παραμένουν αδιευκρίνιστα. Η νόσος πιστεύεται ότι προκαλείται από την παρουσία του πλακούντα ή την αντίδραση της μητέρας σε αυτόν. Η μόνη αποτελε-

σματική θεραπεία μετά την κλινική εμφάνιση της νόσου είναι η περάτωση της κύησης.^{14,15}

Αρχικά οι ερευνητές πίστευαν ότι η ανώμαλη πλακουντοποίηση αποτελεί τη μοναδική αιτία για την εμφάνιση της προεκλαμψίας.¹⁶ Σήμερα όμως είναι εμφανές ότι δεν είναι η αιτία αλλά πιθανά ένας ισχυρότατος προδιαθεσικός παράγοντας. Αν λοιπόν ο παράγοντας αυτός εγκατασταθεί, μπορεί να οδηγήσει στο σύνδρομο της προεκλαμψίας ανάλογα με τον βαθμό που προκαλεί σήματα για φλεγμονή (μπορεί να εξαρτάται από γονίδια του εμβρύου), αλλά και την αντίδραση της μητέρας στα σήματα αυτά (εξαρτάται από τα γονίδια της μητέρας).^{14,15} Η αυξημένη πλακουντιακή απόπτωση μπορεί επίσης να συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας μέσω ενίσχυσης της φλεγμονώδους διαδικασίας.

Η προεκλαμψία έχει σαφή κληρονομικά χαρακτηριστικά,¹⁵ και έχουν δημοσιευθεί μοντέλα κληρονομικότητάς της.¹⁷ Η υπόθεση ύπαρξης ενός μείζονος γονιδίου προεκλαμψίας δεν φαίνεται πολύ πιθανή σήμερα, αν και είχε υποστηριχθεί παλαιότερα. Αντίθετα, σήμερα πιστεύεται ότι μπορεί να υπάρχουν ομάδες «επιδεκτικών» γονιδίων που αλληλεπιδρούν με το καρδιαγγειακό σύστημα ή και τη ρύθμιση της φλεγμονώδους αντίδρασης στη μητέρα. Τέτοια γονίδια έχουν απομονωθεί σε επιδημιολογικές μελέτες, κυρίως σε θέσεις του χρωμοσώματος 2 και 9.¹⁸ Ωστόσο, είναι αξιοσημείωτο ότι τα γονίδια αυτά απομονώνονται σε διαφορετικούς πληθυσμούς και μπορούν να εξηγήσουν ένα μικρό μόνο ποσοστό των περιστατικών προεκλαμψίας.¹⁹

4. Διάγνωση

Η διάγνωση της προεκλαμψίας τίθεται με την παρουσία της υπέρτασης και της πρωτεϊνουρίας, με ή χωρίς οίδημα. Ως υπέρταση ορίζεται η άνοδος της συστολικής πίεσης ≥ 140 mmHg ή της διαστολικής πίεσης ≥ 90 mmHg σε τουλάχιστον δύο μετρήσεις, με μεσοδιάστημα μεγαλύτερο των 6 ωρών, αλλά λιγότερο από 7 ημέρες, το οποίο συμβαίνει μετά τις 20 εβδομάδες κύησης, σε γυναίκα που στο παρελθόν δεν ήταν υπερτασική. Ως πρωτεϊνουρία ορίζεται η αποβολή στα ούρα 24ώρου ποσότητας πρωτεΐνης μεγαλύτερης από

300 mg ή συγκέντρωσης 0,1 g ανά λίτρο σε τουλάχιστον δύο τυχαίες λήψεις δείγματος ούρων με διαφορά 6 ωρών ή περισσότερο.

Η προεκλαμψία μπορεί να διαγνωσθεί και σε απουσία πρωτεϊνουρίας, όταν η υπέρταση συνδυάζεται με επίμονα νευρολογικά συμπτώματα, όπως το άλγος του επιγαστρίου ή του δεξιού υποχονδρίου με ή χωρίς ναυτία και έμετο, ή τέλος, αν συνοδεύεται από θρομβοπενία και αυξημένα ηπατικά ένζυμα.^{5,20}

Σε φυσιολογικά εξελισσόμενη κύηση, υπάρχει σημαντική αύξηση της διαστολικής ροής αίματος, ενώ σε κύσεις που μελλοντικά μπορεί να αναπτύξουν προεκλαμψία ή καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου, η ροή αυτή θα είναι ελαττωμένη. Τα σημεία αυτά μπορούν να μελετηθούν με τη χρήση του Doppler στις μητριάεις αρτηρίες.²¹ Η προσπάθεια πρόβλεψης της προεκλαμψίας και της ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης με την εξέταση Doppler των μητριάιων αρτηριών βασίζεται στην ελαττωματική πλακουντοποίηση, που όπως πιστεύεται, πολλές φορές προηγείται των καταστάσεων αυτών.

Στη φυσιολογική κύηση οι σπειροειδείς αρτηρίες υφίστανται αλλαγές και μεταμορφώνονται από στενά αγγεία υψηλής αντίστασης σε χοανοειδείς κατασκευές χαμηλής αντίστασης που δεν αντιδρούν σε αγγειοδραστικές ουσίες.²² Σε πολλές περιπτώσεις όμως υπάρχει μειωμένη τροφοβλαστική διήθηση²³ και ανεπαρκής προσαρμογή της μητέρας στην πλακουντοποίηση, γεγονός που σχετίζεται με την επακόλουθη εμφάνιση προεκλαμψίας και ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης του εμβρύου.^{24,25} Σε τέτοιες περιπτώσεις η μητροπλακουντιακή κυκλοφορία εξακολουθεί να είναι αυξημένων αντιστάσεων και αυτό μπορεί να προκαλέσει γενικευμένη βλάβη του ενδοθελίου, με επηρεασμένη παραγωγή αγγειοδραστικών ουσιών, όπως η προστακυκλίνη και το οξειδιο του αζώτου.²⁶ Αυτό έχει ως συνέπεια αγγειόσπασμο στα μικρά αρτηρίδια, τόσο τοπικά στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, όσο και στη συστηματική κυκλοφορία.²⁷ Επιπλέον, συνυπάρχει ή ακολουθεί μια αυξημένη ευαισθησία σε αγγειοσυσπαστικές ουσίες²⁸ με αποτέλεσμα την επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και την αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων που μπο-

ρεί να οδηγήσουν σε υπέρταση στη μητέρα. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη δεν μπορούν να διατηρήσουν την αγγειακή ακεραιότητα με αποτέλεσμα την αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών, την αυξημένη τάση των αιμοπεταλίων για συγκόλληση και τον αυξημένο αγγειακό τόνο, που επιδεινώνει περαιτέρω τον τοπικό και συστηματικό αγγειόσπασμο των τριχοειδών.²⁷ Όλα αυτά μπορεί να οδηγήσουν περαιτέρω σε αθρωματοειδείς βλάβες στα τριχοειδή και τοπική ισχαιμία στον πλακούντα, τους νεφρούς, το ήπαρ και το κεντρικό νευρικό σύστημα.^{29,30}

Επιπρόσθετα, στις φυσιολογικές κύσεις, οι αντιστάσεις στη ροή του αίματος των μητριάιων αρτηριών μειώνονται με την πρόοδο της εγκυμοσύνης. Νεότερα δεδομένα όμως, υποστηρίζουν τον ρόλο των αρτηριο-φλεβικών αναστομώνσεων του μυομητρίου για τις αλλαγές αυτές.³¹ Στην προεκλαμψία και την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, οι αντιστάσεις στις μητριάεις αρτηρίες παραμένουν αυξημένες καθώς οι παραπάτω μεταβολές φαίνεται να ανεπαρκούν.³²⁻³⁴

Τα παθολογικά Doppler των μητριάιων αρτηριών φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας κατά 4 ως 6 φορές σε πληθυσμό χαμηλού κινδύνου και περίπου 2,5 φορές σε υψηλού κινδύνου. Αντίθετα όμως, φυσιολογικά Doppler υποδιπλασιάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, ειδικά σε φυσιολογικούς δείκτες ροής. Σημαντικό χαρακτηριστικό πολλών μελετών είναι ότι τα Doppler των μητριάιων αρτηριών αποδίδουν καλύτερα στην αναγνώριση της σοβαρής νόσου. Οι Steel et al ανέφεραν ότι η ευαισθησία των αυξημένων αντιστάσεων στις μητριάεις αρτηρίες για την πρόβλεψη προεκλαμψίας ήταν 63% ενώ για την απλή υπέρταση της κύησης ήταν 39%.³⁵

Αντίστοιχα ευρήματα υπήρξαν και για την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Σύμφωνα με την τελευταία μετα-ανάλυση, αυξημένες αντιστάσεις των μητριάιων αρτηριών αυξάνουν περίπου 3,7 φορές τον κίνδυνο γέννησης λιποβαρούς νεογνού, ενώ φυσιολογικές ροές μειώνουν τον κίνδυνο κατά 0,8 φορές.³⁶ Όπως και με την προεκλαμψία έτσι και στην ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης φαίνεται ότι η εξέταση Doppler έχει καλύτερη επίδοση στην πρόβλεψη της πιο σοβαρής

νόσου και των νεογνών με μικρότερο βάρος γέννησης. Επίσης φαίνεται να επιτυγχάνεται καλύτερη ευαισθησία στις περιπτώσεις που θα χρειαστεί να γεννηθούν πρόωρα λόγω σοβαρής νόσου. Οι Harrington et al βρήκαν ότι οι αμφοτερόπλευρες εντομές του διαστολικού κύματος ανίχνευαν το 22% των περιπτώσεων που γεννήθηκε νεογνό με βάρος κάτω από τη 10η εκατοστιαία θέση και το 58% των επιτόκων που απαιτήθηκε περάτωση του τοκετού πριν τις 35 εβδομάδες.³⁷ Οι Albaiges et al για ανίχνευση νεογνών με βάρος γέννησης <10η εκατοστιαία θέση, χρησιμοποιώντας ως όριο την 95η εκατοστιαία θέση του μέσου pulsatility index (PI) στις 23 εβδομάδες κύησης, αύξησαν την ευαισθησία από 21% σε 70% για τις περιπτώσεις που χρειάστηκε να περατώσουν την κύηση πριν τις 34 εβδομάδες λόγω σοβαρής νόσου.³⁸ Τέλος, οι Parageorghiou et al στον ίδιο πληθυσμό, πέτυχαν ευαισθησία 16% χρησιμοποιώντας το ίδιο όριο, που όμως αυξανόταν σε 54%, 64% και 74% για τις περιπτώσεις που χρειάστηκε να γεννήσουν πριν τις 36, 34 και 32 εβδομάδες, αντίστοιχα.³⁹

Η αυξημένη αντίσταση ροής κατά την Doppler υπερηχογραφία των μητριάων αρτηριών στις 20–23 εβδομάδες κύησης σχετίζεται με σημαντικό αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας.^{40–43} Οι επίτοκες με παθολογικά αποτελέσματα κατά την Doppler υπερηχογραφία (με ή χωρίς την εμφάνιση προεκλαμψίας) αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου τόσο περιγεννητικά όσο και μακροπρόθεσμα. Η διαπίστωση αυτή υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα πρόσφατης εκτεταμένης μετα-ανάλυσης⁴⁴ που έδειξε ότι το ιστορικό προεκλαμψίας αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης, καρδιακής ισχαιμικής νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Βασιζόμενοι σε αυτή τη διαπίστωση υποστηρίζουμε ότι οι παθολογικές τιμές της Doppler εξέτασης των μητριάων αρτηριών στις 20–23 εβδομάδες κύησης μπορούν να αναγνωρίσουν τις γυναίκες που βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ανεξάρτητα από την εμφάνιση προεκλαμψίας.

Η Doppler εξέταση των μητριάων αρτηριών μπορεί να αποτελέσει εργαλείο πρόγνωσης όχι μόνο για την εμφάνιση προεκλαμψίας και υπολειπόμενης ανάπτυξης (IUGR) νεογνών, αλλά και για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Η προ-

σπάθεια για πρώιμη πρόβλεψη της προεκλαμψίας συνεχίζεται, και διερευνώνται πληθώρα βιοχημικών δεικτών⁴⁵ ενώ δοκιμάζονται και πολλές θεραπείες με κυριότερη αυτή της χορήγησης μικρής δόσης ασπιρίνης (100 mg).^{42,46}

5. Αντιμετώπιση

Ο πλέον αποτελεσματικός τρόπος αντιμετώπισης της προεκλαμψίας είναι η καλή προγεννητική φροντίδα. Αυτό περιλαμβάνει την πρώιμη αναγνώριση των γυναικών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη της νόσου και την έγκαιρη ανίχνευση των κλινικών σημείων ώστε να επιτευχθεί πρώιμα η διάγνωση.^{1,5,20,47} Η αντιμετώπιση, μετά τη διάγνωση της νόσου, εξαρτάται από την αρχική εκτίμηση της μητέρας και του εμβρύου. Κύριο μέλημα αποτελεί η ασφάλεια της επιτόκου ενώ ο τοκετός είναι η τελική αντιμετώπιση της προεκλαμψίας. Ωστόσο, ο τοκετός, αν και μπορεί να αποτελέσει εργαλείο για την ασφάλεια της μητέρας, αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για ένα πρόωρο έμβryo.^{14,15} Η τελική απόφαση για τοκετό ή αναμονή θα εξαρτηθεί από την ηλικία κύησης, την κατάσταση του εμβρύου και τη σοβαρότητα της νόσου της επιτόκου.

Η αντιμετώπιση της οξείας υπέρτασης αποσκοπεί στην πρόληψη των καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επιπλοκών, οι οποίες αποτελούν τα πιο συνήθη αίτια της μητρικής νοσηρότητας και θνησιμότητας στις ανεπτυγμένες κοινωνίες.^{48,49} Τα αντιυπερτασικά φάρμακα βοηθούν στην πρόληψη των επιπλοκών αυτών σε γυναίκες με σοβαρή υπέρταση. Παρόλ' αυτά, δεν αλλάζουν την πορεία της ήπιας προεκλαμψίας.^{48,50} Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι η υδραλαζίνη, η νιφεδιπίνη και η λαμπεταλόλη. Το πιο διαδεδομένο από τα παραπάνω είναι η υδραλαζίνη. Ωστόσο, μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας έδειξε ότι η υδραλαζίνη, συγκριτικά με τα άλλα δύο φάρμακα, μπορεί να σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο μητρικών παρενεργειών και με σειρά προβλημάτων που βάζουν σε κίνδυνο τη ζωή του εμβρύου αλλά και της μέλλουσας μητέρας.⁵¹

Στις περιπτώσεις βαριάς προεκλαμψίας θεωρείται, σήμερα, επιβεβλημένη η διενέργεια πρόκλησης τοκετού για να διασφαλιστεί αφενός η

υγεία της μητέρας και αφετέρου η βιωσιμότητα του εμβρύου. Ωστόσο το πρώτο 48ωρο μετά τον τοκετό παραμένει κρίσιμο, λόγω της πιθανότητας εμφάνισης στη μητέρα συνδρόμου HELLP, πνευμονικού οιδήματος, νεφρικής ανεπάρκειας, εκλαμψίας και εγκεφαλικού επεισοδίου.^{5,52} Είναι

επιτακτική επομένως η ανάγκη για συνεχή παρακολούθηση των γυναικών που είχαν βαριά προεκλαμψία, με μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και έλεγχο ισοζυγίου υγρών, καθώς και για σημεία και συμπτώματα στη μητέρα που μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τη ζωή της.^{5,52}

Βιβλιογραφία

- Gifford RW, August PA, Cunningham G et al. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 183:S1-S22
- Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of pre-eclampsia: a hypothesis and its applications. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 175:1365-1370
- Vatten LJ, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG* 2004, 111:298-293
- Hauth JC, Ewell MG, Levine RL et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparous women who subsequently developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000, 95:24-28
- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003, 102:181-192
- Sibai BM, Hauth J, Caritis S et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182:938-942
- Wen SW, Demissie K, Yang Q et al. Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher-order multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 191:254-258
- Caritis S, Sibai B, Hauth J et al. Low-dose aspirin to prevent pre-eclampsia in woman at high risk. *N Engl J Med* 1998, 338:701-705
- Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002, 100:369-377
- Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002, 101:6-14
- Haukkamaa L, Salminen M, Laivuori H et al. Risk of subsequent coronary artery disease after pre-eclampsia. *Am J Cardiol* 2004, 93:805-808
- Hnat MD, Sibai BM, Caritis S et al. Perinatal outcome in women with recurrent pre-eclampsia compared with woman who develop pre-eclampsia as nulliparous. *Am J Obstet Gynecol* 2002, 186:422-426
- Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 180:1146-1150
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005, 365:785-799
- Roberts JM, Gamill HS. Pre-eclampsia recent insights. *Hypertension* 2005, 46:1243-1249
- Robertson SA, Ingman WV, O'Leary S et al. Transforming growth factor beta-a mediator of immune deviation in seminal plasma. *J Reprod Immunol* 2002, 57:109-128
- Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S et al. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG* 2004, 111:200-206
- Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V et al. Susceptibility loci for pre-eclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet* 2003, 72:168-177
- Oudejans CB, Mulders J, Lachmeijer AM et al. The parent-of-origin effect of 10q22 in pre-eclampsia females coincides with two regions clustered for genes with down-regulated expression in androgenetic placentas. *Mol Hum Reprod* 2004, 10:589-598
- Brown MA, Hague WM, Higgins J et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: executive summary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000, 40:133-138
- Reister F, Kingdom JCP. Screening for pre-eclampsia. In: Baker PN, Kingdom JC (eds) *Pre-eclampsia: current perspectives on management*. London, Parthenon, 2004:119-132
- Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 1967, 93:569-579
- Khong TY, De Wolf F, Robertson WB et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986, 93:1049-1059
- Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991, 98:648-655
- Brosens I, Dixon HG & Robertson WB. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynaecol* 1977, 84:655-663
- Postovit LM, Adams MA, Graham CH. Does nitric oxide play a role in the aetiology of pre-eclampsia? *Placenta* 2001, 22(Suppl A):S51-S55
- Roberts JM, Lain KY. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002, 23:359-372
- Granger JP, Alexander BT, Llinas MT et al. Pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001, 38:71-722
- DeWolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975, 123:164-174
- Khong TY, Mott C. Immunohistologic demonstration of endothelial disruption in acute atherosclerosis in pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993, 51:193-197

31. Saito S, Sakai M. Th1/Th2 balance in pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* 2003, 59:161–173
32. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR et al. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983, 26:675–677
33. Griffin D, Cohen-Overbeek T, Campbell S. Fetal and utero-placental blood flow. *Clin Obstet Gynaecol* 1983, 10:565–602
34. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM. Uteroplacental blood flow velocity-time waveforms in normal and complicated pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985, 92:39–45
35. Steel SA, Pearce JM, McParland P et al. Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 1990, 335:1548–1551
36. Papageorgiou A, Yu CH, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstetr Gynaecol* 2004, 18:383–396
37. Harrington K, Cooper D, Lees C et al. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption of delivery of small-for gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996, 7:182–188
38. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C et al. One-stage screening for pregnancy complications by colour Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000, 96:559–564
39. Papageorgiou AT, Yu CKH, Bindra R et al. Multi-center screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001, 18:441–449
40. Crossen JS, Morris RK, Riet G et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008, 178:701–711
41. Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N et al. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008, 31:310–313
42. Fox C, Khan K, Coomarasamy A. How to interpret randomized trials of test-treatment combinations: a critical evaluation of research on uterine Doppler test to predict, and aspirin to prevent, pre-eclampsia. *BJOG* 2010, 117:801–808
43. Stampalija T, Gyte GML, Alfirevic Z. *Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 (9). CD008363. DOI: 10.1002/14651858.CD008363.pub2
44. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer later in life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007, 335:974
45. Powers RW, Jeyabalan A, Clifton RG et al. Soluble fms-like Tyrosine kinase 1 (sflt1), Enoglin and placental Growth factor (PlGF) in pre-eclampsia among high risk pregnancies. *PLoS ONE* 5(10):e13263. doi:10.1371/journal.pone.0013263
46. Turner JA. Diagnosis and management of pre-eclampsia: An update. *Int J Women's Health* 2010, 2:327–337
47. Helewa ME, Burrows RF, Smith J et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997, 157:715–725
48. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypert Preg* 2003, 22:203–212
49. Weindling AM. The confidential enquiry into maternal and child health (CEMACH). *Arch Dis Child* 2003, 88:1034–1037
50. Magee LA, Ornstein MP, Von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999, 318:1332–1336
51. Magee LA, Cham C, Waterman EJ et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003, 327:1–10
52. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of HELLP syndrome. *Obstet Gynecol* 2004, 103:981–991

Υποβλήθηκε 10.09.2011

Εγκρίθηκε 27.11.2011

Η περιοχή των Οινοφύτων και η ρύπανση των πηγών πόσιμου νερού από βαρέα μέταλλα

Ε.Π. Χριστοφορίδου,¹ S.N. Kales,²
Κ. Χατζησταύρου,¹ Μ. Στολτίδη,¹ Α. Λινού¹

¹Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Αθήνα, ²Τμήμα Περιβαλλοντικής Υγείας, Harvard School of Public Health, USA

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η περιοχή των Οινοφύτων ήταν αρχικά αγροτική. Μετά από την έκδοση σειράς διυπουργικών-προεδρικών αποφάσεων που διευκόλυναν την εγκατάσταση βιομηχανιών και επέτρεπαν τη διάθεση των λυμάτων στον Ασωπό ποταμό, μετατράπηκε σε έντονα βιομηχανική με πρόβλημα ρύπανσης κυρίως από βαρέα μέταλλα. Η παρούσα εργασία στόχο έχει τη σκιαγράφηση του ζητήματος της ρύπανσης των πηγών πόσιμου νερού των Οινοφύτων από βαρέα μέταλλα βιομηχανικής προέλευσης και τη σύντομη καταγραφή υφιστάμενων σχετικών μετρήσεων της εγχώριας βιβλιογραφίας αλλά και μέσω αρισθίων υπηρεσιών. Σύμφωνα με στοιχεία του δήμου το 1996 μετρήθηκε συγκέντρωση Cr^{+6} ίση με 54 $\mu g/L$ σε παροχή πόσιμου νερού. Το 2003 σημειώθηκαν 4 μετρήσεις Cr από 50,3 έως 54,9 $\mu g/L$. Υπερβάσεις του ανώτατου ορίου για το As σημειώθηκαν κατά τα έτη 2004, 2008 και τον Pb το 2003. Σύμφωνα με μελέτη του ΙΓΜΕ σε 35 δείγματα ανιχνεύθηκε συγκεντρώσεις Cr^{+6} ανώτερες των 10 $\mu g/L$ και ανώτερη τιμή τα 156 $\mu g/L$. Επιπλέον, αυξημένες τιμές Ni , As και Pb παρατηρήθηκαν σε θέσεις εκατέρωθεν της κοίτης του Ασωπού και σε περιοχές των Οινοφύτων, Σχηματαρίου και Αυλώνας. Τέλος, μελέτη του Γεωλογικού τμήματος του Πανεπιστημίου Αθηνών έδειξε υπερβάσεις των ανώτατων ορίων στο Cr και As . Συμπερασματικά, οι αυξημένες συγκεντρώσεις των βαρέων μετάλλων είναι πιθανό αποτέλεσμα της βιομηχανικής ρύπανσης της περιοχής με επιπτώσεις στη δημόσια υγεία.

Λέξεις ευρετηρίου Βαρέα μέταλλα, χρώμιο, αρσενικό, μόλυβδος, πόσιμο νερό, Οινόφυτα.

Αλληλογραφία: Ε.Π. Χριστοφορίδου, Μικράς Ασίας 75, 115 27 Αθήνα
e-mail: echristof@med.uoa.gr

The pollution from heavy metals of drinking water sources in Oinofyta region

E.P. Christoforidou,¹ S.N. Kales,²
K. Hadjistavrou,¹ M. Stoltidi,¹ A. Linos¹

¹Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Medical School of Athens, Athens, Greece, ²Department of Environmental Health Harvard School of Public Health, USA

ABSTRACT Oinofyta region was originally rural. After a series of ministerial and presidential decisions that facilitated the establishment of industries and allowed the disposal of sewage in the river Asopos, Oinofyta turned into industrial region with environmental pollution by heavy metals, mainly. This paper aims to outline the problem of heavy metal environmental pollution of drinking-water in Oinofyta and brief recording existing heavy metals measurements found in domestic literature and through responsible authorities. According to municipality data in 1996 Cr^{+6} concentrations equal to 54 $\mu g/L$ was measured. In 2003, 4 Cr measurements were from 50.3 to 54.9 $\mu g/L$. Exceeding the As limit was observed in the years 2004 and 2008, while for Pb in the year 2003. According to the study of IGME in 35 samples Cr^{+6} concentrations above 10 $\mu g/L$ were detected (the higher concentration was 156 $\mu g/L$). Moreover, elevated Ni , As and Pb concentrations were observed in locations across the bed of the river and areas of Oinofyta, Schimatari and Avlona. Finally, according to a study of the Geology Department of the University of Athens there were found Cr and As concentrations exceeding limit. In conclusion, increased heavy metals concentrations are likely to be the result of industrial pollution with an adverse effect on public health.

Key words Heavy metals, chromium, arsenic, lead, drinking water, Oinofyta.

Corresponding author: E.P. Christoforidou, 75 Mikras Asias street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: echristof@med.uoa.gr

1. Εισαγωγή

Ο Δήμος των Οиноφύτων (ο οποίος με την εφαρμογή του Επιχειρησιακού Προγράμματος Καλλικράτης¹ ενώθηκε με τους Δήμους Δερβενοχωρίων, Τανάγρας και Σχηματαρίου και δημιουργήθηκε ο Δήμος Τανάγρας με έδρα το Σχηματάρι) βρίσκεται 50 km βόρεια της Αθήνας και αποτελείται από 3 δημοτικά διαμερίσματα (ΔΔ): των Οиноφύτων, του Αγίου Θωμά και του Κλειδιού. Στο ΔΔ των Οиноφύτων ανήκει και μέρος της περιοχής του Δήλεσι. Η υπόλοιπη περιοχή του Δήλεσιού υπαγόταν στον Δήμο του Σχηματαρίου (πριν την εφαρμογή του Επιχειρησιακού Προγράμματος Καλλικράτης).

2. Αναδρομή στο «νομοθετικό πλαίσιο» του ζητήματος

Η περιοχή των Οиноφύτων ήταν αρχικά αγροτική. Μετά την έκδοση διυπουργικής απόφασης το 1969² που επέτρεπε τη διάθεση βιομηχανικών αποβλήτων-λυμάτων στον Ασωπό ποταμό, μετατράπηκε σε βιομηχανική περιοχή. Ο ποταμός Ασωπός που διέρχεται από το Συκάμινο, τον Ωρωπό, το Σχηματάρι και τα Οινόφυτα καταλήγει στον Νότιο Ευβοϊκό Κόλπο. Το 1979 νέα απόφαση³ επέτρεψε την ελεύθερη διάθεση κατεργασμένων υγρών αποβλήτων στον Ασωπό ποταμό. Πιο συγκεκριμένα, η εν λόγω Απόφαση αναφέρει: «...επιτρέπεται η διάθεση υγρών βιομηχανικών αποβλήτων και λυμάτων, κατόπιν πλήρους επεξεργασίας τούτων...στον χείμαρρο Ασωπό Βοιωτίας, που εκβάλλει στην ακτή Χαλκουτσίου της Ανατ. Αττικής, για τη διάθεση, κατόπιν πλήρους επεξεργασίας, υγρών βιομηχανικών αποβλήτων και λυμάτων, από βιομηχανικές και λοιπές εγκαταστάσεις περιοχής Βοιωτίας. Αποκλείεται η περίπτωση διαθέσεως εντός της κοίτης του, λυμάτων ή υγρών αποβλήτων διά βυτιοφόρων αυτοκινήτων. Για τη συντήρηση της κοίτης του χείμαρρου Ασωπού, αρμόδιος είναι ο σύνδεσμος κοινοτήτων Ασωπού, σύμφωνα με τη Γ1/1806/7.3.1969 κοινή υπουργική απόφαση, σε συνδυασμό με το άρθρο 13 παρ. 3 της ΕΙβ/221/65 Υγειον. Διατάξεως, όπως τροποποιήθηκε».

Η Βιομηχανική Ζώνη των Οиноφύτων τοποθετείται εντός του νομού της Βοιωτίας και στα όρια

της περιφέρειας της Αττικής. Αφενός η γειτνίαση με τον νομό Αττικής και αφετέρου το Προεδρικό Διάταγμα που εκδόθηκε το 1984⁴ και επέβαλε περιορισμούς στην εγκατάσταση των διαφόρων βιομηχανιών στην Αττική οδήγησε στην απότομη αύξηση των βιομηχανιών στην περιοχή των Οиноφύτων. Σύμφωνα με το Τεχνικό Επιμελητήριο Ελλάδος (ΤΕΕ) το 2009, στην περιοχή των Οиноφύτων δραστηριοποιούνταν 700 βιομηχανίες από τις οποίες 500 παρήγαγαν υγρά βιομηχανικά απόβλητα (ημερήσιος παραγόμενος όγκος υγρών αποβλήτων 0,3–3000 m³). Οι βιομηχανίες που κυρίως παράγουν υγρά απόβλητα είναι κλωστοϋφαντουργεία, βαφεία, φινιριστήρια, μεταλλουργικές, χημικές και κτηνοτροφικές μονάδες και βιομηχανίες τροφίμων.⁵ Ήδη από την αρχή της δεκαετίας του 1990 οι κάτοικοι της περιοχής διαμαρτύρονταν σχετικά με τον αποχρωματισμό και τη θολερότητα του πόσιμου νερού. Τον Μάρτιο του 2007 εκδόθηκε από τον Γενικό Επιθεωρητή Δημόσιας Διοίκησης έκθεση ελέγχου μετά από αυτεπάγγελτη έρευνα με αντικείμενο ελέγχου τη νομιμότητα και πληρότητα των δικαιολογητικών των αδειών διάθεσης υγρών αποβλήτων 19 εταιρειών που βρίσκονται και δραστηριοποιούνται στην περιοχή του Ασωπού ποταμού.⁶ Στο Μικτό Κλιμάκιο Ελέγχου, εκτός του Ειδικού Επιθεωρητή του Γραφείου του Γενικού Επιθεωρητή, συμμετείχαν ένας Επιθεωρητής της Ειδικής Υπηρεσίας Επιθεωρητών Περιβάλλοντος (ΕΥΕΠ) και ένας του Σώματος Επιθεωρητών Υπηρεσιών Υγείας & Πρόνοιας (ΣΕΥΥΠ). Στα συμπεράσματα της εν λόγω έκθεσης μεταξύ άλλων σημειώνεται ότι ορισμένες εταιρείες έχουν λάβει Άδεια Λειτουργίας χωρίς να έχουν λάβει την απαιτούμενη Άδεια Διάθεσης των λυμάτων-υγρών αποβλήτων τους ή και εγκεκριμένη μελέτη επεξεργασίας και διάθεσης των λυμάτων-υγρών αποβλήτων. Επιπλέον, μετά από τις αυτοψίες των Επιθεωρητών της ΕΥΕΠ, βρέθηκαν σε απορροφητικούς βόθρους κάποιων βιομηχανιών, οι οποίες χρησιμοποιούσαν χρώμιο ή ενώσεις αυτού στην παραγωγική τους διαδικασία, πολύ υψηλές συγκεντρώσεις Cr⁺⁶. Οι βιομηχανίες αυτές προέβαιναν σε υπεδάφια διάθεση των αποβλήτων τους, ενώ τους είχε δοθεί άδεια λειτουργίας παραβλέποντας την εφαρμογή συγκεκριμένων διατάξεων. Το 2007 το τότε Υπουργείο Περιβάλλοντος, Χωροταξίας

και Δημοσίων Έργων επέβαλε σε βιομηχανίες πρόστιμο για την παράνομη διάθεση βιομηχανικών λυμάτων με υψηλή συγκέντρωση σε εξασθενές χρώμιο (Cr^{+6}) στον Ασωπό ποταμό.⁷ Ο Συνήγορος του Πολίτη πραγματοποίησε αυτοψία 2 φορές (29/9/2009 και 18/3/2010) στη Μονάδα Επεξεργασίας Λυμάτων και Βοθρολυμάτων των Δήμων Οινοφύτων και Σχηματαρίου.^{8,9} Και στις δύο εκθέσεις αυτοψίας σημειώνονται σειρά ελλείψεων στα στάδια επεξεργασίας και τον Η/Μ εξοπλισμό της εγκατάστασης με αποτέλεσμα να προκαλούνται κίνδυνοι για τη δημόσια υγεία (προβληματική λειτουργία της μονάδας και υπερχειλίση των λυμάτων στο κεντρικό αντλιοστάσιο του Δήμου Οινοφύτων). Αξίζει να σημειωθεί ότι τα επεξεργασμένα λύματα διατίθενται στον ποταμό Θερμιδώνα ο οποίος εκβάλλει στον ποταμό Ασωπό. Επιπλέον, αυτοψία διενεργήθηκε (18/2/2010) από τον Συνήγορο του Πολίτη στο διυλιστήριο νερού του ΔΔ Οινοφύτων και του

ΔΔ Αγίου Θωμά.¹⁰ Στην έκθεση της εν λόγω αυτοψίας σημειώνονται επίσης σειρά παραλείψεων σχετικά με τη λειτουργία των δύο διυλιστηρίων. Το 2010 εκδόθηκε Κοινή Υπουργική Απόφαση «με σκοπό την προστασία, αναβάθμιση και αποκατάσταση της καλής κατάστασης, οικολογικής και χημικής των υδάτων του ποταμού Ασωπού, των παραποτάμων του και των ρεμάτων που βρίσκονται στην υδρογεωλογική λεκάνη του Ασωπού ποταμού, ώστε η ποιότητα των υδάτων να είναι κατάλληλη για κάθε χρήση πλην της παραγωγής νερού για πόση και κολύμβηση» καθορίζοντας ποιοτικά περιβαλλοντικά πρότυπα στον ποταμό Ασωπό και τις οριακές τιμές εκπομπών υγρών βιομηχανικών αποβλήτων στη λεκάνη απορροής του Ασωπού.¹¹

Στο πλαίσιο επιτόπιας έρευνας που πραγματοποιήθηκε στην περιοχή των Οινοφύτων αποτυπώθηκε στον χάρτη της περιοχής (εικ. 1) η συντριπτική πλειοψηφία των βιομηχανικών



Εικόνα 1. Αριθμημένες βιομηχανικές μονάδες στη ΒΙΠΕ Οινοφύτων

μονάδων της Βιομηχανικής Ζώνης (αριθμημένες). Στον εν λόγω χάρτη φαίνονται ευκρινώς η Εθνική οδός Αθηνών-Θεσσαλονίκης, η σιδηροδρομική γραμμή, ο ποταμός Ασωπός και το ΔΔ των Οиноφύτων το οποίο περικλείεται από τις βιομηχανίες.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκε επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από την Ιατρική Σχολή Αθηνών στην περιοχή των Οиноφύτων, η οποία υπολόγισε για τους μόνιμους κατοίκους της περιοχής την περίοδο 1999–2009 σε σύγκριση με την περιφέρεια της Βοιωτίας αυξημένο προτυπωμένο πληθικό θνησιμότητας (SMR) για ορισμένους τύπους καρκίνου όπως ο πρωτοπαθής καρκίνος ήπατος (SMR=1104, 95% CI 405–2403, $P<0,001$), ο καρκίνος του πνεύμονα (SMR=145, 95% CI 100–203, $P=0,047$) για τους άντρες και τις γυναίκες και ο καρκίνος του νεφρού και άλλων οργάνων του ουροποιογεννητικού (SMR=368, 95% CI 119–858, $P=0,025$) για τις γυναίκες.¹² Η αυξημένη θνησιμότητα (όπως αυτή εκτιμήθηκε για συγκεκριμένους καρκίνους για την περίοδο 1999–2009) στην περιοχή των Οиноφύτων αποτελεί αφορμή της παρούσας μελέτης και σημαντική ένδειξη της καρκινογένεσης των βαρέων μετάλλων μέσω του πόσιμου νερού όπως το αρσενικό και το χρώμιο, για τα οποία έχουν παρατηρηθεί σημαντικές υπερβάσεις των ανώτατων επιτρεπτών ορίων σε μετρήσεις που περιγράφονται παρακάτω.

3. Χρήσεις και βιομηχανική προέλευση των βασικότερων βαρέων μετάλλων

Το εξασθενές χρώμιο (Cr^{+6}) έχει πολλές χρήσεις στη βιομηχανία. Στις μεταλλοβιομηχανίες χρησιμοποιούνται πολλές ενώσεις του Cr^{+6} ως επιστρώσεις προστασίας μεταλλικών επιφανειών από τη διάβρωση (anti-corrosion and conversion coatings). Η διεργασία επίστρωσης με χρωμικά εφαρμόζεται για την παθητικοποίηση μεταλλικών επιφανειών αλουμινίου, ψευδαργύρου, καδμίου, χαλκού, αργύρου, μαγνησίου, κασσιτέρου και κραμάτων τους. Επίσης, οι ενώσεις του Cr^{+6} χρησιμοποιούνται σε βαφές υφασμάτων και δέρματος, σε χρώματα και μελάνια. Εκτεταμένη χρήση των αλάτων του Cr^{+6} (κυρίως

του χρωμικού νατρίου και αμμωνίου) γίνεται στη βυρσοδεψία. Το αρσενικό (As) χρησιμοποιείται για την εξόρυξη, την τήξη μη σιδηρούχων μετάλλων και την καύση ορυκτών καυσίμων. Επιπλέον, στο παρελθόν περιέχονταν στα φυτοφάρμακα, τα ζιζανιοκτόνα, τα εντομοκτόνα, καθώς επίσης και ως συντηρητικό της ξυλείας και στα πρόσθετα των ζωοτροφών. Το κάδμιο (Cd) χρησιμοποιείται ευρύτατα σε κράματα (επικαδμίωση μετάλλων) και στις μπαταρίες (ηλεκτρόδια καδμίου). Το νικέλιο (Ni) χρησιμοποιείται στη βιομηχανία κυρίως ως συστατικό σιδηρούχων και μη σιδηρούχων κραμάτων. Επιπλέον, χρησιμοποιείται στην κατασκευή των ηλεκτροδίων των μπαταριών ως αντιδιαβρωτικό και θερμοάντοχο υλικό. Τέλος, σε βιομηχανικές μονάδες για την υδρογόνωση των φυτικών ελαίων, την οξειδωση των υδρογονανθράκων, καθώς και την παραγωγή λιπασμάτων, φυτοφαρμάκων και μυκητοκτόνων.

Στη ΒΙΠΕ Ζώνη των Οиноφύτων υπάρχουν βιομηχανικές μονάδες (μεταλλουργίες, βαφεία, φινιριστήρια, παραγωγής χρωμάτων και μπαταριών κ.ά.) που χρησιμοποιούν βαρέα μέταλλα κατά την παραγωγική διαδικασία.

4. Υφιστάμενες μετρήσεις βαρέων μετάλλων στο πόσιμο νερό της περιοχής

Μετά από αναζήτηση διαθέσιμων μετρήσεων (στη βιβλιογραφία και σε οργανισμούς ή εκπαιδευτικά ιδρύματα) βαρέων μετάλλων που έχουν πραγματοποιηθεί στην περιοχή σε δείγματα νερού, ατμοσφαιρικού αέρα ή/και εδάφους εντοπίστηκαν μόνο δύο σχετικές μελέτες (του ΙΓΜΕ και του τμήματος Γεωλογίας και Γεωπεριβάλλοντος του Πανεπιστημίου Αθηνών) οι οποίες περιέχουν μετρήσεις βαρέων μετάλλων σε πηγές πόσιμου νερού εντός της περιοχής των Οиноφύτων. Επιπλέον, από την αρμόδια Δ/ση του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης (ΥΥΚΑ) και τον Δήμο Οиноφύτων υπάρχουν διαθέσιμες σχετικές μετρήσεις για την τελευταία δεκαετία.

Αξίζει να σημειωθεί ότι γενικά μετρήσεις για το εξασθενές χρώμιο είναι διαθέσιμες μόνο μετά το

2007 για την περιοχή των Οινοφύτων στο πόσιμο νερό. Συνοπτικά παρακάτω καταγράφονται:

4.1. Μετρήσεις στο δίκτυο ύδρευσης του δήμου Οινοφύτων

Μετρήσεις που αποκτήθηκαν μετά από αίτηση στην αρμόδια Δ/ση του ΥΚΑ και τον Δήμο Οινοφύτων και αφορούν στα έτη 2001–2010, σε συγκεκριμένα σημεία μετρήσεων εντός του Δήμου Οινοφύτων και με τις εξής παραμέτρους: Al (Αλουμίνιο), As (Αρσενικό), B (Βόριο), Cd (Κάδμιο), Cr (Ολικό χρώμιο), Cr⁺⁶ (Εξασθενές χρώμιο), Cu (Χαλκός), Fe (Σίδηρος), Hg (Υδράργυρος), Mn (Μαγνήσιο), Ni (Νικέλιο), Pb (Μόλυβδος), Sb (Αντιμόνιο), Se (Σελήνιο). Το 1996 μετρήθηκε από τον Δήμο Οινοφύτων συγκέντρωση Cr⁺⁶ ίση με 54 μg/L σε παροχή πόσιμο νερού. Κατά τη χρονική περίοδο (Ιούλιος 2007 έως Ιούλιος 2010) πραγματοποιήθηκαν επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε δείγματα πόσιμο νερού εντός του Δήμου Οινοφύτων. Μεταξύ των μετρήσεων αυτών υπήρξαν 13 μετρήσεις με τιμές ανώτερες των 10 μg/L και ανώτατη τιμή 51 μg/L για το Cr⁺⁶. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε 16 μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν το 2007 και το 2008 καταγράφηκαν τιμές για το Cr⁺⁶ ανώτερες των 8 μg/L. Όπως αναφέρθηκε από την αρμόδια υπηρεσία του Δήμου Οινοφύτων στις αρχές του 2009 ο Δήμος Οινοφύτων υδρεύεται πλέον από τη λίμνη του Μόρνου η οποία αποτελεί μέρος του δικτύου παροχής πόσιμο νερού και για την πόλη της Αθήνας. Πιο πρόσφατες μετρήσεις (Ιούνιος 2009 έως Ιούλιος 2010) καταγράφουν μικρότερες σχετικά συγκεντρώσεις Cr⁺⁶ με εύρος <0,01–1,53 μg/L. Σχετικά με τις μετρήσεις του Cr, οι συγκεντρώσεις που καταγράφηκαν κυμαίνονταν από 0,1 έως 54,9 μg/L. Το 2003 σημειώθηκαν 4 μετρήσεις (50,3 έως 54,9 μg/L) με τιμές ανώτερες του ανώτατου επιτρεπτού ορίου στο πόσιμο νερό (50 μg/L). Οι τιμές του Ni κυμαίνονταν από <1 έως 18,3 μg/L, του Hg από <0,3 έως <0,2 μg/L, ενώ του Cd ήταν <0,015 μg/L χωρίς να σημειώνονται υπερβάσεις των ανώτατων επιτρεπτών ορίων. Τέλος, οι τιμές του Pb κυμαίνονταν από <0,1 έως 17,8 μg/L και του As από 0,6 έως 22,3 μg/L. Υπερβάσεις του ανώτατου επιτρεπτού ορίου (10 μg/L) όσον αφορά στο As σημειώθηκαν κατά τα

έτη 2004 και 2008, ενώ όσον αφορά στον Pb (10 μg/L) το 2003.

4.2. Μελέτη του ΙΓΜΕ

Στο πλαίσιο μελέτης του Ινστιτούτου Γεωλογικών και Μεταλλευτικών Μελετών (ΙΓΜΕ),¹³ για την περίοδο Νοέμβριος 2007 έως Φεβρουάριος 2008, πραγματοποιήθηκαν χημικές αναλύσεις που αφορούσαν στα εξής ιχνοστοιχεία: Cr, Cr⁺⁶, Fe, Al, Ni, Mn, Cu, Zn, Ba, Cd, Pb, As, Co, Hg, Li, Sr, Ag, Mo, Sb, Se, Be, V, Tl, [PO₄]⁻³, B, SiO₂ και τον ολικό οργανικό άνθρακα ή TOC. Σε 35 δείγματα (από τα 87 που συλλέχθηκαν από πηγάδια της περιοχής των Οινοφύτων) ανιχνεύθηκε Cr⁺⁶ σε συγκεντρώσεις ανώτερες των 10 μg/L και ανώτερη τιμή συγκέντρωσης 156 μg/L (σε γεώτρηση πλησίον της κοίτης του Ασωπού βόρεια του Αγίου Θωμά). Υψηλή τιμή επίσης κατεγράφη και σε δεύτερη γεώτρηση πλησίον της κοίτης του Ασωπού 104 μg/L (γεώτρηση Γ89). Εκτιμάται με βεβαιότητα από την εν λόγω μελέτη ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις Cr⁺⁶ είναι αποτέλεσμα βιομηχανικής ρύπανσης της περιοχής. Υψηλές τιμές Cr διαπιστώθηκαν σε περιοχές εκατέρωθεν του ποταμού Ασωπού και στη γεώτρηση Γ107 πλησίον της κοίτης του ποταμού, βόρεια του Αγίου Θωμά 163 μg/L. Σχετικά με τις τιμές άλλων βαρέων μετάλλων, αυξημένες τιμές Ni παρατηρήθηκαν σε θέσεις εκατέρωθεν την κοίτης του Ασωπού ποταμού και νοτιοδυτικά της περιοχής Οινόης (μεταξύ Οινοφύτων και Σχηματαρίου), οι οποίες επίσης αποδίδονται στη βιομηχανική ρύπανση της περιοχής. Τέλος, αυξημένες συγκεντρώσεις As και Pb παρατηρήθηκαν σε ορισμένες περιοχές κοντά στον ποταμό Ασωπό και σε περιοχές Οινοφύτων, Σχηματαρίου και Αυλώνας. Στον πίνακα 1 φαίνονται αναλυτικά οι τιμές του As και του Pb σε γεωτρήσεις της περιοχής. Η πλειοψηφία και των περιπτώσεων αυτών εκτιμάται από τη μελέτη ότι οφείλονται σε σημειακές ή και διάχυτες εστίες ρύπανσης βιομηχανικής προελεύσεως.

4.3. Μελέτη του τμήματος Γεωλογίας και Γεωπεριβάλλοντος του Πανεπιστημίου Αθηνών

Στη μελέτη που διεξήχθη από το τμήμα Γεωλογίας και Γεωπεριβάλλοντος του Πανεπιστημίου

Πίνακας 1. Οι τιμές του As και του Pb σε γεωτρήσεις της περιοχής των Οινοφύτων (μελέτη ΙΓΜΕ)

As*		Pb*	
Θέση	μg/L	Θέση	μg/L
Γ8	17	Γ17	13
Γ38	10	Γ87	12
Γ39	50	Γ92	17
Γ81	10		
Γ94	12		

*Ανώτατο επιτρεπτό όριο: As και Pb 10 μg/L

Αθηνών¹⁴ κατά το χρονικό διάστημα από τον Σεπτέμβριο 2008 έως και τον Δεκέμβριο 2008, στην ευρύτερη περιοχή των Οινοφύτων, έγινε υδατοληψία 4 δειγμάτων: 2 στον Δήμο Οινοφύτων (υπόγεια ύδατα) και 2 στον Ασωπό ποταμό (επιφανειακά ύδατα). Μετρήθηκαν οι εξής παράμετροι: Cr, Cr+6, Ca, Mg, Fe, Al, As, B, Ba, Cu, K, Li, Mn, Na, Ni, P, S, Se, Si, V, Zn, pH, Eh, CND, TDS. Οι τιμές του Cr στα 4 δείγματα κυμαίνονταν από 5 έως 53 μg/L (ανώτατο επιτρεπτό όριο: 50 μg/L), οι τιμές του Cr⁺⁶ από 4 έως 53 μg/L, οι τιμές του As από 2 έως 15 μg/L (ανώτατο επιτρεπτό όριο: 10 μg/L), του Ni από 3 έως 11 μg/L (ανώτατο επιτρεπτό όριο: 20 μg/L) και του ψευδαργύρου (Zn) από 0,7 έως 15 μg/L (ανώτατο επιτρεπτό όριο: 3000 μg/L).

Στον πίνακα 2 καταγράφονται συνοπτικά οι διαθέσιμες μετρήσεις των βαρέων μετάλλων (Cr⁺⁶, Cr, As, Ni, Hg, Cd, Pb, Zn) σε δείγματα νερού στην

Πίνακας 2. Συνοπτικά, οι διαθέσιμες (από τρεις φορές) μετρήσεις βαρέων μετάλλων (Cr⁺⁶, Cr, As, Ni, Hg, Cd, Pb, Zn), σε δείγματα νερού που συλλέχτηκαν στην ευρύτερη περιοχή των Οινοφύτων

	Cr ⁺⁶	Cr	As	Ni	Hg	Cd	Pb	Zn
Ανώτατο επιτρεπτό όριο (μg/L)	Δεν έχει ορισθεί	50	10	20	1	5	10	3000
Δήμος Οινοφύτων & ΥΥΚΑ	0,01-51	0,1-54	0,6-22,3	<1-18,3	<0,2-0,3	<0,015	<0,1-17,8	ΜΔ
ΙΓΜΕ	<10-156	<5-180	<5-50	<5-38	<1	<1	<5-17	<5-4500
Τμήμα Γεωλογίας & Γεωπεριβάλλοντος του Πανεπιστημίου Αθηνών	4-53	5-53	2-15	3-11	ΜΔ	ΜΔ	ΜΔ	0,7-15

ΜΔ: Μη διαθέσιμες

ευρύτερη περιοχή των Οινοφύτων όπως περιγράφηκαν παραπάνω.

5. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, οι αυξημένες συγκεντρώσεις των βαρέων μετάλλων, με σημαντικές υπερβάσεις των ανώτατων επιτρεπτών ορίων στο Cr, As, Ni, Pb και Zn, είναι πολύ πιθανό να είναι αποτέλεσμα της βιομηχανικής ρύπανσης της περιοχής με επιπτώσεις στην υγεία των κατοίκων και των εργαζομένων στην περιοχή. Επιτακτική κρίνεται η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα σε ατομικό επίπεδο ώστε να διερευνηθεί σε βάθος το ζήτημα της ρύπανσης του πόσιμου νερού από βαρέα μέταλλα στην περιοχή των Οινοφύτων με απώτερο σκοπό τη λήψη αποτελεσματικών προληπτικών μέτρων.

Ευχαριστίες

Η παρούσα έρευνα έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο, ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) – Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος II. Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου.



Βιβλιογραφία

1. Νόμος υπ' αριθμ. 3852/2010. «Νέα Αρχιτεκτονική της Αυτοδιοίκησης και της Αποκεντρωμένης Διοίκησης – Πρόγραμμα Καλλικράτης» (ΦΕΚ 87Α/7 Ιουνίου 2010)
2. Γ1/1806/1969 απόφαση των Υπουργών Συντονισμού, Εσωτερικών, Κοινωνικών Υπηρεσιών, Γεωργίας, Βιομη-

χανίας και Δημοσίων Έργων (ΦΕΚ 200/Β/20-03-1969) «Περί ορισμού χρήσεων υδάτων ποταμού Ασωπού και των συμβαλλόντων ρεμάτων και καθορισμού ειδικών όρων διαθέσεως λυμάτων και βιομηχανικών αποβλήτων εις αυτούς»

3. ΑΠΟΦ 196//1979 (ΑΠΟΦ 19640 ΦΕΚ Β 1136 1979): Διάθεση υγρ.αποβλ.στον Βόρ.-Νότ.Ευβοϊκό Κόλπ. Μαλιακό-Πεταλίων (78524)
4. ΠΔ: 84/84 (ΦΕΚ 33/Α/21-3-84) «Ίδρυση, επέκταση, εκσυγχρονισμός, συγχώνευση και μετεγκατάσταση βιομηχανιών, βιοτεχνιών και αποθηκών μέσα στα όρια του ηπειρωτικού τμήματος του Νομού Αττικής και των νησιών Σαλαμίνας και Αίγινας»
5. Τεχνικό Επιμελητήριο Ελλάδος (ΤΕΕ): Το πρόβλημα του Ασωπού ποταμού Προτάσεις αντιμετώπισής του. Αθήνα, 2009
6. Γενικός Επιθεωρητής Δημόσιας Διοίκησης, Έκθεση Ελέγχου: Ο έλεγχος νομιμότητας και πληρότητας δικαιολογητικών των αδειών διάθεσης υγρών αποβλήτων 19 εταιρειών που δραστηριοποιούνται στην περιοχή του Ασωπού ποταμού. Αθήνα, 2007
7. ΥΠΕΧΩΔΕ Ανακοίνωση Τύπου: Πρόστιμα συνολικού ύψους 1,4 εκατ. ευρώ σε εταιρείες που δραστηριοποιούνται στην περιοχή του Ασωπού ποταμού. Αθήνα, 2007
8. Συνήγορος του Πολίτη. Έκθεση αυτοψίας στη Μονάδα Επεξεργασίας Λυμάτων και Βοθρολυμάτων των Δήμων Οινοφύτων και Σχηματαρίου, 18-3-2010 (Αριθμ.Πρωτ.: 1682/09/2.5)
9. Συνήγορος του Πολίτη. Έκθεση αυτοψίας στη Μονάδα Επεξεργασίας Λυμάτων και Βοθρολυμάτων των Δήμων Οινοφύτων και Σχηματαρίου, 29-9-2009 (Αριθμ.Πρωτ.: 1682/09/2.3)
10. Συνήγορος του Πολίτη. Έκθεση αυτοψίας στο Διυλιστήριο νερού του ΔΔ Οινοφύτων και του ΔΔ Αγίου Θωμά 18-2-2010 (Αριθμ.Πρωτ.: 2550/10/2.3)
11. ΥΑ 20488/2010 - Καθορισμός ποιοτικών περιβαλλοντικών προτύπων στον ποταμό Ασωπό και οριακών τιμών εκπομπών υγρών βιομηχανικών αποβλήτων στη λεκάνη απορροής του Ασωπού
12. Linos A, Petralias A, Christophi CA et al. Oral ingestion of hexavalent chromium through drinking water and cancer mortality in an industrial area of Greece. An ecological study. *Environ Health* 2011, 10:50
13. ΙΓΜΕ. Αναγνωριστική υδρογεωλογική-υδροχημική έρευνα ποιοτικής επιβάρυνσης των υπόγειων νερών της ευρύτερης περιοχής της λεκάνης του Ασωπού Ν. Βοιωτίας, Ινστιτούτου Γεωλογικών και Μεταλλευτικών Μελετών. Αθήνα, 2008
14. Vasilatos C, Megremi I, Economou-Eliopoulos M et al. Hexavalent chromium and other toxic elements in natural waters in the Thiva-Tanagra-Malakasa Basin, Greece. *Hell J Geosci* 2008, 43:57-66

Υποβλήθηκε 19.11.2011
Εγκρίθηκε 11.12.2011

Απεικονιστικά ευρήματα οξείας διάμεσης πνευμονίας Περιγραφή περιστατικού και βιβλιογραφική ανασκόπηση

**Κ. Στεφανίδης, Δ. Τσιόλιας, Χ. Κολοφούση,
Ι. Καλογερόπουλος, Αικ. Ταβερναράκη,
Σ. Μπενάκης**

*Τμήμα Αξονικού και Μαγνητικού Τομογράφου,
ΠΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η οξεία διάμεση πνευμονία αποτελεί μία ταχέως εξελισσόμενη νόσο αγνώστου αιτιολογίας. Χαρακτηρίζεται από ιστολογικά ευρήματα διάχυτης κυψελιδικής βλάβης και συνήθως παρουσιάζεται σε προηγουμένως υγιή άτομα. Η περιγραφή των ακτινολογικών ευρημάτων τόσο της ακτινογραφίας θώρακος όσο και της αξονικής τομογραφίας σύμφωνα με τη βιβλιογραφία είναι περιορισμένη λόγω του μικρού αριθμού περιστατικών. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η περιγραφή των ακτινολογικών ευρημάτων ενός περιστατικού οξείας διάμεσης πνευμονίας, η συσχέτιση της ακτινολογικής εικόνας με τα ιστολογικά στάδια της νόσου καθώς και η σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Λέξεις ευρετηρίου Οξεία διάμεση πνευμονία, ακτινογραφία θώρακος, αξονική τομογραφία θώρακος.

Η οξεία διάμεση πνευμονία (Acute Interstitial Pneumonia, AIP) αποτελεί μία ταχέως εξελισσόμενη μορφή ιδιοπαθούς διάμεσης πνευμονίας. Χαρακτηρίζεται από βλάβη του πνευμονικού διάμεσου ιστού με ταχεία ανάπτυξη αναπνευστικής ανεπάρκειας καθώς επίσης και από ιστοπαθολογικά ευρήματα διάχυτης κυψελιδικής βλάβης.¹⁻⁴

Αλληλογραφία: Κ. Στεφανίδης, Σειρήνων 87, 175 61 Παλ. Φάληρο, Αθήνα
e-mail: kostef77@gmail.com

Imaging findings of acute interstitial pneumonia Case report and review of the literature

**K. Stefanidis, D. Tsiolias, C. Kolofousi,
I. Kalogeropoulos, Aik. Tavernaraki,
S. Benakis**

*Department of CT and MRI, “Evangelismos” University
General Hospital of Athens, Athens, Greece*

ABSTRACT Acute interstitial pneumonia is a fulminant disease of unknown etiology. It is characterized by histological findings of diffuse alveolar damage and usually occurs in previously healthy persons. Description of the radiological findings and specifically, those of chest radiography and computed tomography, according to the literature, has been limited to a small number of cases. Aim of this study, is to present the radiological findings of a case of acute interstitial pneumonia, to correlate these findings with the histological phases of the disease and to compose a short review of the literature.

Key words Acute interstitial pneumonia, chest radiography, chest CT.

Η AIP διαφέρει από τους χρόνιους τύπους διάμεσης πνευμονίας και παρουσιάζεται σε προηγουμένως υγιή άτομα χωρίς ιστορικό αναπνευστικής νόσου.⁵

Η νόσος πρωτοπεριγράφηκε το 1944 στο νοσοκομείο Johns Hopkins. Συγκεκριμένα, οι Louis

Corresponding author: K. Stefanidis, 87 Sirinon street, GR-175 61 Pal. Faliro, Athens, Greece
e-mail: kostef77@gmail.com

Hamman και Arnold Rich περιέγραψαν τα κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά μιας μικρής σειράς ασθενών οι οποίοι ανέπτυξαν ταχέως εξελισσόμενη θανατηφόρο πνευμονική νόσο.¹ Οι ασθενείς εμφάνισαν βήχα και ταχέως εξελισσόμενη αναπνευστική δυσχέρεια και απεβίωσαν λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας και δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας εντός 1–6 μηνών από την έναρξη των συμπτωμάτων.^{6–9} Τα παθολογοανατομικά ευρήματα της νόσου περιελάμβαναν το κυψελιδικό οίδημα, τη δημιουργία υαλοειδούς μεμβράνης καθώς και την εκτεταμένη πλήρωση του πνευμονικού διάμεσου ιστού από ινώδη ιστό. Η κατάσταση αυτή περιγράφηκε ως «Κεραυνοβόλος Διάχυτη Διάμεση Πνευμονική Ίνωση».

Στη συνέχεια, το 1986, η ερευνητική ομάδα της Katzenstein² περιέγραψε τα κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της ίδιας νόσου σε οκτώ ασθενείς, οι οποίοι εμφάνισαν συμπτώματα οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας και τέθηκαν σε μηχανική υποστήριξη εντός δύο εβδομάδων από την έναρξη των συμπτωμάτων. Οι έξι από τους επτά ασθενείς απεβίωσαν εντός έξι μηνών, ενώ ο ένας ανάρρωσε πλήρως. Τα παθολογοανατομικά ευρήματα περιελάμβαναν την πάχυνση του τοιχώματος των κυψελίδων λόγω οιδήματος, την παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων και τον ενεργό πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών χωρίς ωστόσο μεγάλη εναπόθεση κολλαγόνου. Επιπλέον, συνυπήρχε εκτεταμένη κυψελιδική βλάβη με ταυτόχρονη δημιουργία υαλοειδούς μεμβράνης.^{2,10,11}

Ο όρος AIP χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά λόγω της ανάγκης να διακριθεί αυτή η μορφή της διάμεσης πνευμονίας από τις χρόνιες, αργά εξελισσόμενες ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονίες, όπως η συνήθης διάμεση πνευμονία (UIP) καθώς οι μη ειδικές διάμεσες πνευμονίες (NSIP).¹² Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι σε ορισμένες περιπτώσεις η AIP συγχέεται με άλλες κλινικές οντότητες που χαρακτηρίζονται από ταχέως εξελισσόμενη διάμεση πνευμονία και ειδικότερα με τις δευτεροπαθείς οξείες διάμεσες πνευμονίες και τους ταχέως εξελισσόμενους τύπους της κρυπτογενούς διάμεσης κυψελίτιδας (COP). Η AIP αποτελεί την ίδια οντότητα που περιγράφηκε από τους Hamman και Rich και είναι γνωστή με διάφορες ονομασίες

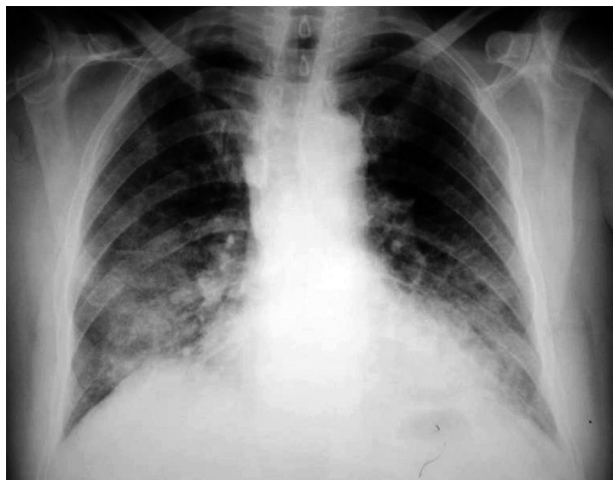
όπως «σύνδρομο Hamman-Rich», «ταχέως εξελισσόμενη διάμεση πνευμονία» και ως «διάχυτη κυψελιδική βλάβη».^{2,10,11}

Τα συνήθη ακτινολογικά ευρήματα στην ακτινογραφία (α/α) και στην Αξονική Τομογραφία (ΑΤ) θώρακος περιλαμβάνουν περιοχές θαμβής υάλου, περιοχές πύκνωσης, βρογχεκτασίες εξέλξεως και σε ορισμένες περιπτώσεις περιοχές ίνωσης δίκην εικόνας «μελικηρύθρας». Η ακτινολογική εικόνα της AIP είναι παρόμοια με αυτή του συνδρόμου της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS). Ωστόσο, τα ακτινολογικά ευρήματα της νόσου, τόσο στην έναρξή της όσο και στην εξέλιξή της, περιγράφονται σε περιορισμένο αριθμό μελετών, σύμφωνα και με τη διεθνή βιβλιογραφία.

Περιγραφή περιπτώσεως

Άρρεν ασθενής, 67 ετών, πρώην καπνιστής, εισήχθη στην πνευμονολογική κλινική του νοσοκομείου μας λόγω οξείας δύσπνοιας κοπώσεως με συνοδό μη παραγωγικό βήχα και δεκαδική πυρετική κίνηση. Ο ασθενής δεν ανέφερε κάποιο γνωστό πνευμονολογικό νόσημα ή λήψη φαρμάκων, δεν υπήρχε ιστορικό έκθεσης σε τοξικούς παράγοντες ούτε ιστορικό επαφής με κατοικίδια ζώα (σκύλους, γάτες ή πτηνά).

Η αρχική α/α θώρακος (εικ. 1) ανέδειξε διάχυτες αμφοτερόπλευρες συρρέουσες κυψελιδικού τύπου σκιάσεις, κυρίως στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία. Η



Εικόνα 1. Αρχική ακτινογραφία θώρακος. Αναδεικνύεται παρουσία διάχυτων κυψελιδικού τύπου σκιάσεων στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία, εντονότερα δεξιά

ΑΤ θώρακος ανέδειξε περιοχές θαμβής υάλου αμφοτερόπλευρα, κυρίως δεξιά (εικόνες 2, 3). Το Triplex καρδιάς που διενεργήθηκε δεν παρουσίασε κάποιο ιδιαίτερο εύρημα. Ακολούθησε βρογχοσκόπηση και λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος για τον αποκλεισμό κακοήθειας, ηωσινοφιλικής πνευμονίας, ενδοκυψελιδικής αιμορραγίας ή και λοίμωξης του αναπνευστικού με αρνητική κυτταρολογική και αρνητική καλλιέργεια για κοινά μικρόβια.

Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε συντηρητικά με κινολόνες και υποστηρικτική αγωγή για 10 ημέρες, χωρίς όμως ανταπόκριση στη θεραπεία. Η κλινική εικόνα του επιδεινώθηκε και ακολούθησε η μεταφορά του στη

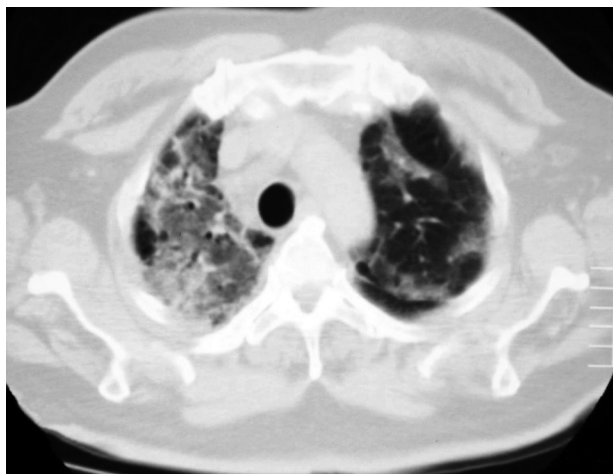


Εικόνα 2. Εγκάρσια τομή ΑΤ θώρακος σε πνευμονικό παράθυρο και στο ύψος του αορτικού τόξου. Παρουσία περιοχών εικόνας θαμβής υάλου άμφω, εντονότερα στον δεξιό άνω λοβό



Εικόνα 3. Εγκάρσια τομή ΑΤ θώρακος σε πνευμονικό παράθυρο και σε χαμηλότερο επίπεδο αναδεικνύει παρόμοια εικόνα θαμβής υάλου

ΜΕΘ όπου και λόγω της αναπνευστικής ανεπάρκειας τέθηκε σε μηχανική υποστήριξη. Ακολούθησε η διενέργεια ΑΤ θώρακος. Τα ευρήματα της ΑΤ (εικόνες 4, 5) ήταν σαφώς επιδεινούμενα με υπεροχή των διαμέσων ευρημάτων, ίνωση και εικόνα μελικηρύθρας σε αμφότερα τα πνευμονικά πεδία. Ο ασθενής τελικά υπεβλήθη σε ανοιχτή βιοψία πνεύμονα η οποία επιβεβαίωσε ιστο-



Εικόνα 4. Επαναληπτική ΑΤ θώρακος μετά από χρονικό διάστημα 2 εβδομάδων. Εγκάρσια τομή ΑΤ θώρακος σε πνευμονικό παράθυρο και στο ύψος του αορτικού τόξου όπου ελέγχονται περιοχές πύκνωσης με συνοδό ίνωση, κυρίως του δεξιού άνω λοβού



Εικόνα 5. Επαναληπτική ΑΤ θώρακος μετά από χρονικό διάστημα 2 εβδομάδων. Εγκάρσια τομή ΑΤ θώρακος σε πνευμονικό παράθυρο και σε χαμηλότερο επίπεδο. Διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής με παρουσία περιοχών πύκνωσης με ταυτόχρονη συνύπαρξη ίνωσης και βρογχιεκτασιών κυρίως δεξιά

λογικά τη διάγνωση της AIP στην ινωτική φάση αυτής. Για τον λόγο αυτόν χορηγήθηκε φαρμακευτική αγωγή με κορτικοστεροειδή. Ο ασθενής τελικά απεβίωσε μετά από επεισόδιο κοιλιακής μαρμαρυγής και καρδιακή ανακοπή.

Συζήτηση

Η AIP αποτελεί μία ταχέως εξελισσόμενη νόσο αγνώστου αιτιολογίας. Παρουσιάζεται σε άτομα χωρίς ιστορικό αναπνευστικής νόσου και δεν σχετίζεται με καπνιστική συνήθεια όπως σε άλλες μορφές ιδιοπαθούς διάμεσης πνευμονίας (Αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία, DIP, Αναπνευστική βρογχιολίτις με διάμεση πνευμονία, RB-ILD). Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων παρουσιάζεται σε ηλικίες μεταξύ 50 και 55.¹¹ Ωστόσο, σε μερικές περιπτώσεις, όπως και στο δικό μας περιστατικό, μπορεί να παρουσιαστεί σε μεγαλύτερες ηλικίες.¹³ Χαρακτηρίζεται από ιστολογικά ευρήματα διάχυτης κυψελιδικής βλάβης (DAD) και από ταχέως εξελισσόμενη δύσπνοια η οποία αναπτύσσεται σε ημέρες ή εβδομάδες.^{1,3,11-17} Οι ασθενείς με AIP εμφανίζουν πτωχή πρόγνωση, με θνητότητα μεταξύ 60-100% εντός διαστήματος 6 μηνών.^{1,2,9,11,18-20} Παθολογοανατομικά, η AIP μπορεί να διαχωριστεί σε 3 αλληλένδετες και διαδοχικές φάσεις οι οποίες σχετίζονται με την κλινική εικόνα της νόσου: (1) την οξεία εκκριτική φάση, (2) την υποξεία παραγωγική φάση και (3) τη χρόνια ινωτική φάση.^{14,16}

Η οξεία εκκριτική αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδος από την εισβολή της νόσου και χαρακτηρίζεται από την παρουσία διάμεσου και κυψελιδικού οιδήματος, δημιουργία υαλοειδούς μεμβράνης, υπερπλασία των πνευμονοκυττάρων, ενδοκυψελιδική αιμορραγία καθώς και διήθηση του διάμεσου ιστού από φλεγμονώδη μονοκύτταρα.^{1,5,12,17,21,22} Η υποξεία παραγωγική φάση συνήθως ξεκινά κατά τη διάρκεια της δεύτερης εβδομάδας και χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών τόσο στον διάμεσο ιστό όσο και στις κυψελίδες.^{1,12,17} Η χρόνια ινωτική φάση παρατηρείται μετά την 8-10η ημέρα.^{14,16} Η ίνωση στην AIP χαρακτηρίζεται ιστολογικά από ανάπτυξη πολυάριθμων ινοβλαστών αλλά από σχετικά μικρή εναπόθεση κολλαγόνου.^{1,17}

Η κλινική εμφάνιση και η πορεία της AIP είναι παρόμοια με αυτή του συνδρόμου ARDS. Αντιθέτως, η πρόγνωση είναι καλύτερη στους ασθενείς με AIP συγκριτικά με τους ασθενείς με ARDS.²³ Η εισβολή της νόσου είναι οξεία (1-2 εβδομάδες) με δύσπνοια, βήχα, ταχεία εγκατάσταση αναπνευστικής ανεπάρκειας και ανάγκη μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης στην πλειοψηφία των ασθενών.²⁴⁻²⁶ Οι περισσότεροι ασθενείς αναφέρουν από το πρόσφατο ιστορικό τους συμπτωματολογία παρόμοια ιογενούς λοίμωξης. Σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50%, εμφανίζουν πυρετική κίνηση κατά το αρχικό στάδιο της νόσου, χωρίς ωστόσο να ανευρίσκεται κάποιος αιτιολογικός παράγοντας (ιός ή βακτήριο) στις εργαστηριακές εξετάσεις.

Η θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει εκτός από τη μηχανική υποστήριξη, τη χορήγηση κορτικοστεροειδών, αντιβιοτικών και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων καθώς και αντι-ιικών παραγόντων.^{5,27}

Τα ακτινολογικά ευρήματα της AIP είναι παρόμοια με αυτά του συνδρόμου ARDS.^{9,28} Παρόλ' αυτά, συνήθως είναι δύσκολη η διαφοροποίηση της οξείας από τη χρόνια φάση με βάση τα ακτινολογικά ευρήματα. Η σύγκριση με παλαιότερες AT βοηθά στη διαφοροποίηση αυτή. Η α/α θώρακος χαρακτηρίζονται από διάχυτες αμφοτερόπλευρες κυψελιδικού τύπου σκιάσεις το οποίο αποτελεί και το συχνότερο εύρημα⁹ καθώς και εικόνα μελικυρήθρας κατά την πρόοδο της νόσου. Στα ευρήματα της Αξονικής Τομογραφίας Υψηλής Ευκρίνειας (High Resolution Computed Tomography, HRCT) περιλαμβάνονται περιοχές θαμβής υάλου αμφοτερόπλευρα, οι οποίες αποτελούν και το συχνότερο εύρημα, περιοχές πύκνωσης, βρογχιεκτασίες εξ έλξεως και περιστασιακά εστιακές περιοχές με εικόνα μελικυρήθρας.⁹ Πιο συγκεκριμένα, στην οξεία φάση παρατηρούνται περιοχές θαμβής υάλου και περιοχές πύκνωσης στο πνευμονικό παρέγχυμα, χωρίς ωστόσο ανάπτυξη βρογχιεκτασιών, χωρίς διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής και χωρίς εμφάνιση κυστικών βλαβών (εικόνα μελικυρήθρας). Θεωρείται πως η οξεία εκκριτική φάση της AIP εκδηλώνεται με την ανάπτυξη εικόνας θαμβής υά-

λου στην HRCT. Στην AIP μπορεί να παρατηρηθεί εικόνα θαμβής υάλου και στις τρεις ιστολογικές φάσεις της νόσου.^{19,20} Με την πρόοδο της νόσου, στην υποξεία και ακολούθως στην ινωτική φάση αναπτύσσονται βρογχιεκτασίες και βρογχιολεκτασίες, δικτυωτή απεικόνιση του πνευμονικού παρεγχύματος, ίνωση και εικόνα μελικυρήθρας.

Η HRCT εκτός από την απεικόνιση της νόσου έχει και σημαντικό προγνωστικό ρόλο. Η ερευνητική ομάδα του Ickilado σε μια συγκριτική μελέτη των απεικονιστικών ευρημάτων 31 ασθενών με AIP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η HRCT δύναται να προβλέψει την έκβαση της νόσου.²⁹ Συγκεκριμένα, η παρουσία βρογχιεκτασιών υποδηλώνει εξέλιξη της νόσου στην ινωτική φάση και συνδέεται με πτωχή πρόγνωση.

Η διαφορική διάγνωση της AIP περιλαμβάνει ένα εύρος πνευμονοπαθειών, όπως την οξεία παρόξυνση διάμεσων πνευμονοπαθειών στα πλαίσια μη διαγνωσμένου κολλαγονικού νοσήματος, την οξεία παρόξυνση στα πλαίσια ιδιοπαθών διάμε-

σων πνευμονοπαθειών (UIP και NSIP), τη COP, την οξεία ηωσινοφιλική πνευμονία, την πνευμονία εξ υπερευαισθησίας και τα σύνδρομα διάχυτης κυψελιδικής αιμορραγίας. Στην περίπτωση της οξείας διάμεσης πνευμονοπάθειας στα πλαίσια μη διεγνωσμένου κολλαγονικού νοσήματος, όπως στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, στη δερματομυοσίτιδα, στο σύνδρομο Sjogren και στον συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο, η διαφορική διάγνωση προκύπτει από την εφαρμογή των αντίστοιχων ορολογικών δοκιμασιών.⁵ Ο συνδυασμός της κλινικής και ακτινολογικής εικόνας και η λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος οδηγεί στη διάγνωση στην πλειοψηφία των προαναφερόμενων πνευμονοπαθειών. Συγκεκριμένα, τα απεικονιστικά ευρήματα αυτής της σπάνιας νόσου με συνοδό την οξεία έναρξη των συμπτωμάτων είναι σημαντικά για την πρόγνωση της AIP. Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις, η τελική διάγνωση της AIP και γενικότερα των ιδιοπαθών διάμεσων πνευμονοπαθειών απαιτεί τη διενέργεια βιοψίας.

Βιβλιογραφία

- Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986, 10:256–267
- Hamman L, Rich A. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lung. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1944, 74:177–212
- Vourlekis JS, Brown KK, Schwartz MI. Acute interstitial pneumonia: current understanding regarding diagnosis, pathogenesis and natural history. *Semin Respir Crit Care Med* 2001, 22:399–408
- Takeshi J, Nestorf LM, Hiroyuki T et al. Acute interstitial pneumonia: Thin-Section CT Findings in 36 Patients. *Radiology* 1999, 211:859–863
- Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V et al. Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2000, 15:412–418
- Stack BHR, Choo-King, Heard BE. The prognosis of cryptogenic fibrotic alveolitis. *Thorax* 1972, 27:535–542
- Carrington CB, Gaenler EA, Couto RE et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978, 298:801–808
- Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI et al. Interstitial lung diseases of unknown cause: disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. *N Engl J Med* 1984, 310:154–166
- Primack SL, Hartman TE, Ikezoe J et al. Acute interstitial pneumonia: radiographic and CT findings in nine patients. *Radiology* 1993, 188:620–621
- Pratt DS, Schwartz MI, May JJ et al. Rapidly fatal pulmonary fibrosis: the accelerated variant of interstitial pneumonia. *Thorax* 1979, 34:587–593
- Olson J, Colby TV, Elliot CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990, 65:1538–1548
- Askin FB. Acute interstitial pneumonia: histopathologic patterns of acute lung injury and the Hamman-Rich Syndrome revisited. *Radiology* 1993, 188:820–821
- Bruminhent J, Yassir S, Pippim J. Acute Interstitial pneumonia (Hamman-Rich Syndrome) as a cause of idiopathic acute respiratory distress syndrome. *Case Report Med* 2011, 2011:628–743
- Wright JL. Adult respiratory distress syndrome. In: Thurlbeck WM, Churg AM (eds) *Pathology of the lung*. 2nd ed. New York, NY, Thieme, 1995:385–399
- Katzenstein AA. *Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease. Major Problems in Pathology*. Volume 13. 3rd edition. Philadelphia, PA, W.B. Saunders Co, 1997
- Tomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990, 1:593–619
- Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157:1301–1315
- Du Bois RM. Cryptogenic fibrosing alveolitis. In: Brewis RAL, Corrin B, Gibson GJ, Geddes DM (eds) *Respiratory Medicine*. 2nd ed. London, UK, W.B. Saunders Co., 1995:1376–1393

19. Kobayashi H, Itoh T, Sasaki Y et al. Diagnostic imaging of idiopathic adult respiratory distress syndrome (ARDS)/diffuse alveolar damage (DAD) histopathological correlation with radiological imaging. *Clin Imaging* 1996, 20:1-7
20. Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J et al. Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *Am J Roentgenol (AJR)* 1997, 168:333-338
21. Mayers J. *Pathology of diffuse lung disease*. 11th National ACCP Pulmonary Board Review. Chicago, IL, American College of Chest Physicians, 1996:143-154
22. Interstitial diseases. In: Colby TV, Lombard C, Yousem SA, Kitaichi M (eds) *Atlas of Pulmonary Surgical Pathology*. Philadelphia, WB Saunders, 1991:227-306
23. Quefatieh A, Stone CH, Di Giovine B, Toews GB, Hyzy RC. Low hospital mortality in patients with Acute Interstitial Pneumonia. *Chest* 2003, 124:554-559
24. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial co-ordination. The American-European Consensus Conference on ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149:818-824
25. Luce JM. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998, 26:369-376
26. Avnon LS, Pikovsky O, Sion-Vardy N et al. Acute Interstitial Pneumonia-Hamman-Rich Syndrome: Clinical Characteristics and Diagnostic and Therapeutic Considerations. *Anest Analg* 2009, 108:232-237
27. Ogawa D, Hashimoto H, Wada J et al. Successful use of cyclosporine A for the treatment of acute interstitial pneumonitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000, 39:1422-1424
28. Akira M. Computed tomography and pathologic findings in fulminant forms of idiopathic interstitial pneumonia. *J Thorac Imaging* 1999, 14:76-84
29. Ichikado K, Suga M, Muller N et al. Acute Interstitial Pneumonia. Comparison of High-Resolution Computed Tomography findings between survivors and non-survivors. *Am J Resp Crit Care Med* 2002, 165:1551-1556

Υποβλήθηκε 17.10.2011

Εγκρίθηκε 14.11.2011

Σύνδρομο HDR ή Barakat

**I. Κώστογλου-Αθανασίου, Δ. Στεφανόπουλος,
Κ. Τζιώρας, Α. Καρφή**

Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» ΕΕΣ, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Το σύνδρομο HDR (*Hypoparathyroidism, Deafness, Renal dysplasia syndrome*) ή σύνδρομο Barakat αποτελεί σπάνια κλινικοεργαστηριακή οντότητα που περιλαμβάνει την παρουσία υποπαραθυρεοειδισμού, νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας και νεφρικής δυσπλασίας. Οφείλεται σε μεταλλάξεις του *GATA3* γονιδίου που εδράζεται στο *XP.10p15* και κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο. Παρουσιάζεται ασθενής με κλινική συμπτωματολογία, εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα του συνδρόμου HDR ή Barakat. Άνδρας, 51 ετών, Καυκάσιος φυλής, με ιστορικό χρόνιας υπασβεστιαϊμίας υπό αγωγή, βαρηκοΐας άμφω και απλασίας αριστερού νεφρού, μεταφέρθηκε στο νοσοκομείο με υπερτονία κορμού και άκρων και πλήρη έκπτωση επιπέδου συνείδησης. Από τον έλεγχο τεκμηριώθηκε η συνύπαρξη (α) βαριάς υπασβεστιαϊμίας και υπερφωσφαταιμίας σε έδαφος σοβαρού υποπαραθυρεοειδισμού, (β) νεφρικής απλασίας με συνοδό χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και (γ) αμφοτεροπλεύρου νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας. Συνυπήρχε ανεπάρκεια της βιταμίνης D και ήπια υπομαγνησιαιμία. Συμπερασματικά, πρόκειται για σπανιότατο σύνδρομο, άλλη περίπτωση του οποίου δεν υπάρχει περιγεγραμμένη στην ελληνική βιβλιογραφία.

Λέξεις ευρετηρίου Σύνδρομο Barakat, σύνδρομο HDR, υποπαραθυρεοειδισμός, νευροαισθητηρίου βαρηκοΐα, νεφρική δυσπλασία.

Αλληλογραφία: I. Κώστογλου-Αθανασίου, Κορινθίας 7, 115 26 Αθήνα
e-mail: ikostoglouathanassiou@yahoo.gr

Barakat (HDR) Syndrome

**I. Kostoglou-Athanassiou, D. Stefanopoulos,
K. Tziouras, A. Karfi**

Department of Endocrinology, "Korgialenio-Benakio" General Hospital of Athens, Red Cross Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT HDR syndrome (*Hypoparathyroidism, Deafness, Renal dysplasia syndrome*) is a rare clinical entity, which includes the simultaneous presence of hypoparathyroidism, sensorineural deafness and renal dysplasia. It is due to mutations of *GATA3* gene in *XP.10p* and is inherited with the autosomal dominant type. We describe the case of a patient with clinical symptoms and laboratory and imaging findings compatible with HDR or Barakat syndrome. A Caucasian male, 51 years old, with a history of chronic hypocalcemia, sensorineural deafness affecting both ears and renal dysplasia was admitted due to hypertonia of body and extremities and loss of consciousness. He was found to have severe hypocalcemia, severe hypoparathyroidism, renal dysplasia with mild renal insufficiency and sensorineural deafness affecting both ears. Mild vitamin D insufficiency was also detected and serum magnesium was low. In conclusion, the extremely rare case of a patient with HDR or Barakat syndrome is described.

Key words Barakat syndrome, HDR syndrome, hypoparathyroidism, sensorineural deafness, renal dysplasia.

Corresponding author: I. Kostoglou-Athanassiou, 7 Korinthias street, GR-115 26 Athens, Greece
e-mail: ikostoglouathanassiou@yahoo.gr

Το σύνδρομο Barakat, γνωστό επίσης και ως HDR σύνδρομο (Hypoparathyroidism, Deafness, Renal dysplasia-syndrome), αποτελεί μία εξαιρετικά σπάνια κλινικοεργαστηριακή οντότητα που περιλαμβάνει την ταυτόχρονη παρουσία υποπαραθυρεοειδισμού, νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας και ποικίλων τύπων νεφρικής δυσπλασίας. Για πρώτη φορά περιγράφηκε το 1977 από τους Barakat et al.^{1,2} Οφείλεται σε διαταραχές του *GATA3* γονιδίου που εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 10 θέση χαρτογράφησης γονιδίου: 10pter-p13 ή 10p14-p15.11-6, οι οποίες καθιστούν τελικά το γονίδιο αυτό από λειτουργικά αδρανές.⁷ Οι συγκεκριμένες αλλοιώσεις έχουν να κάνουν με ανευπλοειδικές γενετικές ελλείψεις (deletions) του παράγοντα-ZFT (zinc-finger transcription factor), μερικές από τις οποίες μάλιστα αρκετά μεγάλες για να ανιχνευθούν και με το μικροσκόπιο, καθώς και με σημειακές μεταλλάξεις απλών νουκλεοτιδικών βάσεων στο γονίδιο *GATA*.³ Η βλάβη φαίνεται ότι μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας. Σημειώνεται ότι το *GATA3* σχετίζεται σημαντικά με την εμβρυϊκή ανάπτυξη των ώτων, των παραθυρεοειδών αδένων και των νεφρών.⁷ Το μεγάλο φάσμα φαινοτυπικών μορφών του συνδρόμου αντανακλά προφανώς σε χαμηλής διεισδυτικότητας ανευπλοειδική διαταραχή, στην οποία το γενετικό υπόβαθρο των ασθενών διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στη σοβαρότητα της νόσου.¹⁻⁶

Σε κλινικό επίπεδο, ο υποπαραθυρεοειδισμός προκαλεί υπασβεστιαϊμία με μακροχρόνιο αίσθημα κόπωσης, κατά καιρούς εμφανιζόμενα επεισόδια μυϊκών σπασμών και –ενίοτε– κρίσεις τετανίας. Τα επίπεδα PTH ποικίλουν, από κατώτερα φυσιολογικά έως και μη ανιχνεύσιμα. Η απώλεια ακοής μπορεί να είναι από ήπια έως πλήρης, συνήθως αμφοτερόπλευρη και παρουσιάζεται από τη γέννηση. Θίγονται κυρίως οι υψηλότερες συχνότητες.⁸ Τέλος, όσον αφορά στη νεφρική βλάβη, αυτή λαμβάνει τον χαρακτήρα κυστικής νεφρικής νόσου, δυσπλασίας, υποπλασίας ή πλήρους νεφρικής απλασίας (σπανιότερα), αλλοιώσεων της περικαλυκτικής αρχιτεκτονικής δομής του νεφρού, νεφρικών ουλών και κυστεο-ουρητηρικής παλινδρόμησης. Οι καταστάσεις αυτές οδηγούν σταδια-

κά σε λειτουργική βλάβη των νεφρών με αιματοουρία, πρωτεϊνουρία, νεφρωσικό σύνδρομο και προοδευτικά εξελισσόμενη νεφρική ανεπάρκεια.¹⁻⁶

Πέρα από τις προαναφερθείσες εκδηλώσεις που παρατηρούνται στο σύνολο των ασθενών, με το σύνδρομο Barakat έχουν συσχετισθεί και άλλα, δευτερεύοντα κλινικά σημεία όπως είναι η μικρογοναθία, η απουσία οδόντων, το τραχύ και ξηρό δέρμα, ενώ συχνά επηρεάζεται και η ψυχική σφαίρα, με τους ασθενείς να εμφανίζουν καταθλιπτική διάθεση ή/και σημαντικού βαθμού ευερεθιστότητα.

Η διάγνωση του συνδρόμου μπορεί να γίνει σε οποιαδήποτε ηλικία, ανάλογα με τον χρόνο και τη βαρύτητα εμφάνισης των συμπτωμάτων κατά την πορεία της ζωής του πάσχοντος. Η πρόγνωση ποικίλλει και εξαρτάται κυρίως από τη σοβαρότητα της νεφρικής νόσου.¹⁻⁶

Περιγραφή περιπτώσεως

Πρόκειται για άνδρα ασθενή 51 ετών, Καυκάσιας φυλής και Ελληνικής ιθαγένειας, άγαμο και άτεκνο, ο οποίος διακομίστηκε με υπερτονία κορμού και άκρων και πλήρη έκπτωση του επιπέδου συνείδησης. Με βάση το συγγενικό του περιβάλλον, είχε προηγηθεί διάστημα 10 περίπου ημερών, κατά το οποίο δεν ελάμβανε τη φαρμακευτική του αγωγή, με σταδιακή επιδείνωση της νοητικής λειτουργίας και παρουσία συνοδού συμπτωματολογίας με υπερτονία άκρων, κρίσεις τετανίας (μυϊκή σύσπαση άνω άκρων «δίκην χείρας μαιευτήρα»), σιελόρροια και επεισόδια άπνοιας ύπνου.

Από το ατομικό του αναμνηστικό αναφέρεται παρουσία χρόνιας υπασβεστιαϊμίας υπό αγωγή, βαρηκοΐας άμφω γνωστής από την παιδική ηλικία και απλασίας αριστερού νεφρού, ενώ είχε νοσηλευθεί άλλες 3 φορές στο παρελθόν λόγω κρίσεων τετανίας. Επισημαίνονται ακόμη η παρουσία κατάχρησης αλκοόλ κατά την τελευταία δετία και το ιστορικό χειρουργηθέντος καταρράκτη άμφω, προ δετίας. Όσον αφορά στην κατ' οίκον φαρμακευτική αγωγή, ο ασθενής ελάμβανε περιστασιακά ασβέστιο και βιταμίνη D από του στόματος, καθώς ήταν απειθαρχος και δεν συμμορφωνόταν με τις οδηγίες που του είχαν δοθεί κατά τις προηγούμενες νοσηλείες για καθημερινή λήψη των ως άνω συμπληρωμάτων.

Από την αντικειμενική εξέταση, κατά την εισαγωγή διαπιστώθηκαν: θετικό σημείο Chvostek, οριακά θετικό σημείο Trousseau, καρποποδικός σπασμός, σύσπαση κοιλιακών τοιχωμάτων, ταχυκαρδία (104 σφύξεις/

min), υπόταση (αρτηριακή πίεση 95–54 mmHg), εφίδρωση και ωχρότητα, με σχετικά ικανοποιητική αναπνευστική λειτουργία, χωρίς σημεία απόφραξης των αεροφόρων οδών. Επιπλέον, το δέρμα ήταν ξηρό και τραχύ, ενώ συνυπήρχαν μικρογναθία, διαταραχές οδόντων και ευθραυστότητα ονύχων. Στο ΗΚΓ κατεγράφη φλεβοκομβικός ρυθμός με ήπια παράταση των QT και ST διαστημάτων.

Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε σοβαρού βαθμού υπασβεσταιμία και μετρίου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (πίν. 1). Ως εκ τούτου, ο

Πίνακας 1. Βασικές εργαστηριακές τιμές εισόδου και εξόδου. Οι παθολογικές τιμές επισημαίνονται με πλάγια γραφή

	Είσοδος	Έξοδος
<i>Γενική αίματος</i>		
Htc (%)	39,6	39,9
Hb (g/dL)	13,7	14,0
WBC (/μL)	8700	8100
Πολυ/Λεμφο/Μονο/Ηωσ (%)	89,3/5,2/4,6/0,5	84,9/8,3/4,3/2,2
MCV (fL)	94,0	94,5
MCH (pg)	32,5	33,2
MCHC (g/dL)	34,6	35,1
PLT (/μL)	263.000/μL	240.000/μL
<i>Βιοχημικός έλεγχος</i>		
Σάκχαρο (mg/dL)	111	89
BUN (mg/dL)	29	21
Κρεατινίνη (mg/dL)	1,9	1,6
Na (mmol/L)	139	145
K (mmol/L)	3,7	4,1
Ca (mg/dL)	3,5	6,7
P (mg/dL)	8,0	6,1
Mg (mg/dL)	1,6	1,9
Χοληρυθρίνη (mg/dL)	0,62	0,27
SGOT (U/L)	32	16
SGPT (U/L)	18	9
γGT (U/L)	6	5
LDH (U/L)	496	231
ALP (U/L)	58	54
Ολικές πρωτεΐνες (g/L)	39	44
Λευκοματίνη (g/L)	24	26
Αμυλάση (U/L)	93	–
CK (U/L)	719	263
CK-MB (U/L)	28	20
Χοληστερόλη (mg/dL)	161	–
HDL (mg/dL)	49	–
LDL (mg/dL)	103	–
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	43	–
<i>Αέρια αίματος</i>		
Ph	7,399	7,426
pO ₂ (mmol/L)	65	93,2
pCO ₂ (mmol/L)	46,1	42
HCO ₃ (mmol/L)	27,0	24,1
SO ₂ (%)	88,3	97,9

ασθενής ετέθη άμεσα σε ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, γλυκονικού ασβεστίου και λοιπών ηλεκτρολυτών και ακολούθως σε από του στόματος χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου, μαγνησίου και βιταμίνης D. Λίγες ώρες μετά την έναρξη της θεραπευτικής παρέμβασης και με τη συνακόλουθη επάνοδο των επιπέδων ασβεστίου σε υψηλότερα επίπεδα, παρατηρήθηκε σταδιακή ανάκτηση του επιπέδου συνείδησης, βελτίωση και τελικά πλήρης αποδρομή των ως άνω νευρομυϊκών παθολογικών εκδηλώσεων, καθώς και πλήρης αιμοδυναμική σταθεροποίηση του ασθενούς μέσα στο πρώτο 24ωρο νοσηλείας. Εντούτοις, έγινε πλέον εμφανής η παρουσία διανοητικών διαταραχών με χαρακτηριστικές οργανικού ψυχοσυνδρόμου (νοητική υστέρηση, διανοητική σύγχυση με διαταραχές συνείδησης, σκέψης και συναισθήματος, όπως συναισθηματική αστάθεια, βραδύτητα σκέψης, υπερβάλλον άγχος, ευερεθιστότητα και παρορμητική συμπεριφορά), που καθιστούσαν τον ασθενή ουσιαστικά μη συνεργάσιμο.

Ακολούθησε περαιτέρω εργαστηριακή εκτίμηση των διακυμάνσεων των ηλεκτρολυτών, της νεφρικής, ηπατικής και θυρεοειδικής λειτουργίας (πίν. 2), προσδιορίστηκαν τα επίπεδα παραθορμόνης (PTH) και 25(OH)βιταμίνης D₃ και έγινε έλεγχος του μεταβολισμού της γλυκόζης και της γοναδικής λειτουργίας. Απεικονιστικά διενεργήθηκαν ακτινογραφία θώρακος, CT εγκεφάλου και υπερηχογράφημα κοιλίας, ενώ ζητήθηκε επίσης νεφρολογική, ψυχιατρική και ωτορινολαρυγγολογική εκτίμηση.

Πίνακας 2. Εργαστηριακά αποτελέσματα διαγνωστικού ελέγχου. Οι παθολογικές τιμές επισημαίνονται με πλάγια γραφή

Εργαστηριακή εξέταση	Τιμή
TKE (mm)	8
CRP (mg/L)	3,23 (ΦΤ<3 mg/L)
PTH (pg/mL)	0,7 (ΦΤ 10,0–65,0 pg/mL)
25-OHD ₃ (ng/mL)	17,0 (ΦΤ>30 ng/mL)
T3 (nmol/L)	1,24
FT4 (ng/dL)	1,1
TSH (μIU/mL)	2,6
Anti-TG (IU/mL)	10,0
Anti-TPO (IU/mL)	6,0
HbA1c (%)	4,6
C-Peptide (ng/mL)	17,6
Ρενίνη (ύπτια) [pg/mL]	15,0
Αλδοστερόνη (ύπτια) [pg/mL]	3,8
LH (mIU/mL)	6,6
FSH (mIU/mL)	4,0
PRL (ng/mL)	7,0
T-Testo (ng/mL)	5,2
F-Testo (pg/mL)	8,0 (ΦΤ 7,2–24)
Καλλιέργειες Αίματος και Ούρων	Άρνητικές

Από τον κλινικό και παρακλινικό έλεγχο τεκμηριώθηκε η παρουσία:

- i. Βαριάς υπασβεστιαϊμίας (Ca: 3,5 mg/dL, ΦΤ 8,5–10,2 mg/dL) και υπερφωσφαταιμίας (P: 8,0 mg/dL, ΦΤ 3,5–5,0 mg/dL) σε έδαφος σοβαρού υποπαραθυρεοειδισμού (PTH: 0,7 pg/mL, ΦΤ 10–65 pg/mL).
- ii. Απλασίας αριστερού νεφρού με συνοδό χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (BUN: 29 mg/dL, κρεατινίνη: 1,9 mg/dL, GFR: 42,4 mL/min).
- iii. Αμφοτεροπλεύρου νευροαισθητηρίου βαρηκοΐας (εικ. 1), η οποία επιβεβαιώθηκε και από την ωτορρινολαρυγγολογική εξέταση.

Συνυπήρχε ανεπάρκεια της βιταμίνης D [25(OH)D₃: 17,0 ng/mL, ΦΤ>30 ng/mL], ήπια υπομαγνησισαιμία (Mg: 1,6 mg/dL, ΦΤ 1,7–2,6 mg/dL) και ελαφρού βαθμού υπολευκωματιναιμία. Οι τιμές της CK και της LDH ήταν επίσης παθολογικά αυξημένες, ενώ από τη γενική αίματος, τη γενική ούρων και τον υπόλοιπο βιοχημικό και ορμονολογικό έλεγχο δεν προέκυψαν ιδιαίτερα αξιολογήσιμα παθολογικά στοιχεία (πίν. 1). Από τα αέρια αίματος παρατηρήθηκε αρχικά μετρίου βαθμού

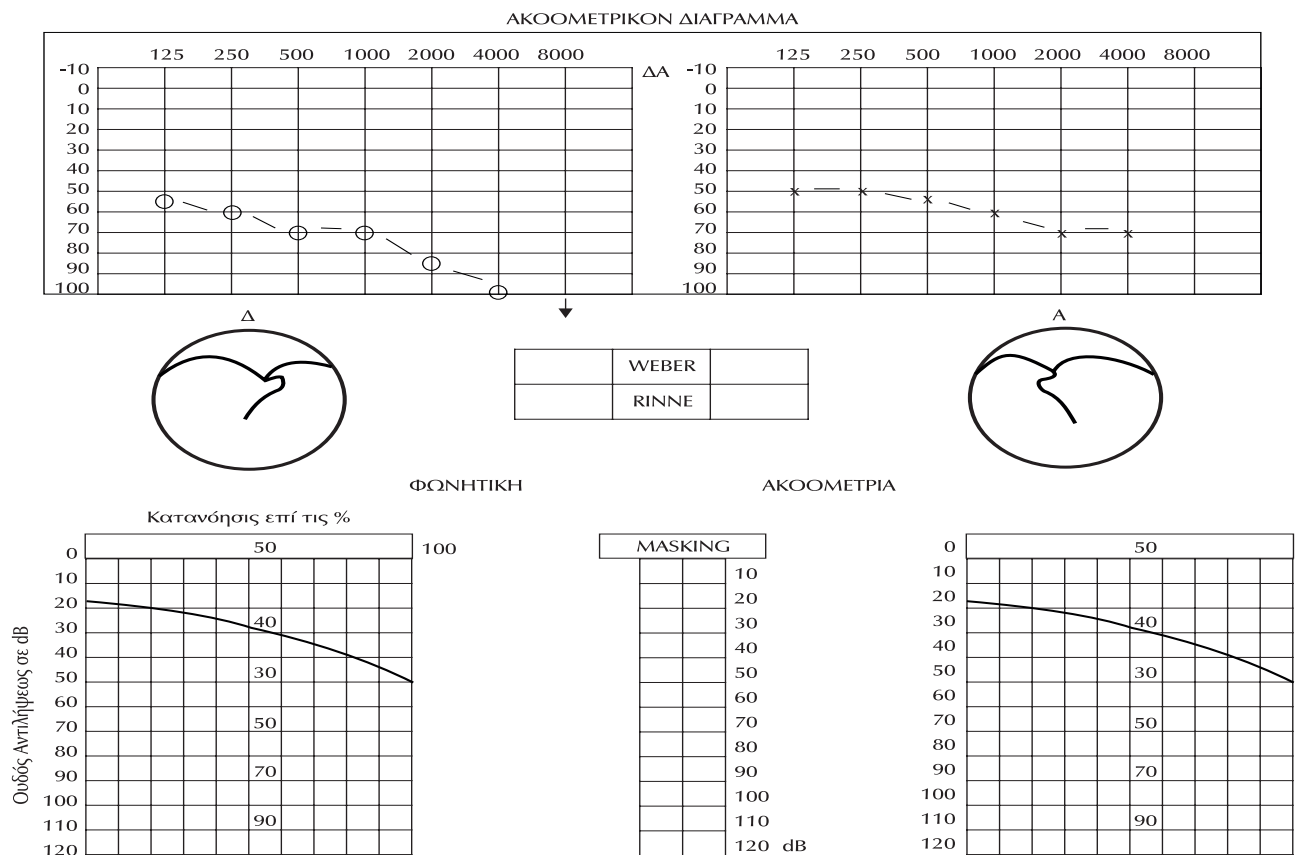
υποξαιμία, με φυσιολογικές τιμές pH και ήπια αυξημένα επίπεδα PCO₂ και HCO₃ αρτηριακού αίματος, στα πλαίσια πλήρως αντιρροπούμενης αναπνευστικής οξέωσης. Οι τιμές αυτές επανήλθαν στο φυσιολογικό στις επόμενες μετρήσεις. Επιπλέον, ο αδρός έλεγχος για παρουσία νεοπλασματικών, φλεγμονωδών ή λοιμωδών νοσημάτων ήταν επίσης αρνητικός.

Όσον αφορά στον απεικονιστικό έλεγχο στον οποίο υπεβλήθη ο ασθενής, η απλή ακτινογραφία θώρακος ήταν φυσιολογική. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου δεν παρουσίαζε παθολογικά ευρήματα, ενώ φυσιολογικό ήταν και το υπερηχογράφημα κοιλίας, με εξαίρεση την αδυναμία απεικόνισης του αριστερού νεφρού.

Τέλος, η νεφρολογική, η ωτορρινολαρυγγολογική και η ψυχιατρική εκτίμηση, επιβεβαίωσαν τις αντίστοιχες προαναφερθείσες διαταραχές.

Συζήτηση

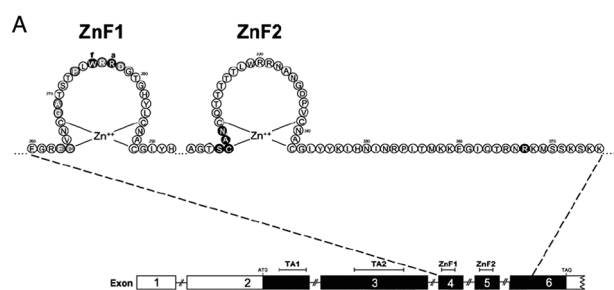
Με βάση τον φαινότυπο, το ατομικό αναμνηστικό, τη συμπτωματολογία, την κλινική εικόνα και τα προαναφερθέντα εργαστηριακά και απει-



Εικόνα 1. Ακοόγραμμα του ασθενούς όπου διαπιστούται αμφοτερόπλευρος βαρηκοΐα

κονιστικά ευρήματα, ο ασθενής φαίνεται να πάσχει από το σύνδρομο HDR ή Barakat, καθώς δεν υπάρχει άλλη γνωστή κλινική οντότητα που να συμπεριλαμβάνει και τις 3 περιγραφείσες βασικές εκδηλώσεις του συνδρόμου. Εντούτοις, περαιτέρω ενέργειες για τελική τεκμηρίωση της γενετικής βλάβης με χρωμοσωμικό έλεγχο θα ήταν φρόνιμο να διενεργηθούν, δεν ήταν όμως δυνατό να εκτελεστούν, καθώς ο ασθενής ήταν μη συνεργάσιμος, και απόλυτα αρνητικός σε οποιαδήποτε σχετική παρέμβαση. Εξάλλου, λόγω της σπανιότητας του συνδρόμου, αλλά και της σχετικής ενίοτε δυσχέρειας στην αποδοχή διεξαγωγής ενεργειών για γενετική πιστοποίηση της βλάβης, έχουν δημοσιευθεί αρκετές εργασίες στη διεθνή βιβλιογραφία κατά το πρόσφατο παρελθόν, στις οποίες η τελική διάγνωση του συνδρόμου HDR βασίζεται αποκλειστικά και μόνο στη χαρακτηριστική κλινική και εργαστηριακή του εικόνα.⁹

Ο μεταγραφικός παράγοντας *GATA3* (εικ. 2) είναι μέλος της οικογένειας των μεταγραφικών



B

Eukaryotic Zinc Finger Motif

Organism	DNA Sequence
Human	CVNCGATSTELWRRDGTGHYLCNACG
Ustilago maydis	CTNCTTTTELWRRDEDGNNICNACG
Schizosaccharomyces pombe	CGNCATTTELWRRDESGNPICNACG
Penicillium chrysogenum	CGNCGTTTELWRRDEQGHPICNACG
Drosophila melanogaster	CTNCGTRITTELWRRNDGEPVNCACG
Caenorhabditis elegans	CVNCGVHNTTELWRRDGSNGNYLCNACG
Xenopus laevis	CVNCGSVQTELWRRDGTGHYLCNACG
Gallus gallus	CSNCGTSTTELWRRSEPMGDPVNCACG

↑
276

Εικόνα 2. Η δομή του γονιδίου *GATA3* που εδράζεται στο ΧΡ.10p15 (μετά τροποποίηση από τη βιβλ. παραπομπή 8). (α) Αποτελείται από 6 εξόνια (188, 610, 537, 146, 126 και 806 bp) που αντιστοιχούν σε 20 kb DNA γονιδιώματος. Κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα 444 αμινοξέων που περιέχει 2 ψευδαργυρικές αγκύλες (ZnF1 and ZnF2) και δύο διαδραστικές περιοχές (TA1 and TA2). Οι συνήθεις θέσεις μεταλλάξεων είναι σημειωμένες με έντονα γράμματα. (β) Κοινά σημεία στην αλληλουχία αμινοξέων του ZnF1, μεταξύ διαφόρων ειδών

παραγόντων *GATA*. Ετερόζυγες διαταραχές του *GATA3* σχετίζονται με υποπαραθυρεοειδισμό, νευροαισθητήριο βαρηκοΐα και νεφρικές διαταραχές (σύνδρομο HDR). Ωστόσο, η τριάδα αυτή των εκδηλώσεων δεν παρατηρείται σε όλους τους ασθενείς με το σύνδρομο HDR, ενώ σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να παρατηρούνται άλλα κλινικά χαρακτηριστικά. Σε μελέτη που έγινε στην Ιαπωνία και αφορούσε στην κλινική περιγραφή και γενετική ανάλυση του *GATA3* σε 5 Ιάπωνες ασθενείς με το σύνδρομο HDR,¹⁰ εκ των οποίων σε 2 το σύνδρομο ήταν οικογενές, και οι 5 ασθενείς είχαν υποπαραθυρεοειδισμό και νευροαισθητήριο βαρηκοΐα, ωστόσο οι νεφρικές διαταραχές απουσίαζαν σε 4 από τους ασθενείς. Επιπροσθέτως, 2 θήλεις ασθενείς είχαν διαταραχές των γεννητικών οργάνων. Η ανάλυση του *GATA3* έδειξε απενεργοποιητικές μεταλλάξεις, νέες και ήδη περιγραφείσες. Στη μελέτη αυτή δείχθηκε η κλινική ετερογένεια του συνδρόμου HDR. Τελικές εξαλείψεις στην περιοχή του βραχέος βραχίονα του χρωμοσώματος 10 σχετίζονται με τον φαινότυπο DiGeorge, ενώ στην ίδια γονιδιακή περιοχή απενεργοποιητικές διαταραχές του *GATA3* προκαλούν το σύνδρομο HDR.¹¹ Σε κλινική και γενετική μελέτη ασθενών με εξαλείψεις του χρωμοσώματος 10p, του βραχέος βραχίονα του χρωμοσώματος 10, διαπιστώθηκε ότι αυτοί είχαν πνευματική καθυστέρηση και διαταραχή της ομιλίας. Σημειώνεται ότι και ο ασθενής που περιγράφεται είχε οριακά χαμηλή νοημοσύνη, δυσκολία στην ομιλία και ευερεθιστότητα.

Πρόσφατα, περιγράφηκε η περίπτωση νεαρού αγοριού από τα Αραβικά Εμιράτα με το σύνδρομο HDR και συνοδό υπομαγνησισαίμια με υψηλή αποβολή μαγνησίου στα ούρα.¹² Σημειώνεται ότι ο ασθενής που περιγράφεται στην παρούσα μελέτη είχε επίσης συνοδό ήπια υπομαγνησισαίμια. Στην περίπτωση του νεαρού ασθενούς με το σύνδρομο από τα Αραβικά Εμιράτα, ανιχνεύθηκε ετερόζυγος εξαλείψη 2 νουκλεοτιδίων στον εξώνιο 2 του γονιδίου *GATA3*. Έχουν περιγραφεί δύο περιπτώσεις ασθενών πασχόντων από το σύνδρομο HDR με νεφρική σωληναριακή οξέωση,^{9,13} εκ των οποίων ο δεύτερος έπασχε από υπεργοναδοτροφικό υπογοναδισμό και αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα.¹³

Η ανακάλυψη του γονιδίου *GATA3*, του οποίου απενεργοποιητικές μεταλλάξεις οδηγούν στην εμφάνιση του συνδρόμου HDR, ήταν αποτέλεσμα της μελέτης ατόμων με το σύνδρομο DiGeorge. Στην πλειονότητα των ασθενών με το σύνδρομο DiGeorge υπάρχουν μικροελλείψεις στο χρωμόσωμα 22q11. Ωστόσο, σε μικρή ομάδα των ασθενών αυτών παρατηρούνται ελλείψεις στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 10.¹⁴ Οι μεταλλάξεις του γονιδίου *GATA3* προκαλούν σύνδρομο HDR¹⁵ (υποπαραθυροειδισμό, νευροαισθητήριο βαρηκοΐα και νεφρική απλασία) και λόγω της παρουσίας της δεύτερης θέσης (locus) του συνδρόμου DiGeorge κοντά στο *GATA3*, οι απομακρυσμένες

εξαλείψεις του 10p, δηλαδή του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος 10, συχνά οδηγούν στα σύνδρομα HDR και DiGeorge. Σε μελέτη περιγράφηκαν 6 Ιάπωνες ασθενείς με διαταραχές του *GATA3* που είχαν δύο ή τρία από τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου HDR.¹⁶

Συμπερασματικά, περιγράφεται περίπτωση ασθενούς πάσχοντος από υποπαραθυροειδισμό, νευροαισθητήριο βαρηκοΐα και απλασία αριστερού νεφρού, δηλαδή ασθενούς φέροντος τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου HDR ή συνδρόμου Barakat που χαρακτηρίζεται από γονοτυπική και φαινοτυπική ετερογένεια.

Βιβλιογραφία

1. Barakat AY, D'Albora JB, Martin MM et al. Familial nephrosis, nerve deafness, and hypoparathyroidism. *J Pediatr* 1977, 91:61–64
2. Bilous RW, Murty G, Parkinson DB et al. Brief report: autosomal dominant familial hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysplasia. *N Engl J Med* 1992, 327:1069–1074
3. www.omim.org Online Mendelian Inheritance in Man, Johns Hopkins University
4. Hasegawa T, Hasegawa Y, Aso T et al. HDR syndrome (hypoparathyroidism, sensorineural deafness, renal dysplasia) associated with del(10)(p13). *Am J Med Genet* 1997, 73:416–418
5. Fujimoto S, Yokochi K, Morikawa H et al. Recurrent cerebral infarctions and del(10)(p14p15.1) *de novo* in HDR (hypoparathyroidism, sensorineural deafness, renal dysplasia) syndrome. *Am J Med Genet* 1999, 86:427–429
6. Nesbit MA, Bowl MR, Harding B et al. Characterization of *GATA3* mutations in the hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia (HDR) syndrome. *J Biol Chem* 2004, 279:22624–22634
7. Gaynor KU, Grigorieva IV, Nesbit MA et al. A missense *GATA3* mutation, Thr272Ile, causes the hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94:3897–3904
8. Zahirieh A, Nesbit MA, Ali A et al. Functional analysis of a novel *GATA3* mutation in a family with the hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:2445–2450
9. Kato Y, Wada N, Numata A et al. Case of hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia (HDR) syndrome associated with nephrocalcinosis and distal renal tubular acidosis. *Int J Urol* 2007, 14:440–442
10. Nakamura A, Fujiwara F, Hasegawa Y et al. Molecular analysis of the *GATA3* gene in five Japanese patients with HDR syndrome. *Endocr J* 2011, 58:123–130
11. Lindstrand A, Malmgren H, Verri A et al. Molecular and clinical characterization of patients with overlapping 10p deletions. *Am J Med Genet A* 2010, 152A:1233–1243
12. Al-Shibli A, Al Attrach I, Willems PJ. Novel DNA mutation in the *GATA3* gene in an Emirati boy with HDR syndrome and hypomagnesemia. *Pediatr Nephrol* 2011, 26:1167–1170
13. Taslipinar A, Kebapcilar L, Kutlu M et al. HDR syndrome (hypoparathyroidism, sensorineural deafness and renal disease) accompanied by renal tubular acidosis and endocrine abnormalities. *Intern Med* 2008, 47:1003–1007
14. Van Esch H, Bilous RW. *GATA3* and kidney development: why case reports are still important. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16:2130–2132
15. Van Esch H, Groenen P, Nesbit MA et al. *GATA3* haplo-insufficiency causes human HDR syndrome. *Nature* 2000, 406:419–422.
16. Fukami M, Muroya K, Miyake T et al. *GATA3* abnormalities in six patients with HDR syndrome. *Endocr J* 2011, 58:117–121

Υποβλήθηκε 19.08.2011
Εγκρίθηκε 11.11.2011

Ο John Hunter και «η πήκτική του λέμφος» Η ανακάλυψη της θρομβίνης

Π. Τσιαβή,¹ Α. Δημητριάδου,²
Ε. Σταματοπούλου,³ Π. Δημητριάδης,¹
Γ. Τσουκαλάς,⁴ Γ. Ανδρούτσος⁴

¹Μικροβιολογικό Εργαστήριο, ΠΓΝΘ «ΑΧΕΠΑ», ²Ακτινολογικό Εργαστήριο, ΠΓΝΘ «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη, ³Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Σερρών, Σέρρες, ⁴Εργαστήριο Ιστορίας της Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Ο Άγγλος χειρουργός John Hunter, εκτός από θεμελιωτής της επιστημονικής χειρουργικής και της συγκριτικής ανατομίας, παρατήρησε προσεκτικά τον σχηματισμό θρόμβου όταν το αίμα εξέρχεται από τα αγγεία, καθώς και ενδαγγειακά σε ορισμένες περιπτώσεις. Ήταν ο πρώτος που έκανε αναφορά στην ύπαρξη μιας ουσίας που συμμετέχει στην πήξη του αίματος, που σήμερα ονομάζεται θρομβίνη.

Λέξεις ευρετηρίου John Hunter, αίμα, πήξη, θρόμβος, θρομβίνη.

1. Εισαγωγή

Ο John Hunter (εικ. 1) γεννήθηκε στο Long Calderwood το 1728, όντας το νεαρότερο από τα δέκα τέκνα της οικογένειας. Ανήσυχο πνεύμα από μικρός δεν περιορίστηκε στις γνώσεις που προσέφερε το σχολείο, αλλά γυρνούσε στην εξοχή παρατηρώντας τα θαύματα της φύσης. Ο Hunter στα είκοσί του χρόνια αποφασίζει να ακολουθήσει τα βήματα του αδερφού του William Hunter και να ενδιαφερθεί για την ιατρική. Μία ενασχόληση που θα χαραξεί το όνομά του στην

Αλληλογραφία: Π. Τσιαβή, Δ. Μητροπούλου 46, 546 44 Θεσσαλονίκη
e-mail: jennytsiavi@yahoo.gr

John Hunter and “the coagulant lymph” The discovery of thrombin

P. Tsiavi,¹ A. Dimitriadou,²
E. Stamatopoulou,³ P. Dimitriadis,¹
G. Tsoucalas,⁴ G. Androutsos⁴

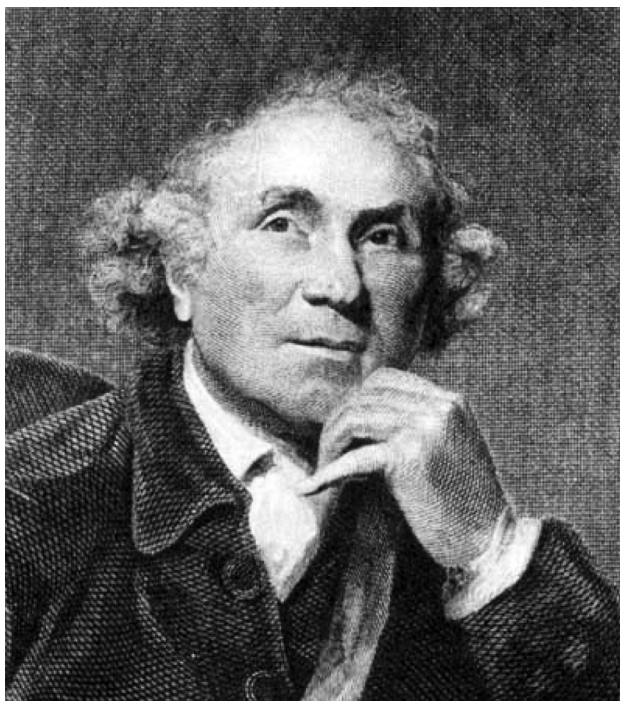
¹Microbiology Laboratory, PGHT “AHEPA”, ²Radiology Department, PGHT “AHEPA”, Thessaloniki. ³1st Department of Internal Medicine, General Hospital of Serres, Serres, ⁴The History of Medicine Department, Medical School, University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT John Hunter, an English surgeon, was not only the founder of scientific surgery and comparative anatomy, but also observed closely clot formation when blood leaves vessels, and intravascularly in some cases. He was the first who mentioned the existence of a substance which involves in coagulation, the factor that today is called thrombin.

Key words John Hunter, blood, coagulation, clot, thrombin.

αιωνιότητα, ως τον θεμελιωτή της επιστημονικής χειρουργικής και της συγκριτικής ανατομίας.^{1,2} «Ο μεταφραστής της οργανικής φύσης» έγραψε πλειάδα επιστημονικών πονημάτων, ανάμεσα στα οποία διακρίνουμε το 1794, (το οποίο δημοσιεύθηκε έναν χρόνο μετά τον θάνατο του), το “The General Principles of the Blood”.³ Το 1793, μετά από μία λεκτική διαμάχη στο συμβούλιο του Νοσοκομείου Saint Georges, σωριάστηκε άψυχος. Ο Hunter υπήρξε ένας σπουδαίος επιστήμονας, η φήμη του οποίο μετά τον θάνατό του, αντί να φθίνει, αυξανόταν συνεχώς.⁴

Corresponding author: P. Tsiavi, 46 D. Mitropoulou street, GR-546 44 Thessaloniki, Greece
e-mail: jennytsiavi@yahoo.gr



Εικόνα 1. John Hunter, πίνακας του Sir Joshua Reynolds, 18ος αιώνας

2. Ο τραυματισμός του

Από το 1760 μέχρι το 1790 ο Hunter υπηρέτησε ως στρατιωτικός χειρουργός του Βρετανικού Στρατού, με αποτέλεσμα να αποκτήσει εξαιρετικές γνώσεις όσον αφορά στους τραυματισμούς από πυροβόλα όπλα, στις φλεγμονές, αλλά και στο αίμα.⁵ Το 1767 υπέστη ρήξη του αχίλλειου τένοντα, χορεύοντας, μετά από μία επίπονη θλάση αυτού. Εξέθεσε, επί της ευκαιρίας, τις απόψεις του για τη θεραπεία της ρήξης στο σύγγραμμά του "Lectures on Surgical Principles". Για να μελετήσει τον τραυματισμό, προέβη σε διατομές του αχίλλειου τένοντα σε σκύλους, εισάγοντας βελόνη καταρράκτη (βελόνα που χρησιμοποιούσαν για να θρυμματίσουν τον φακό του οφθαλμού, προκειμένου να θεραπεύσουν τον καταρράκτη) υποδόρια σε απόσταση από τον τένοντα. Στη συνέχεια θανάτωνε τα ζώα σε διαφορετικούς χρόνους από την πρόκληση της διατομής, με σκοπό να παρακολουθήσει τον μηχανισμό συγκόλλησης. Παρατήρησε ότι αυτός γίνεται χάρη σε μια επουλωτική ουσία που εκκρίνει ο οργανισμός.^{4,6} Τι γίνεται όμως όσον αφορά στην πήξη του αίματος;

Ένα ερώτημα που τον βασάνισε αρκετά χρόνια και που έπειτα από προσεκτική παρατήρηση, το απάντησε, ανακαλύπτοντας την πηκτική λέμφο, τη θρομβίνη. Στη διαδικασία της οργανικής επιδιόρθωσης του τραύματος συμμετέχει και το αίμα με την εξαγγείωση και την επακόλουθη πήξη του,⁷ όπως υποστήριξε.

3. Η πηκτική λέμφος

«Ο σπουδαίος Άγγλος παρατηρητής», όπως τον αποκαλούσε ο Virchow, το 1794 υποστήριξε πως το αίμα που βγαίνει από τον ανθρώπινο οργανισμό «πήζει αμετάβλητα» και πως αυτό συμβαίνει κατά περιπτώσεις και εντός των αγγείων. Αναγνώρισε πως μόνο το υγρό μέρος του αίματος έπηξε, διαχωρίζοντας το ολικό αίμα σε κόκκινο μέρος (το οποίο πήζει από την πηκτική λέμφο) και σε ορό αίματος. Παρατήρησε πως όταν ο στεγνός θρόμβος ενός τραύματος πλενόταν με νερό, αυτός γινόταν λευκός, ελαστικός και σκληρός. Έτσι πήρε αίμα από φλέβα και το έβαλε σε μία κούπα, η πήξη του οποίου, μετά από 15 με 20 min, κατέδειξε πως η σκληρή επιφάνεια του θρόμβου βυθίστηκε μέσα σε υγρό (ορός αίματος). Προχώρησε στη υπόθεση πως όπως το αίμα πήζει στη κούπα, είναι σχεδόν βέβαιο πως μπορεί να πήξει και μέσα στις φλέβες. Όπως λοιπόν η έκκριση μίας ουσίας διατηρεί το αίμα υγρό, παρατήρηση που έκανε με βάση το αίμα που ρουφούσαν οι βδέλλες, έτσι και κάποια ουσία θα μπορούσε να προκαλέσει και την πήξη του (retarded clotting, όπως την ονόμασε). Η ουσία αυτή είναι η σήμερα ονομαζόμενη θρομβίνη. Στη νεκροψία ενός ασθενούς με γαγγραινώδες άκρο ανακάλυψε πως η πηκτική λέμφος δημιουργούσε ταχύτερα θρόμβο, όταν περνούσε μέσα από φλεγμαίνοντα αγγεία. Την εποχή εκείνη δεν μπόρεσε να αντιληφθεί πως οι θρόμβοι πιθανώς να είχαν δημιουργηθεί πριν από τη γάγγραινα. Πίστευε δε, πως οι ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο, μπορεί να βοηθηθούν με την αφαιμάξη, καθώς θα ελαφρύνει «το φορτίο των πράξεων της κυκλοφορίας και θα βελτιωθεί η φλεγμονή».⁵ Τέλος γράφει, «το αίμα της φυσιολογικής εμμήνου ρήσης δεν πήζει, αλλά όταν αυτή είναι παθολογική ή ανώμαλη πήζει».⁸

4. Εν κατακλείδι

Ο πολυδιάστατος, μεγαλοφυής, προικισμένος, χειρουργός και ανατόμος John Hunter, αν και υποστήριξε πως η πήξη του αίματος επιτυγχάνεται, όχι μόνο με τη βοήθεια της πηκτικής λέμφου, αλλά

και με τη συνεργασία του αέρα,⁹ ήταν αυτός που πρώτος σκέφτηκε την ύπαρξη μίας ουσίας πήξης, τη θρομβίνη. «Το αίμα είναι ένα χρήσιμο μέρος του σώματος το οποίο προάγει τη διατήρηση της ζωής μέσω, όχι μόνο του κινήτρου, αλλά και της αναγκαιότητάς του να πήζει», σημειώνει με νόημα.¹⁰

Βιβλιογραφία

1. Palmer JF. *Works of John Hunter*. Longman, London, 1835:13–14
2. Androutsos G. John Hunter (1728–1794): Fondateur de la chirurgie scientifique. *Progres en Urologie* 1998, 8:1087–1096
3. Hulke JW. The Hynterian oration on John Hunter the biologist. Feb. 23. *Br Med J* 1895:405–408
4. Ανδρούτσος Γ. *Τζων Χάντερ* (1725–1793). Εκδόσεις ΖΗΤΑ, Αθήνα, 2007:37
5. Owen CA. *A History of Blood Coagulation*. Mayo Foundation, Minnesota, 2001:168–169
6. Hunter J. *Essays and Observations on Natural History, Anatomy, Physiology, Psychology and Geology*. John Van Voorst, London, 1855:151
7. Turk JL. Inflammation: John Hunter's A treatise on the Blood, Inflammation and Gun-shot guns. *Int J Exp Path* 1994, 75:385–395
8. Hahn L. On fibrinolysis and coagulation during parturition and menstruation. *Acta Obstetr Gynecolog Scand* 1974, 28:2
9. Severinsen MT. Risk factors for venous thromboembolism: Smoking, anthropometry, and genetic susceptibility. PhD thesis, Faculty of Health Sciences, University of Aarhus, 2009:9
10. Paget S. *John Hunter, Man of Science and Surgeon* (1728–1793). Fisher Unwin, London, 1897:107

Υποβλήθηκε 22.08.2011
Εγκρίθηκε 12.09.2011

Παρόραμα

Το προηγούμενο τεύχος της «Ιατρικής», εκ παραδρομής αναφέρεται ως τεύχος 3, Σεπτέμβριος 2011.

Το σωστό είναι: Τεύχος 3–4, Σεπτέμβριος–Οκτώβριος 2011.



ΙΑΤΡΙΚΗ

ΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΤΟΜΟΣ 100
ΙΟΥΛΙΟΣ–ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2011

VOLUME 100
JULY–DECEMBER 2011

iatr^{iki}

Published Monthly by the Society for Medical Studies

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ

Davies St 58–61

Handyside A 58–61

Kales N 281–287

A

Αθανασάκης Κ 87–99

Αθανασίου Π 239–242

Αναστασάκης Ελ 271–276

Αναστασάκος Β 62–65

Ανδρούτσος Γ 214–218, 224–226,
300–302

Απέργης Σ 136–139

B

Βαλεοντίης Κ 194–205

Βανταράκης Α 113–126

Βασιλοπούλου Ε 45–53

Γ

Γιάτσου Σ 219–223

Γκέλη Μ 136–139

Γκούμας Κ 253–261

Γράψα Ε 211–213

Γρηγοράκος Λ 23–34

Δ

Δελλαπόρτα Ε 253–261

Δημητριάδης Π 219–223,
300–302Δημητριάδου Α 219–223,
300–302

Δημητρουλόπουλος Δ 163–179

Δήμου Ε 11–22

Δούλγερη-Ιντζεσίλογλου Α
146–150**Z**

Ζέτος Α 62–65

K

Καζλαρής Χ 58–61

Καλογερόπουλος Ι 288–293

Καραμβέρη Χ 206–210

Καρύδη Μ 45–53

Καρφή Α 294–299

Κατερίνης Π 163–179

Κατρίνης Δ 262–274

Κολοφούση Χ 288–293

Κορακιανίτης Ο 206–210

Κοσμάς Κ 247–252

Κοτροκόης Κ 262–274

Κουρκουτσάκης Ν 206–210

Κουσουλής Α 54–57, 66–70,
224–226Κώστογλου-Αθανασίου Ι 243–246,
294–299

Κώτσιου Α 127–135

Λ

Λαμπρογιώτα Χ 35–44

Λιακάκος Θ 189–193

Λινός Δ 180–188

Λινού Α 281–287

M

Μανδελινακή Δ 224–226

Μαστρομηνάς Μ 58–61

Μελισσάκη Α 35–44

Μπακιρτζή Ν 211–213

Μπενάκης Σ 288–293

Μπέρδου Κ 45–53

Μπισιρτζόγλου Δ 62–65

N

Νικολάου Σ 62–65

Ντέντα Ε 211–213

Ξ

Ξυνόπουλος Δ 163–179

O

Οικονόμου Κ 58–61

Π

Παμπούκος Σ 62–65

Παντελιάς Κ 211–213

Παπαγιώργης Π 100–112

Παπαρηγορίου-Θεοδωρίδου Μ
214–218Παπαδημητρόπουλος Β
11–22

Παπαϊωάννου Ν 211–213

Παπανδρέου Χ 224–226

Παυλάκου-Ρεμπελάκου Ε 214–218,
224–226

Παυλέρου Ν 23–34

Πιπιλή Χ 211–213

Πολίτης Γ 62–65

Πούλιος Ε 180–188

Πρασόπουλος Π 206–210

P

Ραμπαβίλας Α 45–53

Ρηγάτος Γ 140–145

Σ

Σαββίδου Ε 45–53

Σαραμάντου Ρ 35–44

Σουλιώτης Κ 87–99

Σοφόπουλος Μ 224–226

Σταματάκος Μ 23–34

Σταματοπούλου Ε 219–223,
300–302

Στάμου Κ 206–210

Στεφανής Κ 45–53

Στεφανίδης Κ 288–293

Στεφανόπουλος Δ
294–299

Στολτίδη Μ 281–287

T

Ταβερναράκη Α 288–293

Τέντες Α 206–210

Τερζάκης Ε 136–139

Τεσσερομμάτη Χρ 127–135

Τζιώρας Κ 294–299

Τζοβάρας Α 54–57

Τούντας Ι 87–99

Τσαναή Κ 45–53

Τσιαβή Π 219–223, 300–302

Τσιόλιας Δ 288–293

Τσορβά Ε 58–61

Τσουκαλάς Γ 54–57,
66–70, 146–150, 214–218,
219–223, 224–226,
300–302

Τσουκαλάς Ι 66–70

Φ

Φιλιππίδου Σ 113–126

Φιλίππου Κ 247–252

Φωτιάδου Κ 219–223

X

Χατζάκης Α 87–99

Χατζησταύρου Κ
277–283

Χριστόπικου Δ 58–61

Χριστοφορίδου Π 281–287

Χωρέμη Ε 146–150

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΘΕΜΑΤΩΝ

Anakinra canakinumab 243–246
 Apo A-I Milano 247–252
 CIMP 100–112
 CIN 100–112
 Doppler μητριάων αρτηριών
 275–280
 HDL-λειτουργικότητα 247–252
 John Hunter 300–302
 Laser 189–193
 LDL 247–252
 MC εγκυμοσύνη 189–193
 MSI 100–112
 Sorafenib 163–179
 TTTS 189–193

A

Αίμα 300–302
 Αισάρα 214–218
 Ακτινογραφία θώρακος 288–293
 Αλέξανδρος Συμεωνίδης 219–223
 Αλλεργία 253–261
 Ανάλυση κόστους-
 αποτελεσματικότητας 87–99
 Ανασυνδυασμός DNA 54–57
 Αντικαρκινικό Ινστιτούτο 219–223
 Αντικείμενο 194–205
 Αξονική τομογραφία θώρακος
 288–293
 Ασκληπιείο 146–150
 Άτυπο μυκοβακτηρίδιο 62–65
 Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα
 243–246

B

Βαρέα μέταλλα 281–287
 Βιοψία πολικών σωματιών 58–61

Γ

Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
 253–261
 Γηριατρικός χειρουργικός ασθενής
 35–44
 Γλώσσα 194–205
 Γνώση 194–205
 Γυναίκες ιατροί 214–218

Δ

Δημόσια Υγεία 87–99
 Διατροφική αλυσίδα 262–274

Διάχυτο κακήθης μεσοθηλίωμα του
 περιτοναίου 206–210
 Διεγχειρητική μέτρηση
 παραθορμόνης 180–188
 Διεγχειρητική νευροδιέγερση
 180–188
 Διονύσιος Ροϊδης 140–145
 Διονύσιος Σολωμός 140–145

E

Ελάχιστα επεμβατική
 θυρεοειδεκτομή 180–188
 Έλμινθες 262–274
 Έννοια 194–205
 Εντερόκοκκοι 87–99
 Εξωσωματική γονιμοποίηση 58–61
 Επιδημιολογία 87–99
 Εργαλεία αιμόστασης 180–188

H

Ηθική 54–57
 Ηπατοκυτταρικός καρκίνος-
 θεραπεία 163–179
 Ηρόδοτος 66–70
 Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα 253–261

Θ

Θεαγένειο 219–223
 Θεαγένης Χαρίσης 219–223
 Θεανώ 214–218
 Θουκιδίδης 66–70
 Θρομβίνη 300–302
 Θρόμβος 300–302

I

Ιντερλευκίνη-1 243–246
 Ιντερφερόνη 11–22
 Ιστοριογράφοι 66–70

K

Κακήθης εξεργασία νεφρού
 211–213
 Καρδιαγγειακά επεισόδια 247–252
 Καρκινογένεση 100–112
 Καρκίνος και ζωγραφική 224–226
 Κατασήμανση 194–205
 Κροτωναία Σχολή 214–218
 Κυτταρομειωτική χειρουργική
 206–210
 Κωνσταντίνος Πλανίτερος
 140–145

Λ

Λοιμός 66–70

M

ΜΕΘ 35–44
 Μεταβολές δραστηκότητας-
 αλληλεπιδράσεις 127–135
 Μέτρα πρόληψης 262–274
 Μετεγχειρητική αντιμετώπιση-
 έκβαση 35–44

N

Νευροαισθητήριος βαρηκοΐα
 294–299
 Νεφρική δυσπλασία 294–299
 Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα 11–22

Ξ

Ξενομόσχευμα 54–57

O

Οικονομική αξιολόγηση 87–99
 Όνομα σύμβολο 194–205
 Οξεία διάμεση πνευμονία 288–293
 Ορθοκολικός καρκίνος 100–112
 Όρος 194–205
 Ορολογία 194–205

Π

Παγκρεατικά συρίγγια-αίτια-
 προγνωστικοί παράγοντες-
 αντιμετώπιση 23–34
 Παρασιτικές νόσοι 262–274
 Πεπάρηθος 146–150
 Περιβαλλοντική επιτήρηση
 87–99
 Περιεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή
 χημειοθεραπεία 206–210
 Περιτοναϊκή κάθαρση 211–213
 Πήξη 300–302
 Πλακουντιακές αναστομώσεις
 189–193
 Πρόβλεψη 275–280
 Προεκλαμψία 275–280
 Προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος
 58–61
 Πρωτόζωα 262–274
 Πυθαγόρας 214–218

Σ

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
239–242

Σάτιρα της ιατρικής 140–145

Σκόπελος 146–150

Συγκριτικός γονιδιακός υβριδισμός
με μικροσυστοιχίες DNA(a–CGH)
58–61

Σύνδρομο Barakat 294–299

Σύνδρομο HDR 294–299

Σύνδρομο Λαίδης Windermere
62–65

Συνθετικά φάρμακα 127–135

Σχιζοφρένια-αποκατάσταση-

ψυχοκοινωνική-επαγγελματική
45–53

Τ

Τεράτωμα 136–139

Το ιατροσυμβούλιον 140–145

Τορσετραπίμπη 247–252

Τροφιμογενής νόσος 262–274

Υ

Υπερηχογράφημα 136–139

Υπέρταση 87–99, 275–280

Υποπαθαυρεοειδισμός 294–299

Φ

Φάρμακα φυτικής προέλευσης
127–135

Φερεκίδης 66–70

Χ

Χαρακτηριστικά 194–205

Χίμαιρα 54–57

Χοληστερόλη 247–252

Χρονία ηπατίτιδα Β 11–22

Χρονία νεφρική νόσος 211–213

Ω

Ωσθήκη 136–139