

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»
ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ: 1945

ΤΟΜΟΣ 68
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΤΕΥΧΟΣ 2
2006

ΕΠΑΙΝΟΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

VOLUME 68
SUPPLEMENT NUMBER 2
2006



ΠΡΑΚΤΙΚΑ

11ου ΕΤΗΣΙΟΥ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"
ΑΘΗΝΑ 23 - 25 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2006

PROCEEDINGS

11th ANNUAL SEMINAR
OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION
OF EVANGELISMOS GENERAL HOSPITAL
ATHENS 23 - 25 FEBRUARY 2006

NOSOKOMIAKA CHRONIKA

Official publication of the Scientific Society
of Evangelismos Hospital

Ένωση Επιστημονικού Προσωπικού Νοσοκομείου "Ο Ευαγγελισμός" (ΕΕΠΝΕ)



11^ο ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

ΑΘΗΝΑ 23 - 25 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2006

Δώμα Ευαγγελισμού

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κ. Γ. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ: *Πρόεδρος*
Σ. ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ: *Αντιπρόεδρος*
Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ: *Μέλη*
Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ
Α. ΚΟΤΣΩΡΗ
Μ. ΠΑΡΑΡΑ
Δ. ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ
Μ. ΣΑΜΑΡΚΟΣ
Π. ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κ. Γ. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ: *Πρόεδρος*
Σ. ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ: *Αντιπρόεδρος*
Ε. ΑΝΔΡΕΑΔΗΣ: *Μέλη*
Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ
Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ
Ι. ΔΑΤΣΕΡΗΣ
Δ. ΔΙΠΛΑΣ
Ζ. ΖΟΥΛΙΕΝ
Ν. ΘΑΛΑΣΣΙΝΟΣ
Δ. ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ
Α. ΚΟΤΣΩΡΗ
Γ. ΜΑΝΤΖΑΡΗΣ
Α. ΜΑΝΩΛΗΣ
Ν. ΜΑΤΙΚΑΣ
Γ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ
Μ. ΠΑΡΑΡΑ
Θ. ΜΑΥΡΟΜΑΤΗΣ
Γ. ΜΟΥΣΟΥΛΗΣ
Χ. ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ
Π. ΠΙΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ
Δ. ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ
Χ. ΡΟΥΣΣΟΣ
Μ. ΣΑΜΑΡΚΟΣ
Α. ΣΙΔΕΡΗΣ
Α. ΣΚΟΥΤΕΛΗΣ
Κ. ΣΚΡΕΠΕΤΟΥ
Π. ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ
Β. ΦΙΛΑΔΙΤΑΚΗ
Χ. ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΙΔΟΥ

ΕΚΔΟΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Μ. Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ: *Πρόεδρος*
Γ. ΑΝΔΡΙΚΟΠΟΥΛΟΣ: *Μέλη*
Θ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ
Μ. ΤΖΑΝΕΛΑ

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Δ. ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ: *Πρόεδρος*
Ι. ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ: *Μέλη*
Δ. ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ
Μ. ΣΑΜΑΡΚΟΣ

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ

ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟΥ
«Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Υψηλάντου 45, 106 76 Αθήνα

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤ/ΚΟΥ
ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ****ΠΡΟΕΔΡΟΣ**

ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Κωνσταντίνος

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ Σταυρούλα

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΤΑΜΙΑΣ

ΚΟΤΣΩΡΗ Αικατερίνη

ΜΕΛΗ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ Δήμητρα

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχάλης

ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ Παναγιώτα

ISSN 0369-5700

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Κωνσταντίνος

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΜΑΝΩΛΗΣ Αντώνης

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΑΚΟΣ Ιωάννης

ΠΑΛΟΥΡΗΣ Αθανάσιος

ΔΙΠΛΑΣ Διονύσιος

ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ Σταυρούλα

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

ΚΟΤΣΩΡΗ Αικατερίνη

ΜΑΥΡΟΜΑΤΗΣ Θεόδωρος

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ΠΕΠΠΑΣ Χρήστος

ΠΕΤΡΑΚΗ Κωνσταντίνα

ΠΛΑΤΣΟΥΚΑ Ευαγγελία

ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ Δήμητρα

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχάλης

ΣΤΑΜΑΤΗΣ Δημήτριος

ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ Παναγιώτα

ΦΙΛΑΔΙΤΑΚΗ Βασιλική

ΧΑΤΖΗΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Βαλασαμάκης

ΕΚΤΥΠΩΣΗ**ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ**

Μ. Αυγέρη 12, 153 43 Αγία Παρασκευή, Αθήνα

Τηλ.: 210.6000.643 - Fax: 210.600.22.95

e-mail: techn@hol.gr

Ετήσια συνδρομή εσωτερικού 20 €

Εταιρείες - Οργανισμοί 30 €

Συνδρομές εξωτερικού 35 €

Φοιτητές 10 €

Διεύθυνση υπεύθυνου σύμφωνα με το νόμο:

Κ.Γ. Αλεξόπουλος, Θεραπευτήριο "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

NOSOKOMIACA CHRONIKA

VOLUME 68,
SUPPLEMENT 2006

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**ΤΟΜΟΣ Α΄****ΔΙΑΛΕΞΗ****Η ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΟΥ ΑΡΧΕΓΟΝΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ**

Ι. Μπαλταδάκης _____ 9

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ**ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ**

Συντονιστής: Κ.Γ. Αλεξόπουλος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κ.Γ. Αλεξόπουλος _____ 17

Διαγνωστική προσέγγιση του αρρώστου με σύνδρομο συμπίεσης άνω κοίλης φλέβας (Α.Κ.Φ.)

Χ. Πέππας, Δ. Έξαρχος, Α. Παυλοπούλου, Ι. Παπακωνσταντίνου _____ 25

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου συμπίεσης άνω κοίλης φλέβας

Β. Τάραντο _____ 27

Ο ρόλος της χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου της άνω κοίλης φλέβας

Μ.Μ. Βαλαματζής, Ν.Δ. Αλεβιζόπουλος _____ 29

Ο ρόλος της Επεμβατικής Ακτινολογίας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου συμπίεσης της άνω κοίλης φλέβας

Ι.Σ. Κασκαρέλης, Α.Α. Παρλαμένη _____ 34

Κλινική εικόνα του συνδρόμου οξείας συμπίεσης του νωτιαίου μυελού

Ν.Γ. Ματίκας _____ 39

Διαγνωστική προσέγγιση του συνδρόμου της οξείας συμπίεσης του νωτιαίου μυελού

Χ. Πέππας, Ι. Καλογερόπουλος, Ρ. Αναλυτή, Ι. Μαζαράκης, Ι. Παπακωνσταντίνου _____ 44

Η νευροχειρουργική αντιμετώπιση του συνδρόμου συμπίεσης του νωτιαίου μυελού

Ε.Γ. Συγκούνας _____ 48

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου οξείας συμπίεσης του νωτιαίου μυελού

Β. Τάραντο _____ 49

Ο ρόλος της χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση του συνδρόμου συμπίεσης του νωτιαίου μυελού Μ.Μ. Βασιλαματζής, Ν.Δ. Αλεβιζόπουλος _____	51
Υπονατρίαμια Β. Μαργέλλος _____	56
Υπερασβεσταιμία Γ. Βάσης, Μ. Τζανέλα _____	57
Σύνδρομο οξείας λύσης του όγκου και γαλακτική οξέωση Ι. Φλώρος _____	64
Οξέα θρομβοεμβολικά επεισόδια Ν.Ε. Σταθάκης _____	68
ΔΙΑΛΕΞΗ	
ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΕΠΕΙΓΟΥΣΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ (ΤΕΠ) ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ Θ. Βασιλακόπουλος _____	72
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ	
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΡΡΩΣΤΟΥ ΜΕ ΑΝΑΙΜΙΑ Συντονιστής: Ν. Χαρχαλάκης	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ Ν. Χαρχαλάκης _____	73
Εργαστηριακή διερεύνηση αναιμίας Σ. Αηδονόπουλος _____	74
Σιδηροπενική αναιμία Μ. Τσαντεκίδου _____	81
Αναιμία χρόνιας νόσου (ΑΧΝ) Σ. Γιάντες _____	87
Αυτοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες Ε. Βενέτης _____	92
ΔΙΑΛΕΞΗ	
ΑΝΑΛΟΓΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ Α.Γ. Γιαλούρης _____	99
ΔΙΑΛΕΞΗ ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΥ ΟΜΙΛΗΤΟΥ	
ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΥΣΙΚΗ: Ο ΑΥΛΟΣ ΤΟΥ ΠΑΝΑ ΣΤΟ ΦΩΣ ΤΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ Α. Δρίτσας _____	103
ΔΙΑΛΕΞΗ	
ΓΕΝΕΤΙΚΗ, ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΚΑΙ ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ Α.Σ. Μανώλης _____	109
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ	
ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ: ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ Ή ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ Συντονιστής: Γ. Παπαγεωργίου	
Χειρουργική θεραπεία ηπατικών μεταστάσεων Σ. Καπίρης, Θ. Μαυρομάτης _____	112
Συστηματική Χημειοθεραπεία επί ηπατικών μεταστάσεων Σ. Ξυνόγαλος _____	120
Χημειοεμβολισμός στην αντιμετώπιση ηπατικών μεταστάσεων Ι.Σ. Κασκαρέλης, Ε.Π. Ηλιοπούλου _____	122

ΤΟΜΟΣ Β΄**ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ****ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ****Συντονιστής:** Ε.Α. Βαϊδάκης**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ε.Α. Βαϊδάκης _____ 137

Χημειοπροφύλαξη στην παθολογία

Θ.Δ. Κοντοπούλου _____ 139

Η χημειοπροφύλαξη στη γαστρεντερολογία

Ι. Βλαχογιαννάκος _____ 151

Προφυλακτική χημειοπροφύλαξη στη χειρουργική

Γ. Χατζηκωνσταντίνου, Χ. Γεωργιάδης _____ 157

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ**ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΙΣ****Συντονιστής:** Α. Σκουτέλης**Εν τω βάθει και συστηματικές μυκητιάσεις - Κλινικές οντότητες**

Π. Φανουργιάκης _____ 171

Μικροβιολογική – ορολογική διάγνωση

Ε.Δ. Πλατσούκα _____ 178

Απεικονιστική διάγνωση

Δ.Ν. Έξαρχος _____ 188

Θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων

Β. Παπασταμόπουλος _____ 198

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ**ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ****Συντονιστής:** Ι. Βλαχογιαννάκος**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ι. Βλαχογιαννάκος _____ 204

Επιδημιολογία ιογενών ηπατίτιδων

Χ. Τριάντος _____ 206

Παθογένεση και φυσική πορεία ιογενών ηπατίτιδων

Ν.Γ. Μάθου _____ 214

Διαγνωστική προσέγγιση ιογενών ηπατίτιδων

Α. Σαβεριάδης _____ 220

Θεραπευτική αντιμετώπιση ιογενών ηπατίτιδων

Α. Σαβεριάδης, Σ. Μανωλακόπουλος _____ 228

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ Ή ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ****Συντονιστής:** Α.Μ. Σιδέρης**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Α.Μ. Σιδέρης _____ 238

Η ασπιρίνη στη πρόληψη των καρδιακών και εγκεφαλικών νοσημάτων. Τα πλεονεκτήματα

Ι. Κουτσουβέλης _____ 239

Τα όρια της ασπιρίνης (ASA) στην πρόληψη των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και της στεφανιαίας νόσου

Α. Ταβερναράκης _____ 244

ΔΙΑΛΕΞΗ

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΜΕ ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Σ. Θεοδωροπούλου _____ 248

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Συντονιστής: Κ.Β. Νούτσης

Δερματικές εκδηλώσεις στο σακχαρώδη διαβήτη (Σ.Δ.)

Κ.Β. Νούτσης _____ 256

Δερματικές εκδηλώσεις σε νοσήματα των νεφρών

Κ.Β. Νούτσης _____ 263

Δερματικές εκδηλώσεις σε καρδιοπνευμονικά νοσήματα

Κ.Β. Νούτσης _____ 266

Παράρτημα

Κ.Β. Νούτσης _____ 270

Δερματικές εκδηλώσεις σε νοσήματα του αναπνευστικού

Κ.Β. Νούτσης _____ 271

Δερματολογικές εκδηλώσεις σε ρευματικά νοσήματα

Κ. Σκρεπετού _____ 275

ΤΟΜΟΣ Γ΄

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Συντονίστριες: Α. Μόνιου, Ό. Πανιάρα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ό. Πανιάρα _____ 291

Πανδημία Γρίππης: Μέτρα πρόληψης – προφύλαξης

Γ. Τουρούκη _____ 292

Στρατηγικές προφύλαξης των εργαζομένων. Συμβάματα - Εμβόλια

Β.Ε. Ντόγκα _____ 301

Πολιτική χρήσης απολυμαντικών - αντισηπτικών στο χώρο του νοσοκομείου

Μ. Γεωργίου _____ 310

Λοιμώξεις από ενδαγγειακούς καθετήρες

Α. Γεωργούδη _____ 316

Μέτρα προφύλαξης και πρόληψης λοίμωξης από σταφυλόκοκκο χρυσίζοντα ανθεκτικό στη μεθικιλίνη (MRSA) και εντερόκοκκο ανθεκτικό στη βανκομυκίνη (VRE)

Φ. Μεντή _____ 335

ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Συντονιστής: Ε.Α. Ανδρεάδης

Το πρόβλημα της αρτηριακής υπέρτασης σήμερα. Γενικές κατευθυντήριες οδηγίες

Ε.Α. Ανδρεάδης _____ 340

Αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης σε άτομα με δυσλιπιδαιμία

Γ.Κ. Υφαντή _____ 345

Θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

Γ. Ιωαννίδης _____ 352

Θεραπεία υπερτασικών ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο Ν. Χατζής _____	357
Θεραπεία υπέρτασης επί νεφρικής νόσου Θ. Αποστόλου _____	365
ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ	
Η ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΗΜΕΡΑ	
Συντονίστρια: Β. Φιλαδιτάκη	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ Β. Φιλαδιτάκη _____	369
Νεότερες εργαστηριακές τεχνικές στη διάγνωση και στον έλεγχο της φυματίωσης Ζ. Ψαρουδάκη _____	371
Φυματίωση πνευμόνων Α. Μπαλτούκα, Δ. Έξαρχος, Χ. Πέππας _____	378
Διαγνωστική προσέγγιση και ρόλος της βρογχοσκόπησης Γ. Στρατάκος _____	386
Θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης Ε. Μαρκοζάννης, Ι. Καλομενίδης _____	387
Θεραπεία της φυματίωσης Ι.Γ. Μπαραμπούτης _____	398

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

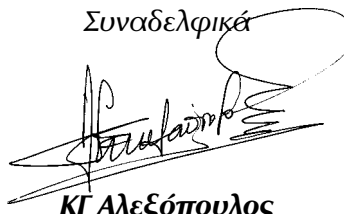
Αγαπητή/έ συνάδελφε,

Η Ένωση Επιστημονικού Προσωπικού του Νοσοκομείου "Ο Ευαγγελισμός" (ΕΕΠΝΕ), συνεπής στις υποσχέσεις της, πέτυχε να εκδώσει και εφέτος τα πρακτικά του ετήσιου σεμιναρίου Σ.Ι.Ε. εγκαίρως ώστε να είναι στα χέρια των συνέδρων κατά τις ημέρες των εργασιών του σεμιναρίου. Ως πρόεδρος της ΕΕΠΝΕ, νοιώθω ιδιαίτερα υπερήφανος που βρίσκομαι στην ευχάριστη θέση να προλογίζω τα πρακτικά του 11ου, κατά σειράν, σεμιναρίου. Αποτέλεσμα των επίπονων προσπαθειών της Εκδοτικής Γραμματείας (Ε.Γ.) είναι οι τρεις τόμοι των πρακτικών που κρατάς να φθάσουν εγκαίρως σε σένα. Έχει καταβληθεί κάθε δυνατή προσπάθεια ώστε να αποφευχθούν λάθη κατά τη συγγραφή, διόρθωση και βιβλιοδεσία των τόμων και ελπίζω στην επιείκιά σου για τις ελάχιστες παραλείψεις που τυχόν θα διαπιστώσεις. Προσωπικά, πιστεύω ότι οι τρεις τόμοι των πρακτικών θα σου φανούν χρήσιμοι στην ενημέρωσή σου πάνω σε θέματα ευρέος ιατρικού ενδιαφέροντος. Χάρης στη σκληρή δουλειά της Επιστημονικής Επιτροπής (Ε.Ε.), το περιεχόμενο των πρακτικών είναι πράγματι πολυθεματικό, πολύ υψηλού επιστημονικού επιπέδου και απολύτως ανταποκρινόμενο στις ανάγκες ενός προγράμματος συνεχιζόμενης εκπαίδευσης. Επιθυμώ να εκφράσω κι από τη θέση αυτή τις ευχαριστίες και τα συγχαρητήριά μου προς τα μέλη της Ε.Ε. του 11ου σεμιναρίου για την επιτυχία τους.

Ο κ. Μανώλης Στεφανάκης, με το γνωστό του ζήλο και την αγάπη του για την ΕΕΠΝΕ, πέτυχε και εφέτος το ακατόρθωτο. Να παραδώσει έγκαιρα και σε άριστη εκτύπωση τους τρεις τόμους των πρακτικών παρά τα σφικτά χρονικά όρια που, εξ αντικειμένου, του επιβλήθηκαν. Τον ευχαριστώ ειλικρινά.

Αγαπητή/έ συνάδελφε ελπίζω ότι θα εκτιμήσεις τις προσπάθειές μας διαβάζοντας τα πρακτικά του σεμιναρίου.

Συναδελφικά



ΚΓ Αλεξόπουλος

Πρόεδρος της Ε.Ε.Π.Ν.Ε.

ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ: Ε.Α. Βαϊδάκης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη εφαρμόζεται από κλινικούς γιατρούς πολλών ειδικοτήτων για την πρόληψη ποικίλων λοιμώξεων. Υπό την ευρύτερη έννοιά της σημαίνει τη χρησιμοποίηση αντιμικροβιακών φαρμάκων νωρίς μετά την εισβολή παθογόνων μικροοργανισμών, πριν την εμφάνιση σημείων λοίμωξης. Η ενδεδειγμένη χημειοπροφύλαξη περιορίζεται στην επίδραση ειδικού φαρμάκου σε ειδικό μικροοργανισμό.

Η χημειοπροφύλαξη στην Παθολογία δίδεται όταν υπάρχει υψηλός κίνδυνος νόσησης εξαιτίας αυξημένης ευαισθησίας ή στενής έκθεσης στον μολυσματικό παράγοντα:

α) Προφύλαξη σε άτομα αυξημένης ευαισθησίας: Ορισμένες ανατομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες προδιαθέτουν σε βαριές λοιμώξεις. Άτομα με συγγενείς ανωμαλίες των καρδιακών βαλβίδων ή με προσθετικές βαλβίδες εμφανίζουν ιδιαίτερη ευπάθεια σε προσβολή από μικροοργανισμούς που κυκλοφορούν στο αίμα. Άτομα με λειτουργικές και ανατομικές ανωμαλίες του αναπνευστικού συστήματος, όπως το εμφύσημα και οι βρογχεκτασίες, υπόκεινται σε συχνές προσβολές βρογχίτιδας. Πρόκειται για υποτροπιάζουσες μικροβιακές λοιμώξεις, που συχνά εκλύονται από οξείες ιογενείς λοιμώξεις και καταλήγουν σε αναπνευστική ανεπάρκεια. Γυναίκες εμφανίζουν συχνές υποτροπές λοιμώξεων των ουροφόρων οδών είτε μετά από σεξουαλική επαφή είτε και ανεξάρτητα. Άτομα που φέρουν χρονίως κατεθής ουροδόχου κύστεως παρουσιάζουν υποτροπές λοιμώξεων του ουροποιητικού. Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς, λόγω νόσου ή θεραπείας, εμφανίζουν ιδιαίτερη ευπάθεια σε ποικίλες λοιμώξεις.

β) Προφύλαξη ατόμων με φυσιολογική ευαισθησία, που εκτίθενται σε ειδικό παθογόνο μικροοργανισμό(1): Σημαντικά παραδείγματα είναι η πρόληψη επαναλοίμωξης με αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Α σε ασθενείς με ρευματικό πυρετό ή ρευματική καρδιακή νόσο, η προφύλαξη από μηνιγγίτιδα, από γρίπη, η θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης, η χημειοπροφύλαξη των ταξιδιωτών.

Η περιεχειρητική χημειοπροφύλαξη στη Χειρουργική είναι απαραίτητη σε πολλές χειρουργικές επεμβάσεις, προκειμένου να αποφευχθεί μόλυνση του χειρουργικού πεδίου. Τα φάρμακα πρέπει να είναι βακτηριοκτόνα, μη τοξικά, φθηνά και δραστικά έναντι τυπικών παθογόνων που προκαλούν λοιμώξεις του χειρουργικού πεδίου. Για επίτευξη άριστων αποτελεσμάτων η περιεχειρητική χημειοπροφύλαξη πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως εντός 30 – 60 λεπτών προ της χειρουργικής επεμβάσεως και να προστίθεται μία ακόμη δόση διεχειρητικά σε μακράς διάρκειας επεμβάσεις. Η διάρκεια της αντιμικροβιακής προφύλαξης αποτελεί αντικείμενο αμφισβήτησεων. Ωστόσο, φαίνεται, ότι μία ως δύο δόσεις μετεχειρητικά είναι επαρκείς(2).

Χημειοπροφύλαξη χορηγείται και σε επεμβατικές πράξεις, μη χειρουργικές, όπως είναι οι ενδοσκοπήσεις. Ο κίνδυνος μικροβιαμίας είναι αυξημένος στις επεμβατικές τεχνικές και ως εκ τούτου αποτελούν, σε ορισμένες περιπτώσεις, ένδειξη χορήγησης χημειοπροφύλαξης, ιδιαίτερα σε άτομα ευπαθή, όπως σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες.

Αξίζει να τονιστεί ότι χημειοπροφύλαξη πρέπει να δίδεται, μόνο εφόσον έχει αποκλειστεί ενεργός λοίμωξη, μετά από λεπτομερές ιστορικό και ενδελεχή κλινικοεργαστηριακό έλεγχο. Ακόμη και κατά τη διάρκεια χορήγησης χημειοπροφύλαξης, αν τεκμηριωθεί ενεργός λοίμωξη, η χημειοπροφύλαξη διακόπτεται και ο ασθενής τίθεται άμεσα σε αγωγή κατάλληλη για την ενεργό λοίμωξη(3).

Χημειοπροφύλαξη απαιτείται συχνά σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, όπως είναι ασθενείς με HIV λοίμωξη, ασθενείς με συμπαγείς όγκους ή αιματολογικές κακοήθειες υπό χημειοθεραπεία και μεταμοσχευμένοι. Ωστόσο, αυτό το στρογγυλό τραπέζι δε θα ασχοληθεί με τη χημειοπροφύλαξη σε αυτές τις ιδιαίτερες ομάδες ασθενών, αλλά θα εστιάσει το ενδιαφέρον του στη χημειοπροφύλαξη των ατόμων της κοινότητας.

Η προφυλακτική αντιβίωση αποτελεί σπουδαίο όπλο στα χέρια του κλινικού γιατρού και συχνά αποδεικνύεται πιο χρήσιμη και από την αντιβίωση εκρίζωσης ενεργού λοίμωξης. Η χρήση των αντιμικροβιακών φαρμάκων ως προφύλαξη είναι σε πολλές περιπτώσεις ιδιαίτερα αποτελεσματική. Ωστόσο, η προσπάθεια για την "εξόντωση" όλων των μικροοργανισμών πριν την πρόκληση λοίμωξης καταλήγει μόνο στην εμφάνιση ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών στα αντιβιοτικά. Προφυλακτική αντιβίωση πρέπει να δίδεται με ιδιαίτερο σκεπτικισμό και φειδώ και να περιορίζεται σε συγκεκριμένες, ευρύτερα αποδεκτές ενδείξεις, προκειμένου να αποφεύγονται το υπερβολικό κόστος, η τοξικότητα, η μικροβιακή αντοχή καθώς και η εμφάνιση επιλοίμωξης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schroeder S.A., Krupp M.A., Tierney L.M. Σύγχρονη Διαγνωστική και Θεραπευτική. Εκδ. Γρ. Κ. Παρισιάνος. Αθήνα, 1990 Τόμος Β': 1707-1709.
2. Osmon D.R. Antimicrobial Prophylaxis in Adults. Mayo Clin Proc 2000; 75: 98-109.
3. Danchin N., Duval X., Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. Heart 2005; 91: 715-717

Χημειοπροφύλαξη στην παθολογία

Θ.Δ. Κοντοπούλου

ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

Η χημειοπροφύλαξη αφορά άτομα που ήρθαν σε στενή επαφή με νοσούντες από μηνιγγίτιδα και δίδεται μετά την έκθεση στο μικροβιακό παράγοντα. Με τον όρο “άτομα που ήρθαν σε στενή επαφή” εννοούμε τα άτομα του οικογενειακού περιβάλλοντος του αρρώστου και οποιοδήποτε άλλο άτομο έχει εκτεθεί στις στοματικές εκκρίσεις του ασθενούς.

α) Μηνιγγίτιδα από στρεπτόκοκκο πνευμονίας ή λιστέρια *monocytogenes*

Η χημειοπροφύλαξη μετά την έκθεση στο μικροβιακό παράγοντα της μηνιγγίτιδας για άτομα που ήρθαν σε στενή επαφή με νοσούντες δε συστήνεται, δεδομένου ότι δεν έχει αποδειχθεί ότι οι στενές επαφές εγκυμονούν αυξημένο κίνδυνο μηνιγγίτιδας. Το νεότερο επταδύναμο συζευγμένο αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο παρέχει εξαιρετική ανοσοποίηση στα παιδιά, ωστόσο η αποτελεσματικότητα του εμβολίου στους ενήλικες παραμένει άγνωστη. Εμβόλιο για τη λιστέρια *monocytogenes* δεν υπάρχει.

β) Μηνιγγίτιδα από μηνιγγιτιδόκοκκο

Στενή επαφή με νοσούντες από μηνιγγιτιδοκοκκική διεισδυτική νόσο –μηνιγγίτιδα ή σήψη- συνεπάγεται 500-800 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης διεισδυτικής μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης σε σύγκριση με αυτούς που δεν έχουν ιστορικό στενής επαφής με νοσούντες. Κατά συνέπεια, άτομα που έχουν έρθει σε στενή επαφή με επιβεβαιωμένη διεισδυτική μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη πρέπει να πάρουν αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη. Η χημειοπροφύλαξη πρέπει να αρχίσει εντός 24 ωρών από την έκθεση και στόχος της είναι ο περιορισμός της φαρυγγικής

φορέας της ναϊσσερίας της μηνιγγίτιδας. Προτεινόμενα φάρμακα είναι:

Ριφαμπικίνη, 600 mg από του στόματος, 2 φορές την ημέρα επί 2 ημέρες

Σιπροφλοξασίνη, 500 mg από του στόματος, εφάπαξ
Κεφτριαξόνη, 250 mg ενδομυϊκά, εφάπαξ

Το μηνιγγιτιδοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο, που περιλαμβάνει τους ορότυπους A, C, Y και W-135, δε συστήνεται ως ρουτίνα, δεδομένου ότι είναι αναποτελεσματικό σε παιδιά κάτω των δύο ετών και ό,τι δεν περιλαμβάνει τον ορότυπο B, που είναι ο πιο κοινός ορότυπος που προκαλεί μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα. Ένδειξη για εμβολιασμό με αυτό έχουν μόνο οι ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως άτομα με έλλειψη των συστατικών του συμπληρώματος, με ανατομική και λειτουργική ασπληνία, νεοσύλλεκτοι στρατιώτες και άτομα που πρόκειται να ταξιδέψουν σε χώρα όπου ενδημεί ο ορότυπος A.

γ) Μηνιγγίτιδα από αιμόφιλο ινφλουέντσας

Η χημειοπροφύλαξη συνίσταται σε χορήγηση ριφαμπικίνης 600 mg από του στόματος 4 φορές την ημέρα επί 4 ημέρες. Άτομα που έχουν εμβολιαστεί έναντι του αιμόφιλου της ινφλουέντσας δε χρήζουν χημειοπροφύλαξης. Η καθιέρωση του εμβολιασμού όλων των παιδιών έχει οδηγήσει σε μεγαλύτερη από 99% μείωση της μηνιγγίτιδας και της σήψης από αιμόφιλο της ινφλουέντσας(1).

ΡΕΥΜΑΤΙΚΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ – ΡΕΥΜΑΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η πρωτογενής πρόληψη του ρευματικού πυρετού στηρίζεται στη θεραπεία με αντιβιοτικά της συμπτωματικής φαρυγγίτιδας, που προκαλείται από το στρεπτόκοκκο της ομάδας A. Η θεραπεία με αντιβιοτικά που αρχίζει εντός 9 ημερών από την έναρξη της φαρυγγαλγίας προφυλάσσει στις περισσότερες περι-

πτώσεις από την ανάπτυξη ρευματικού πυρετού. Ωστόσο, ακόμη και το πιο εντατικό πρόγραμμα διάγνωσης και θεραπείας της φαρυγγίτιδας δεν είναι δυνατόν να επιφέρει σημαντική μείωση της επίπτωσης του ρευματικού πυρετού. Η κυριότερη αποδεδειγμένα αποτελεσματική παρέμβαση είναι η δευτερογενής πρόληψη: η επί μακρόν χορήγηση αντιβιοτικών σε άτομα με ιστορικό ρευματικού πυρετού ή ρευματικής καρδιακής νόσου, με σκοπό την πρόληψη των υποτροπών του ρευματικού πυρετού και της ανάπτυξης ή επιδείνωσης ρευματικής καρδιακής νόσου.

Στον πίνακα 1 αναγράφονται τα προτεινόμενα αντιβιοτικά σχήματα για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη του ρευματικού πυρετού(2).

ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα είναι σπάνια αλλά σοβαρή νόσος. Κύριο παθογόνο αίτιο αποτελούν οι στρεπτόκοκκοι. Οι οδοντιατρικές επεμβατικές πράξεις –μέσω της μικροβιαμίας που προκαλούν- συνδέονται συχνά με την εμφάνιση ενδοκαρδίτιδας.

Πίνακας 1. Προτεινόμενη αγωγή για πρωτογενή πρόληψη ρευματικού πυρετού και δευτερογενή πρόληψη ρευματικού πυρετού και ρευματικής καρδιακής νόσου

	Δόση	Συχνότητα	Διάρκεια
Πρωτογενής πρόληψη			
Βενζανθινική πενικιλίνη G	1-2 εκατομμύρια μονάδες ενδομυϊκά (600000 μονάδες αν το σωματικό βάρος είναι ≤ 27 kg)	Εφάπαξ	Εφάπαξ
Φαινοξυμεθυλπενικιλίνη (πενικιλίνη V) ή αμοξικιλίνη	Παιδιά: 250 mg από του στόματος Έφηβοι και ενήλικες: 500 mg από του στόματος	2-3 φορές ημερησίως	10 ημέρες
1 ^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες ή ερυθρομυκίνη (μόνο επί αλλεργίας στην πενικιλίνη)	Από του στόματος. Η δόση ποικίλλει αναλόγως του φαρμάκου	Ποικίλει αναλόγως του φαρμάκου	10 ημέρες
Σημείωση: Λίγα άτομα με αλλεργία στην πενικιλίνη είναι επίσης αλλεργικά και στις κεφαλοσπορίνες. Η ερυθρομυκίνη πρέπει να αποφεύγεται σε περιοχές με υψηλά ποσοστά αντοχής στην ερυθρομυκίνη του στρεπτοκόκκου ομάδας A			
Δευτερογενής πρόληψη			
Βενζανθινική πενικιλίνη G	1-2 εκατομμύρια μονάδες ενδομυϊκά (600000 μονάδες αν το σωματικό βάρος είναι ≤ 20 kg)	Κάθε 3-4 εβδομάδες	Επί ρευματικού πυρετού: Για 5 χρόνια από το τελευταίο επεισόδιο ή ως την ηλικία των 18. Επί ήπιας ή θεραπευθείσας ρευματικής καρδιακής νόσου: Για 10 χρόνια από το τελευταίο επεισόδιο ή ως την ηλικία των 25. Επί σοβαρής καρδίτιδας ή χειρουργηθείσας βαλβίδας: Εφ'όρου ζωής Η διάρκεια μπορεί να ποικίλει κατά τόπους.
Φαινοξυμεθυλπενικιλίνη (πενικιλίνη V)	250 mg από του στόματος	2 φορές ημερησίως	Ως ανωτέρω
Ερυθρομυκίνη	250 mg από του στόματος	2 φορές ημερησίως	Ως ανωτέρω

Ορισμένες καρδιολογικές παθήσεις είναι υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ενδοκαρδίτιδας (ομάδα Α) και άλλες είναι χαμηλότερου κινδύνου (ομάδα Β), όπως φαίνεται στον πίνακα 2:

Χημειοπροφύλαξη στους ασθενείς της ομάδας Α που πρόκειται να υποβληθούν σε οδοντιατρικές επεμβάσεις

Η χημειοπροφύλαξη στους ασθενείς της ομάδας αυτής είναι απαραίτητη. Μερικές οδοντιατρικές επεμβατικές πράξεις αντενδείκνυνται στους ασθενείς αυτούς: προσθετικές επεμβάσεις σε δόντια υπό πολφεκτομή, τοποθέτηση εμφυτευμάτων και περιοδοντική χειρουργική. Παθήσεις του πολφού, περιοδοντικές παθήσεις και τραύμα επιβάλλουν εξαγωγή του δοντιού.

Χημειοπροφύλαξη στους ασθενείς της ομάδας Β που πρόκειται να υποβληθούν σε οδοντιατρικές επεμβάσεις

Η επιλογή αν θα πάρουν ή όχι χημειοπροφύλαξη οι ασθενείς της ομάδας αυτής ανήκει στο γιατρό και εξαρτάται από τη φύση της επέμβασης και τη γενική κατάσταση του αρρώστου. Στον πίνακα 3 αναγράφονται οι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν αυτή την επιλογή.

Άτομα με άλλες καρδιολογικές παθήσεις, εκτός όσων περιεγράφησαν στις ομάδες Α και Β, δε χρήζουν χημειοπροφύλαξης.

Κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης χημειοπροφύλαξης σε οδοντιατρικές επεμβάσεις

Γενικά, χημειοπροφύλαξη χορηγείται μία ώρα πριν την οδοντιατρική επεμβατική πράξη. Εντούτοις, αν

κατά τη διάρκεια της επεμβατικής πράξης ή αμέσως μετά προκύψουν προβλήματα που αυξάνουν τον κίνδυνο λοιμωδών επιπλοκών (σημαντική αιμορραγία, μεγάλης διάρκειας και εργώδεις χειρισμοί) και ο άρρωστος δεν έχει λάβει προηγουμένως χημειοπροφύλαξη, ίσως υπάρχει ένδειξη να αρχίσει προφύλαξη με αντιβιοτικά όσο το δυνατόν γρηγορότερα. Η χημειοπροφύλαξη παύει να χορηγείται, μόλις υπάρξει ένδειξη να λάβει ο άρρωστος θεραπεία με αντιβιοτικά για ενεργό λοίμωξη. Στον πίνακα 4 φαίνονται τα χορηγούμενα αντιβιοτικά και η συνιστώμενη δοσολογία τους(3).

ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Ο όρος “χημειοπροφύλαξη στη φυματίωση” έχει πλέον εγκαταλειφθεί και έχει αντικατασταθεί από τον όρο “θεραπεία λανθάνουσας φυματίωσης”. Στόχος της θεραπείας της λανθάνουσας φυματίωσης αποτελεί η πρόληψη εμφάνισης ενεργού φυματίωσης. Η δερματική δοκιμασία φυματίνης (δερμοαντίδραση Mantoux) αποτελεί πολύ χρήσιμη και εύκολη διαγνωστική μέθοδο, προκειμένου να επιλεγούν τα άτομα που θα λάβουν θεραπεία λανθάνουσας φυματίωσης. Ωστόσο, είναι πλέον σαφές, ότι η δερμοαντίδραση δεν πρέπει να γίνεται σε όλο τον πληθυσμό αδιακρίτως, αλλά σε ορισμένες ομάδες, που πληρούν συγκεκριμένες προϋποθέσεις. Μια τυπική δερμοαντίδραση Mantoux συνίσταται στην υποδόρια χορήγηση 5 μονάδων κεκαθαρμένου πρωτεϊνικού παραγώγου φυματίνης (0.1 ml) στην καμπτική επιφάνεια του αντιβραχίου. Η ανάγνωσή της γίνεται εντός 48-72 ωρών και τα αποτελέσματα αξιολογούνται με βάση το μέγεθος της δερματικής διήθησης.

Ποιοι πρέπει να ελέγχονται με δερματική δοκιμασία φυματίνης (δερμοαντίδραση Mantoux);

Οι νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες (CDC 2000)

Πίνακας 2. Καρδιολογικές παθήσεις με κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας

<p>Ομάδα Α: Καρδιολογικές παθήσεις που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας</p> <p>Προσθετικές βαλβίδες: Μηχανικές, από ομόλογο μόσχευμα, βιοπροσθετικές</p> <p>Μη χειρουργηθείσα κυανωτική συγγενής καρδιοπάθεια και πνευμονικές – συστηματικές διαφυγές</p> <p>Ιστορικό λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας</p>	<p>Ομάδα Β: Καρδιολογικές παθήσεις που συνδέονται με χαμηλό κίνδυνο λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας</p> <p>Παθήσεις βαλβίδων: Ανεπάρκεια αορτής, ανεπάρκεια μιτροειδούς, στένωση αορτής</p> <p>Πρόπτωση μιτροειδούς με ανεπάρκεια ή πάχυνση της βαλβίδας</p> <p>Δίπτυχη αορτική βαλβίδα</p> <p>Συγγενείς μη κυανωτικές καρδιοπάθειες, με εξαίρεση το δευτερογενές έλλειμμα κολπικού διαφράγματος (καρδιολογική πάθηση χωρίς κίνδυνο)</p> <p>Υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια (με φύσημα στην ακρόαση)</p>
--	--

Πίνακας 3. Παράγοντες που επηρεάζουν τη χορήγηση ή μη χημειοπροφύλαξης**Παράγοντες υπέρ χορήγησης χημειοπροφύλαξης**

Ηλικία άνω των 65 ετών

Συνοδά νοσήματα

- Καρδιακή, νεφρική, ηπατική, αναπνευστική ανεπάρκεια
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Επικτήτη, λόγω νόσου ή θεραπείας (κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες) ανοσοκαταστολή

Στοματική ή οδοντική κατάσταση

- Ανεπαρκής στοματική ή οδοντική υγιεινή

Επεμβατική πράξη

- Σημαντική αιμορραγία (εργώδεις χειρισμοί, διάρκεια)
- Τεχνικά δύσκολη διαδικασία

Η συγκατάθεση του ασθενούς μετά την ενημέρωσή του

Παράγοντες κατά της χορήγησης χημειοπροφύλαξης

Αλλεργία σε αρκετά αντιβιοτικά

Άρνηση του ασθενούς μετά την ενημέρωσή του

συστήνουν με έμφαση να πραγματοποιείται δερματική δοκιμασία φυματίνης σε άτομα υψηλού κινδύνου να αναπτύξουν ενεργό φυματίωση, τα οποία θα ωφεληθούν από την αγωγή που θα λάβουν για τη λανθάνουσα φυματίωση. Τρεις κατηγορίες ατόμων θα υποβληθούν σε δερματική δοκιμασία φυματίνης:

α) Άτομα με αυξημένο κίνδυνο έκθεσης στη λοίμωξη:

- Όσοι βρίσκονται σε στενή επαφή με νοσούντες από γνωστή ενεργό φυματίωση
- Λειτουργοί υγείας που εργάζονται σε ιδρύματα που νοσηλεύουν ασθενείς με ενεργό φυματίωση

β) Άτομα με αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν φυματίωση:

- Αλλοδαποί που γεννήθηκαν σε χώρες με αυξημένο επιπολασμό της νόσου
- Άστεγοι
- Όσοι ζουν ή εργάζονται σε δομές μακράς νοσηλείας

γ) Άτομα που έχουν μολυνθεί στο παρελθόν από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ενεργού φυματίωσης:

- Όσοι έχουν μολυνθεί από τον ιό του Aids

- Οι χρήστες ενδοφλέβιων τοξικών ουσιών
- Όσοι λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία
- Νεφροπαθείς τελικού σταδίου
- Πάσχοντες από πνευμονοκονίωση
- Σακχαροδιαβητικοί
- Άρρωστοι με αιματολογικές κακοήθειες
- Όσοι έχουν υποβληθεί σε γαστρεκτομή στο παρελθόν
- Όσοι έχουν υποβληθεί σε νησιδοειδική παράκαμψη
- Πάσχοντες από υποθρεψία σημαντικού βαθμού (που ορίζεται ως η πρόσφατη, χωρίς προσπάθεια, απώλεια βάρους πάνω από 10% του ιδανικού σωματικού βάρους)
- Όσοι έχουν ιστορικό πρόσφατης μόλυνσης από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης (παιδιά ηλικίας κάτω των τεσσάρων ετών με δερματική διήθηση στο σημείο της δερμοαντίδρασης μεγαλύτερη ή ίση από 10 mm, ή ενήλικες με αύξηση της δερματικής διήθησης στο σημείο της δερμοαντίδρασης από 10 mm και πάνω μέσα σε μια περίοδο δύο ετών).

Μαθητές, εργαζόμενοι σε μονάδες τροφίμων και υπάλληλοι επιχειρήσεων που δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο έκθεσης σε φυματίωση δεν πρέπει πλέον να υποβάλλονται σε δερμοαντίδραση ρουτίνας.

Ποια είναι τα σύγχρονα κριτήρια καθορισμού της δερματικής δοκιμασίας φυματίνης ως θετικής για λανθάνουσα φυματίωση;

α) Δερματική διήθηση 5 mm και άνω θεωρείται θετική:

- Σε HIV οροθετικούς
- Σε άτομα που βρίσκονται σε στενή επαφή με πάσχοντες από φυματίωση
- Σε άτομα με παθολογική ακτινογραφία θώρακος, συμβατή με προηγηθείσα φυματίωση (ινώδεις σκιάσεις που καταλαμβάνουν πάνω από 2 cm² στον άνω λοβό μόνο)
- Σε ανοσοκατασταλμένους που λαμβάνουν δόση ίση ή μεγαλύτερη με 15 mg πρεδνιζόνης για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός μηνός.

Πίνακας 4. Χημειοπροφύλαξη από λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα σε οδοντιατρικές επεμβάσεις

	Αντιβιοτικά	Δοσολογία και οδός χορήγησης Μία δόση μία ώρα πριν την επεμβατική πράξη
Χωρίς αλλεργία στις β-λακτάμες	Αμοξικιλίνη	3 g από του στόματος
Με αλλεργία στις β-λακτάμες	Κλινδαμυκίνη	600 mg από του στόματος

β) Δερματική διήθηση 10 mm και άνω θεωρείται θετική:

- Σε αλλοδαπούς που προέρχονται από χώρες με υψηλό επιπολασμό φυματίωσης και ήρθαν στην Ελλάδα τα τελευταία 5 χρόνια.
- Σε άτομα με ιατρικό ιστορικό που αυξάνει τους κινδύνους που προκύπτουν από τη φυματίωση
- Σε χρήστες ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών
- Σε άτομα που στερούνται ικανοποιητικού επιπέδου ιατρικών υπηρεσιών
- Σε άτομα χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου και ιδιαίτερα σε άστεγους
- Σε προσωπικό και ενοίκους οικοτροφείων και άλλων ιδρυμάτων
- Σε ιατρονοσηλευτικό προσωπικό
- Σε παιδιά μικρότερα των τεσσάρων ετών
- Σε άτομα με πρόσφατη μεταβολή της δερμοαντίδρασης, που ορίζεται ως αύξηση της δερματικής διήθησης 10 mm και άνω μέσα σε χρονικό διάστημα δύο ετών.

γ) Δερματική διήθηση 15 mm και άνω θεωρείται θετική:

- Σε όλους τους άλλους –εκτός των προαναφερθέντων- που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για λανθάνουσα λοίμωξη από φυματίωση.

Τα άτομα που δεν πληρούν τα κριτήρια για να υποβληθούν σε δερματική δοκιμασία φυματίνης και που, παρ' όλα αυτά, υποβάλλονται σε αυτή και παρουσιάζουν δερματική διήθηση 15 mm ή και μεγαλύτερη δεν πρέπει απαραίτητα να υποβληθούν σε θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση. Τα άτομα αυτά θα λάβουν αγωγή μόνο αν υπάρχει σημαντικός παράγοντας κινδύνου για λοίμωξη από το μυκοβακτηρίδιο, γεγονός που επιβάλλεται να αποσαφηνιστεί με τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού.

Ποια είναι η προτεινόμενη θεραπευτική αγωγή για τη λανθάνουσα φυματίωση;

α) 9μηνη αγωγή με ισονιαζίδη: Χορηγείται σε HIV οροθετικούς ασθενείς, σε ασθενείς με ινώδη στοιχεία στην ακτινογραφία θώρακος και σε παιδιά μικρότερα των τεσσάρων ετών.

β) 6μηνη αγωγή με ισονιαζίδη: Χορηγείται σε όλους τους ενήλικες με εξαίρεση τους προαναφερθέντες που θα λάβουν την 9μηνη αγωγή και όσους έχουν εκτεθεί σε στελέχη του μυκοβακτηριδίου ανθεκτικά στην ισονιαζίδη.

γ) 4μηνη αγωγή με ριφαμπικίνη: Χορηγείται σε άτομα με δυσανεξία στην ισονιαζίδη και σε εκείνα που έχουν εκτεθεί σε στελέχη του μυκοβακτηριδίου με γνωστή αντοχή στην ισονιαζίδη.

Ο συνδυασμός ριφαμπικίνης-ισονιαζίδης για δύο μήνες, που χορηγούνται παλιότερα ως εναλλακτική θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης, έχει πλέον εγκαταλειφθεί, λόγω εμφάνισης ενός σημαντικού ποσοστού βαριάς και δυνητικά θανατηφόρου ηπατικής βλάβης.

Ποια πρέπει να είναι η παρακολούθηση ασθενών με υποκείμενη ηπατική νόσο, που χρήζουν θεραπείας για λανθάνουσα φυματίωση;

Η ενεργός ηπατίτιδα και η τελικού σταδίου ηπατική νόσος αποτελούν σχετικές αλλά όχι απόλυτες αντενδείξεις για θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης με ισονιαζίδη ή πυραζιναμίδα. Απαραίτητη θεωρείται η κλινικοεργαστηριακή παρακολούθηση αυτών των ασθενών. Όλοι οι ασθενείς και ιδιαίτερα έγκυες, λεχωίδες (0-3 μηνών), άτομα με ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C, αλκοολική ηπατίτιδα ή γνωστή κίρρωση πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση για πιθανή εμφάνιση συμπτωμάτων, όπως ανεξήγητη ανορεξία, ναυτία, έμετοι, ίκτερος, εξάνθημα, σκοτεινόχροα ούρα, κόπωση, αδυναμία, άγλος δεξιού υποχονδρίου και πυρετός. Τα άτομα αυτά πρέπει επίσης να υποβάλλονται σε τακτικό εργαστηριακό έλεγχο ηπατικής βιοχημείας (SGOT, SGPT, χολερυθρίνης)(4).

ΓΡΙΠΗ

Το κυριότερο και πιο αποτελεσματικό μέσο περιορισμού των συνεπειών από μια επιδημία γρίπης είναι ο ετήσιος εμβολιασμός των ατόμων υψηλού κινδύνου: πάσχοντες από χρόνια αναπνευστικά, καρδιαγγειακά ή άλλα χρόνια νοσήματα και άτομα μεγαλύτερα των 65 ετών. Τα αντιικά φάρμακα μπορούν να δράσουν συμπληρωματικά, αλλά δε μπορούν να υποκαταστήσουν ένα πρόγραμμα εμβολιασμού.

Αντιικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως προφύλαξη από τη γρίπη

α) Οσελταμιβίρη Η οσελταμιβίρη είναι αναστολέας της νευραμινιδάσης, ενός από τα δύο επιφανειακά αντιγόνα του ιού της γρίπης. Η νευραμινιδάση είναι υπεύθυνη για την έξοδο του ιού από τα μολυνθέντα κύτταρα και για τη διασπορά του στις εκκρίσεις του αναπνευστικού. Η οσελταμιβίρη είναι δραστική έναντι των τύπων Α και Β του ιού της γρίπης.. Ωστόσο, in vitro αλλά και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η οσελταμιβίρη είναι λιγότερο δραστική έναντι του τύπου Β.

Το φάρμακο χορηγείται από το στόμα ως κάψουλες των 75 mg ή ως εναιώρημα (12 mg/ml). Προκει-

μένου να αυξηθεί η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητά της η οσελταμιβίρη χορηγείται ως αιθυλικός εστέρας, που μετατρέπεται από τις ηπατικές εστεράσες στον ενεργό μεταβολίτη (καρβοξυλική οσελταμιβίρη) μετά την απορρόφησή της. Η δόση προφύλαξης για τους ενήλικες είναι 75 mg μία φορά την ημέρα. Το φάρμακο απεκκρίνεται από τους νεφρούς και απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε άτομα με σοβαρή νεφρική βλάβη. Μπορεί να χορηγηθεί σε ενήλικες και παιδιά 13 ετών και άνω ως προφύλαξη από τη γρίπη. Σύμφωνα με μια μελέτη, η οσελταμιβίρη έχει επίσης αποτελεσματικότητα στην προφύλαξη από τη γρίπη και σε παιδιά ηλικίας 1-12 ετών. Όμως το ποσοστό αποτυχίας προφύλαξης στα παιδιά είναι μεγαλύτερο από αυτό των ενηλίκων και των νέων άνω των 13 ετών. Χρειάζεται περαιτέρω μελέτη για να διευκρινιστεί το αν μεγαλύτερες δόσεις του φαρμάκου παρέχουν επαρκή προστασία από τη γρίπη σε παιδιά κάτω των 13 ετών(5).

Η προφυλακτική χορήγηση οσελταμιβίρης γίνεται συνήθως καλά ανεκτή. Συχνότερες παρενέργειες είναι η ναυτία και η κεφαλαλγία. Η ναυτία ήταν πιο συχνή στην ομάδα των ατόμων που έλαβαν οσελταμιβίρη σε σύγκριση με την ομάδα του placebo. Αντίθετα, η κεφαλαλγία είχε συγκρίσιμη συχνότητα στην ομάδα της οσελταμιβίρης με αυτή του placebo.

β) Αμανταδίνη Η αμανταδίνη είναι αναστολέας της δράσης του M2 πρωτεϊνικού ιοντικού καναλιού του ιού της γρίπης τύπου A, αλλά δεν έχει καμία δράση στον ιό της γρίπης τύπου B. Μπορεί λοιπόν να χρησιμοποιηθεί ως προφύλαξη μόνο από τον ιό της γρίπης τύπου A. Η αποτελεσματικότητά της κυμαίνεται από 70-90%. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε άτομα ηλικίας 10 ετών και άνω. Η συνιστώμενη προφυλακτική δόση είναι 2.5 mg/kg δύο φορές ημερησίως, με μέγιστη δόση 100 mg δύο φορές ημερησίως. Ηλικιωμένα άτομα άνω των 65 ετών πρέπει να λαμβάνουν 50 mg δύο φορές ημερησίως.

Σημαντικό μειονέκτημα του φαρμάκου αποτελεί η γρήγορη ανάπτυξη αντοχής πολλών στελεχών του ιού της γρίπης τύπου A (περίπου 30%) σ' αυτό. Αναφέρεται επίσης υψηλή συχνότητα παρενεργειών από το κεντρικό νευρικό σύστημα με τη χορήγηση του. Λόγω των δύο αυτών σημαντικών προβλημάτων η χρήση της αμανταδίνης ως προφύλαξης στη γρίπη είναι περιορισμένη.

Προφυλακτική θεραπεία έναντι του ιού της γρίπης ενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

α) Όταν έχει γίνει αντιγριπικός εμβολιασμός, αλλά

δεν υπάρχει ακόμη επαρκής ανοσολογική απάντηση, μπορεί να χορηγηθεί προφύλαξη με αντιικά φάρμακα για 10-14 ημέρες.

β) Άτομα που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου και δε μπορούν να εμβολιαστούν (για παράδειγμα λόγω αλλεργίας στο αυγό), καθώς και άτομα ανοσοκατασταλμένα που δεν αναμένεται να απαντήσουν στον εμβολιασμό, κατά πρώτο λόγο συστήνεται να αποφεύγουν το συνωστισμό και να παίρνουν αυξημένα μέτρα υγιεινής, όπως είναι το συχνό πλύσιμο των χεριών. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις μπορούν να λάβουν μακράς διάρκειας αντιική προφύλαξη για χρονικό διάστημα μέχρι 6 εβδομάδες σε περίοδο επιδημίας γρίπης.

γ) Γενική προφύλαξη για όλα τα άτομα των ομάδων υψηλού κινδύνου είναι απαραίτητη, όταν υπάρχει πτωχή συσχέτιση μεταξύ των στελεχών του εμβολίου και των επιδημικών στελεχών, ή αν τα αποθέματα του εμβολίου είναι ανεπαρκή.

δ) Σε περίπτωση εμφάνισης κρούσματος γρίπης σε μια οικογένεια στην οποία υπάρχει άτομο υψηλού κινδύνου συστήνεται αντιική προφύλαξη επί 7 ημέρες για όλα τα μέλη της οικογένειας, η οποία πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατό και όχι αργότερα από 48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων του μέλους που νοσεί.

ε) Όταν έχουμε κρούσμα γρίπης σε ίδρυμα ή σε οίκο ευγηρίας πρέπει να ληφθούν δείγματα από το άτομο που νοσεί για διάγνωση και τυποποίηση του στελέχους του ιού. Σε περίπτωση επιβεβαιωμένης εμφάνισης γρίπης πρέπει να γίνει συνδυασμός προφύλαξης με αντιικά φάρμακα και αντιγριπικό εμβολιασμό. Η προφύλαξη πρέπει να διαρκέσει 14 ημέρες, ή μέχρι 7 ημέρες μετά την εμφάνιση του τελευταίου επιβεβαιωμένου κρούσματος γρίπης. Άλλα μέτρα για τον περιορισμό της μετάδοσης της γρίπης είναι: η απομόνωση των νοσούντων, η ελάττωση του αριθμού των επισκεπτών, καθώς και η παραμονή κατ' οίκον του προσωπικού που νοσεί.

στ) Νοσηλευόμενοι που εκτίθενται στον ιό της γρίπης είτε από άλλο νοσηλευόμενο είτε από το προσωπικό του νοσοκομείου πρέπει να λάβουν χημειοπροφύλαξη. Αν υπάρχει κρούσμα γρίπης σε νοσοκομειακή μονάδα με ασθενείς αυξημένου κινδύνου, όπως σε μονάδα μεταμόσχευσης, προφύλαξη με αντιικά φάρμακα θα πάρουν όλοι οι ασθενείς της μονάδας.

ζ) Θα ήταν σκόπιμο να δίνεται προφύλαξη με αντιικά φάρμακα στα παιδιά που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Ωστόσο λόγω έλλειψης μελετών και δεδομένων η προφύλαξη βρίσκεται στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού.

η) Σε περίπτωση επιδημίας, η προφύλαξη με αντιβιοτικά φάρμακα έναντι του ιού της γρίπης ίσως είναι χρήσιμη, ωστόσο δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί η αναγκαιότητά της με κατάλληλες μελέτες(6).

ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΕΣ ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Υποτροπιάζοντα επεισόδια ουρολοιμώξεως μπορούν να αποτελούν είτε αναζωπύρωση της νόσου –που ορίζεται ως επανεμφάνιση της λοίμωξης από το ίδιο στέλεχος εντός δύο εβδομάδων- είτε ως νέα λοίμωξη.

Γυναίκες που έχουν υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις και εκτίθενται ενδοκολλικά είτε σε διάφραγμα είτε σε σπερματοκτόνα, πρέπει να εφαρμόσουν άλλες μεθόδους αντισύλληψης ή προστασίας από σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα.

Κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης χημειοπροφύλαξης

Χημειοπροφύλαξη πρέπει να αρχίζει μόνο μετά την εκρίζωση της ενεργού ουρολοιμώξεως. Η εκρίζωση επιβεβαιώνεται με αρνητική καλλιέργεια ούρων τουλάχιστον μία ως δύο εβδομάδες μετά τη διακοπή της αντιβίωσης.

Γυναίκες που είχαν δύο ή περισσότερα επεισόδια συμπτωματικής ουρολοιμώξεως τους τελευταίους έξι μήνες, ή τρία και περισσότερα επεισόδια το τελευταίο έτος χρήζουν συνεχούς χημειοπροφύλαξης, με λήψη αντιβίωσης άπαξ ημερησίως προ του ύπνου. Η συνεχής χημειοπροφύλαξη θεωρείται ότι ελαττώνει

τις υποτροπές σε ποσοστό 95% (από 2-3 επεισόδια κατά ασθενή – έτος σε 0.1-0.2 επεισόδια κατά ασθενή – έτος) και μπορεί να προφυλάξει από εμφάνιση πυελονεφρίτιδας. Η χημειοπροφύλαξη συνήθως ξεκινά κατ'αρχήν δοκιμαστικά για έξι μήνες και ακολούθως μπορεί να συνεχιστεί με ασφάλεια για 2-5 χρόνια, χωρίς την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών. Στον πίνακα 5 παρουσιάζονται τα προτεινόμενα αντιβιοτικά για χημειοπροφύλαξη, η δοσολογία τους, καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Ωστόσο, η προφυλακτική θεραπεία δεν αλλάζει τη φυσική ιστορία των υποτροπιαζουσών ουρολοιμώξεων. Μετά τη διακοπή μακρόχρονης προφυλακτικής θεραπείας, πάνω από 50% των γυναικών παρουσιάζουν νέο επεισόδιο ουρολοιμώξεως εντός τριών μηνών(7).

Η χημειοπροφύλαξη μετά τη σεξουαλική επαφή συστήνεται σε γυναίκες με σαφή συσχέτιση μεταξύ της σεξουαλικής επαφής και της επακόλουθης κυστίτιδας. Η ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης υποτροπών στη συγκεκριμένη κατηγορία γυναικών προσεγγίζει το ποσοστό που επιτυγχάνεται με τη συνεχή χημειοπροφύλαξη. Τα προτεινόμενα αντιβιοτικά, η δοσολογία τους και οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους φαίνονται στον πίνακα 6:

Ως προφύλαξη από υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις συστήνεται από παλιά ο χυμός βατόμουρου, ο οποίος περιέχει προανθοκυανιδίνες, που φαίνεται ότι εμποδίζουν την προσκόλληση των παθογόνων στο ουροθήλιο. Σύμφωνα με μελέτες, 200 ως 750 ml βατόμουρου ημερησίως ελαττώνει τον κίνδυνο συμπτωματικών υποτροπιαζουσών ουρολοιμώξεων από 12-20%. Ωστόσο, η περιεκτικότητα σε πραγματικό βα-

Πίνακας 5. Συνεχής χημειοπροφύλαξη στις υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις

Αντιμικροβιακός παράγοντας	Δοσολογία	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Τριμεθοπρίμη – Σουλαφαμεθοξαζόλη (80/400 mg)	Μισή ταμπλέτα άπαξ ημερησίως ή τρεις φορές την εβδομάδα, το βράδυ, για έξι μήνες.	Συχνές: Ανορεξία, ναυτία, έμετος, εξάνθημα, ουρτικάρια. Σπάνιες: Αιματολογικές δυσκρασίες, υπερευαισθησία, φωτοευαισθησία, ηπατική νέκρωση
Τριμεθοπρίμη	100 mg κάθε βράδυ για 6 μήνες	Συχνές: Διάρροια, εξάνθημα, Σπάνιες: Γλωσσίτιδα, αλλαγές στη γεύση, υπερευαισθησία, αιματολογικές δυσκρασίες
Νιτροφουραντοΐνη	50 ή 100 mg κάθε βράδυ για 6 μήνες	Συχνές: Ανορεξία, ναυτία, έμετος, κεφαλαλγία Σπάνιες: Πνευμονική υπερευαισθησία, ηπατοτοξικότητα, αιμολυτική αναιμία, περιφερική νευροπάθεια
Νορφλοξασίνη	200 mg κάθε βράδυ για 6 μήνες	Συχνές: Ζάλη, ακαθησία, κεφαλαλγία, διάρροια, ναυτία, εξάνθημα, κολπίτιδα. Σπάνιες: Σπασμοί, ψύχωση, σοβαρή υπερευαισθησία, ρήξη τένοντα.

Πίνακας 6. Χημειοπροφύλαξη μετά τη σεξουαλική επαφή

Αντιμικροβιακός παράγοντας	Δοσολογία	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Τριμεθοπρίμη-Σουλφαμεθοξαζόλη (80/400 mg)	Μισή ή μία ταμπλέτα εφάπαξ	Όπως παραπάνω
Νιτροφουραντοΐνη	50 ή 100 mg εφάπαξ	Όπως παραπάνω
Σιπροφλοξασίνη	250 mg εφάπαξ	Όπως παραπάνω για τη νορφλοξασίνη
Λεβοφλοξασίνη	250 mg εφάπαξ	Όπως παραπάνω για τη νορφλοξασίνη
Γκατιφλοξασίνη	400 mg εφάπαξ	Όπως παραπάνω για τη νορφλοξασίνη

τόμουρο στους πωλούμενους ως χυμούς βατόμουρου κυμαίνεται από 5-100%. Επιπλέον, η περιεκτικότητα σε βατόμουρο στις ταμπλέτες και κάψουλες βατόμουρου ποικίλει και η ισοδυναμία τους με το χυμό βατόμουρου αμφισβητείται. Κατά συνέπεια, ο χυμός βατόμουρου δε μπορεί να συστηθεί ως πρόληψη ουρολοιμώξεων.

Παράγοντες που –παρά τις παλιότερες απόψεις– δε θεωρείται πλέον ότι επηρεάζουν την εμφάνιση υποτροπιαζουσών ουρολοιμώξεων είναι: η υγιεινή των έξω γεννητικών οργάνων, η κένωση της κύστης μετά τη σεξουαλική επαφή, η συχνότητα ούρησης, το ντους, η χρήση μπανιέρας, τα εφαρμοστά παντελόνια.

Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει βρεθεί ότι η χρήση τοπικών οιστρογόνων μπορεί να προφυλάξει από υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις, αναστρέφοντας την ατροφία του βλεννογόνου του ουροποιογεννητικού συστήματος και αποκαθιστώντας την ισορροπία του περιβάλλοντος στον κόλπο. Σε άλλες μελέτες, η χρήση κολπικού δακτυλίου εμποτισμένου με οιστρογόνα είχε προστατευτική δράση. Αντίθετα, η χορήγηση από του στόματος οιστρογόνων δεν είχαν ευνοϊκά αποτελέσματα στην πρόληψη υποτροπιαζουσών ουρολοιμώξεων και δεν υπάρχει ένδειξη συνταγογράφησης τους(8).

ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΕΣ ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΧΡΗΣΗ ΚΑΘΕΤΗΡΑ ΚΥΣΤΕΩΣ**Πρόληψη**

Ελάχιστες αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης είναι διαθέσιμες για τις υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις σε καθετηριασμένους ασθενείς και αυτές αφορούν κυρίως ασθενείς που φέρουν καθετήρες για μικρό χρονικό διάστημα. Οι λόγοι της αναπόφευκτης αποτυχίας να κατασταλεί η βακτηριουρία σε χρονίως καθετηριασμένους ασθενείς είναι: η παρουσία υπολείμματος ούρων στην κύστη, η ισχαιμική βλάβη του βλεννογόνου της κύστης λόγω υπερδιάτασης, ο μηχανικός ερεθισμός από την παρουσία του καθετήρα, και η παρουσία ξένου σώματος που υποβοηθά

τη δημιουργία βιολογικής μεμβράνης (biofilm). Η προσπάθεια να απαλλάξουμε την καθετηριασμένη ουροδόχο κύστη από όλη τη μικροβιακή χλωρίδα είναι μάταια και προάγει την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών. Επιπλέον, η συχνή χρήση αντιβιοτικών εκθέτει τους ασθενείς στον κίνδυνο πιθανών παρενεργειών και επιλομιώξεων, όπως είναι η λοίμωξη με *Clostridium difficile*.

Οι ουροκαθετήρες αποικίζονται με μικρόβια με διάφορους τρόπους: Εξωαυλικός αποικισμός μπορεί να συμβεί με άμεσο ενοφθαλμισμό κατά την τοποθέτηση του καθετήρα –από τη χλωρίδα του εντέρου του ασθενούς ή από τα χέρια του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού– ή αργότερα από μικροοργανισμούς που εγκαθίστανται μεταξύ του καθετήρα και της ουρήθρας. Ενδοαυλικός αποικισμός πραγματοποιείται μέσω παλινδρόμησης μικροοργανισμών από ένα μολυσμένο ουροσυλλέκτη ή από τη διάσπαση του κλειστού συστήματος συλλογής των ούρων.

Απλές τεχνικές πρόληψης των ουρολοιμώξεων

- Εφαρμογή, κατά το δυνατόν, άσηπτης διαδικασίας τοποθέτησης του ουροκαθετήρα.
- Χρήση κλειστού συστήματος συλλογής των ούρων ή συλλογή των ούρων σε συνδεδεμένο ουροσυλλέκτη, παρά σε ανοικτό δοχείο.
- Αποφυγή καθετηριασμού της ουροδόχου κύστης για μεγάλο χρονικό διάστημα.
- Εφαρμογή διαλείποντος καθετηριασμού.
- Υπερβολικός καθετηριασμός.
- Σωστή θέση του αυλού του ουροκαθετήρα. Αν είναι τοποθετημένος πάνω από το επίπεδο της ουροδόχου κύστης ή κάτω από το επίπεδο του ουροσυλλέκτη, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης ουρολοίμωξης.

Καθετήρες κύστεως με αντιμικροβιακά

Καθετήρες καλυμένοι με άργυρο: Καθυστερούν,

αλλά δεν προλαμβάνουν την έναρξη της βακτηριουρίας.

Καθιτήρες εμποτισμένοι με μινοκυκλίνη – ριφαμπικίνη: Καθυστερούν την έναρξη της βακτηριουρίας από gram (+), αλλά όχι από gram (-) βακτήρια. Αξίζει να σημειωθεί, ότι τα κυριότερα μικροβιακά αίτια των ουρολοιμώξεων αυτών είναι gram αρνητικά βακτήρια της χλωρίδας του εντέρου: E. Coli, εντερόκοκκοι, ψευδομονάδα, κλεμπσιέλλα, enterobacter.

Καθιτήρες με νιτροφουραντοΐνη: In vitro έχουν καλά αποτελέσματα έναντι πολυανθεκτικών βακτηριακών στελεχών. Στη μοναδική κλινική μελέτη που έγινε διαπιστώθηκε πολύ χαμηλό ποσοστό βακτηριουρίας σε ασθενείς στους οποίους ετέθη καθιτήρας με νιτροφουραντοΐνη σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου.

Γενικά, οι καθιτήρες με αντιμικροβιακά μπορούν να προσφέρουν σημαντικό όφελος σε νοσηλευόμενους ασθενείς, που φέρουν για μικρό χρονικό διάστημα καθιτήρα κύστεως. Ωστόσο, δε μπορεί ακόμη να γίνει σαφής σύσταση για τη χρήση τους.

Συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών

Ο έλεγχος και η θεραπεία συμπτωματικής βακτηριουρίας δεν πρέπει να εφαρμόζονται σε ασθενείς που φέρουν ουροκαθιτήρα. Εξαιρέση αποτελούν οι έγκυες γυναίκες, άνδρες που πρόκειται να υποβληθούν σε ουρολογική επέμβαση και άτομα με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού. Αν η συμπτωματική βακτηριουρία τύχει επιτυχούς θεραπείας –εκτός των εξαιρέσεων- υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης οξείας πυελονεφρίτιδας με διαφορετικό στέλεχος.

Αποικισμός της ουροδόχου κύστης με μη παθογόνα βακτήρια

Η βακτηριακή παρεμβολή, η χρήση δηλαδή μη παθογόνων βακτηρίων για την πρόληψη του αποικισμού ή της συμπτωματικής λοίμωξης από παθογόνους μικροοργανισμούς, αποτρέπει τη χρήση των αντιβιοτικών και την επακόλουθη πιθανή εμφάνιση προβλημάτων αντοχής.

Έχουν γίνει μελέτες αποικισμού της ουροδόχου κύστης με E. Coli 83972, ένα μη παθογόνο στέλεχος, που έδειξαν ελάττωση της επίπτωσης των συμπτωματικών ουρολοιμώξεων. Ωστόσο, περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για την έναρξη εφαρμογής του μέτρου αυτού(9).

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΑΞΙΔΙΩΤΩΝ

ΔΙΑΡΡΟΙΑ ΤΩΝ ΤΑΞΙΔΙΩΤΩΝ

Η διάρροια είναι η πιο κοινή νόσος που συνδέεται με το διεθνή τουρισμό, όσον αφορά τόσο τη συχνότητα όσο και την οικονομική επιβάρυνση. Ποσοστό από 20 - ≥50% των ταξιδιωτών από αναπτυσσόμενες σε αναπτυσσόμενες χώρες αναφέρουν διάρροια κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων εβδομάδων παραμονής. Παράγοντες κινδύνου, από τους οποίους εξαρτάται η εμφάνιση του διαρροϊκού συνδρόμου, είναι η χώρα προέλευσης και προορισμού, η εποχή και ποικίλοι παράγοντες του ξενιστή. Παρόλο που η διάρροια των ταξιδιωτών είναι νόσος αυτοπεριοριζόμενη –διάρκεια περί τις 3-4 ημέρες- και καλοήθης, στις περισσότερες των περιπτώσεων, προκαλεί προβλήματα και δυσανεξία στον ταξιδιώτη και αποτελεί σημαντικό κοινωνικοοικονομικό φορτίο για τον ταξιδιώτη και για τη χώρα προορισμού.

Απλές τεχνικές προφύλαξης

- Επιλογή ασφαλούς τροφής και νερού
- Έλεγχος της ακεραιότητας των μπουκαλιών νερού (αν είναι σφραγισμένα)
- Χρήση προσωπικών φίλτρων νερού, ιδιαίτερα αυτών με ιωδιούχο πυρήνα
- Πλύσιμο των χεριών μετά την τουαλέτα και πριν το φαγητό(10)

Πότε πρέπει να χορηγείται χημειοπροφύλαξη;

- Σε ταξιδιώτες με σοβαρή υποκείμενη νόσο, όπως χρόνιες παθήσεις του πεπτικού, του ανοσοποιητικού (συμπεριλαμβανομένου και του HIV), ενδοκρινολογικές και αιματολογικές.
- Σε ταξιδιώτες που σε τακτική βάση αναπτύσσουν σοβαρή διάρροια των ταξιδιωτών (ίσως λόγω γενετικά καθοριζόμενης προδιάθεσης)
- Σε άτομα που ζητούν προφυλακτική θεραπεία για σημαντικά, μικρής διάρκειας ταξίδια στο εξωτερικό, όπως σε πολιτικούς και επιχειρηματίες. Ωστόσο οι γιατροί θα πρέπει να είναι επιφυλακτικοί στη συνταγογράφηση χημειοπροφύλαξης σε αυτούς τους ταξιδιώτες.

Σε κάθε περίπτωση, χημειοπροφύλαξη δεν πρέπει να συστήνεται για μακράς διάρκειας ταξίδια (διάρκεια ≥3 εβδομάδες), εξαιτίας της αυξημένης τοξικότητας και της παρεμβολής στην ανάπτυξη φυσικής ανοσίας έναντι των εντερικών παθογόνων και ιδιαίτερα της εντεροτοξινογόνου E.Coli. Επιπλέον, η προφύλαξη μπορεί να δημιουργήσει την εσφαλμένη εντύ-

Πίνακας 7. Φάρμακα χρησιμοποιούμενα ως χημειοπροφύλαξη στη διάρροια των ταξιδιωτών

Φάρμακο	Αποτελεσματικότητα προφύλαξης %	Παρενέργειες	Γεωγραφικοί παράγοντες
Προβιοτικά			
Λακτοβάκιλλοι GG	0-50	Καμία	Εξαρτάται από τη χώρα προορισμού Αποτελεσματικό στη Βόρεια Αφρική και στην Τουρκία
Σακχαρομύκητας boulardii	0-60	Καμία	
Αντιβιοτικά			
Φθοροκινολόνες	80-100	Ναυτία, γαστρεντερικές διαταραχές, κολπίτιδα, αναφυλαξία, παρενέργειες από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα	Αντοχή στελεχών καμπυλοβακτηριδίου στην Ταϊλάνδη και τη Νοτιοανατολική Ασία
Τριμεθοπρίμη-Σουλφαμεθοξαζόλη	79-84	Κεφαλαλγία, ναυτία, κολπίτιδα, αναφυλαξία, σύνδρομο Stevens-Johnson	Αποτελεσματικό στο Μεξικό
Δοξυκυκλίνη	59-86	Γαστρεντερικές διαταραχές, κολπίτιδα, φωτοευαισθησία, αναφυλαξία	Ευρέως διαδεδομένη αντοχή παγκοσμίως
Υποσαλικυλικό βισμούθιο	40-65	Μαύρη γλώσσα και κόπρανα, δυσκοιλιότητα, τεινεσμός, εγκεφαλοπάθεια	Κανένας

Πίνακας 8. Χημειοπροφύλαξη στην ελονοσία

Φάρμακο	Δοσολογία	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Ατοβακόνη-Προγουανίλη	1 ταμπλέτα (250/100mg) ημερησίως	Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών, σπασμοί, εξάνθημα
Φωσφορική κλωροκίνη	300 mg βάσης άπαξ εβδομαδιαίως	Κνησμός σε μαύρους ασθενείς, ναυτία, κεφαλαλγία, δερματικά εξανθήματα, αναστρέψιμη θόλωση κερατοειδούς, αποχρωματισμός ονύχων και βλεννογόνων, νευροαισθητήριος βαρηκοΐα, φωτοφοβία, μυοπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια (επί καθημερινής χρήσης), αιματολογικές δυσκρασίες, ψύκωση, σπασμοί, αλωπεκία
Δοξυκυκλίνη	100 mg άπαξ ημερησίως	Γαστρεντερικές διαταραχές, κολπική καντιντίαση, φωτοευαισθησία, αλλεργικές αντιδράσεις, αιματολογικές δυσκρασίες, αζωθαιμία σε παθήσεις των νεφρών, ηπατίτιδα
Μεφλοκίνη	250 mg βάσης άπαξ εβδομαδιαίως	Ζάλη, διάρροια, ναυτία, ζωνρά όνειρα, εφιάλτες, ευερεθιστότητα, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία, νευρική κούραση, σπασμοί, ψύκωση
Πριμακίνη	15 mg βάσης ημερησίως για 14 ημέρες	Γαστρεντερικές διαταραχές, αιμόλυση (σε ασθενείς με ανεπάρκεια G-6-PD), μεθαιμοσφαιριναιμία

πωση της ασφάλειας και να οδηγήσει τον ταξιδιώτη στη λήψη λιγότερων προφυλάξεων στην επιλογή του φαγητού και, κατά συνέπεια, στην αύξηση της επίπτωσης της μη βακτηριακής διάρροιας. Προκειμένου να ληφθεί η απόφαση για τη χρήση προφύλαξης, θα πρέπει τα πλεονεκτήματα της προφύλαξης από τη διάρροια των ταξιδιωτών να πλεονεκτούν σαφώς έναντι των πλεονεκτημάτων της απλής, μιας ή δύο

ημερών και υψηλού βαθμού αποτελεσματικότητας, θεραπείας, που θα λάβει μόνος του ο άρρωστος νωρίς στην κλινική διαδρομή της διάρροιας.

Χορηγούμενα φάρμακα (Πίνακας 7)

Αντιβιοτικά

Παρά τα άριστα ποσοστά προφύλαξης που εξα-

σφαλίζονται από τα αντιβιοτικά, η συνταγογράφηση προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής σε υγιείς ταξιδιώτες δε συνιστάται, λόγω πιθανής εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση σοβαρής υποκείμενης νόσου ενδείκνυται η χορήγηση χημειοπροφύλαξης. Οι κινολόνες αποτελούν τα αντιβιοτικά εκλογής, με εξαίρεση τα παιδιά και τις εγκύους, όπου αντενδείκνυται. Εξαιτίας της αυξανόμενης αντίστασης στις κινολόνες, υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον στην ανακάλυψη νέων αντιμικροβιακών που απορροφώνται ελάχιστα από το γαστρεντερικό και ως εκ τούτου επιτυγχάνουν υψηλές συγκεντρώσεις στο γαστρεντερικό σωλήνα, ενώ αποφεύγεται η σοβαρή τοξικότητα των συστηματικών φαρμάκων. Σε πρόσφατες μελέτες, η ριφαξιμίνη, ένα παράγωγο της ριφαμπικίνης με ευρέως φάσματος αντιβακτηριδιακή δράση, έχει δείξει ελπιδοφόρα αποτελέσματα όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Υποσαλικυλικό βισμουθίο

Παρέχει αποτελεσματική προφύλαξη σε ποσοστό $\geq 65\%$. Έχει μικρής διάρκειας αντιβακτηριδιακή δράση εντός του αυλού του εντέρου. Υψηλότερα ποσοστά προφύλαξης αναφέρονται όταν χορηγείται στη δοσολογία των δύο ταμπλετών τέσσερες φορές ημερησίως (2.1 g ημερησίως), κατά τη διάρκεια των γευμάτων, για μέγιστη περίοδο 3 εβδομάδων. Το υποσαλικυλικό βισμουθίο παρεμποδίζει την απορρόφηση της δοξυκυκλίνης, ελαττώνοντας τα κυκλοφορούντα επίπεδά της. Το γεγονός αυτό μπορεί να έχει σημασία σε σχέση με την προφύλαξη από ελονοσία με δοξυκυκλίνη. Στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες το υποσαλικυλικό βισμουθίο δεν έχει ένδειξη προφυλακτικής χορήγησης.

Προβιοτικά

Στερούνται τοξικότητας και φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Οι μηχανισμοί που ίσως παίζουν ρόλο στη δράση αυτών των φαρμάκων περιλαμβάνουν την παραγωγή οξέων, υπεροξειδίου του υδρογόνου, ή αντιμικροβιακών ουσιών, τον ανταγωνισμό για θρεπτικά συστατικά ή υποδοχείς προσκόλλησης καθώς και τη διέγερση του ανοσοποιητικού. Μέχρι τώρα, δεν υπάρχει γενικευμένη σύσταση για προφυλακτική χορήγηση αυτών των φαρμάκων, αφού δεν έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά παγκοσμίως. Ωστόσο, ίσως είναι χρήσιμα για τα άτομα που δε μπορούν να λάβουν ούτε προφύλαξη -κινολόνες- ούτε θεραπεία της διάρροιας(11).

ΕΛΟΝΟΣΙΑ

Η ελονοσία είναι η πιο σημαντική παρασιτική νόσος στον κόσμο. Περίπου 300-500 εκατομμύρια άνθρωποι μολύνονται ετησίως, γεγονός που καταλήγει σε 1.5-2.7 εκατομμύρια θανάτους. Η αύξηση αυτή της συχνότητας του νοσήματος μπορεί να αποδοθεί στην εμφάνιση και εξάπλωση *Plasmodium Falciparum* ανθεκτικού στα ανθελονοσιακά φάρμακα και στην αύξηση του αριθμού των ταξιδιωτών σε χώρες όπου η νόσος ενδημεί. Ο κίνδυνος μόλυνσης από το παράσιτο της ελονοσίας εξαρτάται από τη χώρα προορισμού, την εποχή, το κλίμα, το υψόμετρο (πολύ σπάνια πάνω από 2000m) και τον αριθμό των δηγμάτων από τα κουνούπια. Οι περισσότεροι ταξιδιώτες έχουν χαμηλό κίνδυνο μόλυνσης από ελονοσία αν και πιθανόν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος στην Αφρική, στην Ωκεανία, στην Ινδία και στην Αμαζονία. Η πιο σοβαρή ελονοσία, που οφείλεται στο *Plasmodium Falciparum*, ενδημεί στην Αφρική. Οι θάνατοι από ελονοσία στους ταξιδιώτες οφείλονται κυρίως σε ακατάλληλη χημειοπροφύλαξη ή σε μη συμμόρφωση λόγω σύγχυσης, ανεπαρκών οδηγιών, δύσκολου δοσολογικού σχήματος, παρενεργειών ή προσωπικών πεποιθήσεων.

Η ελονοσία έχει μακρά περίοδο επώασης και καμία αγωγή δεν προφυλάσσει 100%. Ο κύριος στόχος της χημειοπροφύλαξης είναι η πρόληψη των θανάτων από *Plasmodium Falciparum*. Τα φάρμακα καταστέλλουν την ελονοσία σκοτώνοντας τις ασεξουαλικές μορφές του παρασίτου στο στάδιο του αίματος, πριν να προκαλέσουν νόσο. Επομένως, προστατευτικά επίπεδα φαρμάκων πρέπει να υπάρχουν στο αίμα πριν την έξοδο των παρασίτων από το ήπαρ. Η προφύλαξη λοιπόν πρέπει να αρχίζει πάντα πριν την πρώτη πιθανή έκθεση και να συνεχίζεται για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα μετά το τελευταίο πιθανό δήγμα. Η επιλογή του φαρμάκου επιβάλλει εκτίμηση της διάρκειας του ταξιδιού, των προτύπων αντοχής, των πιθανών παρενεργειών και του κόστους. Ο γιατρός που συνταγογραφεί ανθελονοσιακή προφυλακτική αγωγή πρέπει να γνωρίζει αν θα υπάρξουν προβλήματα συμμόρφωσης καθώς και αν τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων της θεραπείας(10). Στον πίνακα 8 παρουσιάζονται τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως προφύλαξη στην ελονοσία(12).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sprach D.H. New issues in bacterial meningitis in adults. *Postgraduate Medicine* 2003; 114(5): 43-50
2. Carapetis J.R., McDonald M., Wilson N. Acute rheumatic fever. *The Lancet* 2005; 366: 155-168
3. Danchin N., Duval X., Lepout C. Prophylaxis of infective

- endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005; 91: 715-717
4. Myers J.P. New recommendations for the treatment of tuberculosis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2005; 18(2): 133-140
 5. Hayden F.G., Belshe R., et al. Management of Influenza in Households: A Prospective, Randomized Comparison of Oseltamivir Treatment With or Without Postexposure Prophylaxis. *The Journal of Infectious Diseases* 2004; 189: 440-449
 6. Uhnöo I., Linde A., Pauksens K., et al. SWEDISH CONSENSUS GROUP. Treatment and Prevention of Influenza: Swedish Recommendations. *Scan J Infect Dis* 2003; 35: 3-11
 7. Car J., Sheikh A. Recurrent urinary tract infection in women. *BMJ* 2003; 327: 1204
 8. Fihn S.D. Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349: 259-266
 9. Trautner B.W., Darouiche R.O. Catheter – Associated Infections. *Arch Intern Med* 2004; 164: 842-850
 10. Spira A.M. Preparing the traveler. *Lancet* 2003; 361: 1368-1381
 11. Rendi-Wagner P., Kollaritsch H. Drug Prophylaxis for Travelers' Diarrhea. *Clinical Infectious Diseases* 2002;34: 628-633
 12. Kevin K.C., Shanks D.G., Keystone J.S. Malaria Chemoprophylaxis in the Age of Drug Resistance. I. Currently Recommended Drug Regimens. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33: 226-234

Η χημειοπροφύλαξη στη γαστρεντερολογία

I. Βλαχογιαννάκος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ενδοσκοπικές πράξεις μπορούν ενίοτε να προκαλέσουν παροδική βακτηριαμία. Όταν η βακτηριαμία λάβει χώρα σε ασθενή με προϋπάρχουσα καρδιακή πάθηση μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας που αποτελεί σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρο επιπλοκή. Ο ρόλος της προφυλακτικής αντιβίωσης συνίσταται στην πρόληψη της βακτηριαμίας και τη συνακόλουθη μείωση των λοιμωδών επιπλοκών. Πραγματικά, ορισμένες προοπτικές, συγκριτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χημειοπροφύλαξη μειώνει την πιθανότητα βακτηριαμίας χωρίς όμως απαραίτητα να συνοδεύεται από δραστική πρόληψη της ενδοκαρδίτιδας.

Βεβαίως, η διενέργεια ενδοσκοπικών πράξεων που σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο βακτηριαμίας σε ασθενείς με προϋπάρχον καρδιακό πρόβλημα αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ενδοκαρδίτιδας και για το λόγο αυτό η χορήγηση χημειοπροφύλαξης είναι επιβεβλημένη. Εκτός από τις καρδιακές λοιμώξεις, ορισμένες ενδοσκοπικές πράξεις επιπλέκονται με σοβαρές λοιμώξεις. Σ' αυτές περιλαμβάνονται ο κίνδυνος σήψης μετά από ERCP, η επιμόλυνση ορθοπεδικών ή αγγειακών προθέσεων και η ανάπτυξη λοίμωξης μετά την τοποθέτηση γαστροστομίας.

Ως εκ τούτου, έχει πρωταρχική σημασία η αναγνώριση των ενδοσκοπικών πράξεων υψηλής επικινδυνότητας και των ασθενών υψηλού κινδύνου για επιπλοκές, διότι αυτοί θα ωφεληθούν ενδεχομένως από τη χημειοπροφύλαξη με χορήγηση των κατάλληλων αντιβιοτικών. Η ανεξέλεγκτη προφυλακτική χρήση αντιβιοτικών, όχι μόνο δεν ωφελεί αλλά επιβαρύνει το κόστος και αυξάνει τον κίνδυνο αλλεργικών ή αναφυλακτικών αντιδράσεων και την πιθανότητα ανάπτυξης κολίτιδας από αντιβιοτικά.

1. ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

Συνήθεις, καθημερινές δραστηριότητες όπως το βούρτσισμα των δοντιών μπορεί να προκαλούν βακτηριαμία σε ποσοστό που φθάνει το 25%. Το ίδιο μπορεί να συμβεί και μετά από μη ενδοσκοπικές πράξεις, όπως η ορθοσκόπηση και ο βαριούχος υποκλυσμός. Στις περιπτώσεις αυτές, η παροδική αυτή βακτηριαμία είναι ασυμπτωματική και άνευ κλινικής σημασίας. Η πιθανότητα βακτηριαμίας είναι επίσης μικρή μετά από διαγνωστική γαστροσκόπηση και κολοσκόπηση και δεν ξεπερνά το 4% (1,2). Ο κίνδυνος δεν φαίνεται να αυξάνει σημαντικά μετά τη λήψη βιοψιών ή τη διενέργεια πολυποδεκτομής (2). Τα μικρόβια που ανευρίσκονται στην καλλιέργεια αίματος μετά από γαστροσκόπηση προέρχονται από τη στοματική κοιλότητα και είναι συνήθως σταφυλόκοκκος coag(-), *βάκιλος spp*, *protonibacterium spp* και στρεπτόκοκκος *viridans*. Μετά από κολοσκόπηση ανευρίσκονται συνήθως εντερόκοκκος, κολοβακτηρίδιο, και βακτηριοειδή. Σε πρόσφατες δημοσιεύσεις, αναφέρεται ότι η διενέργεια ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος μπορεί να ακολουθείται από βακτηριαμία σε 0%-9.8% των εξετάσεων (3).

Η διαστολή στενώσεων του οισοφάγου και η τοποθέτηση ενδοπροσθέσεων ενέχουν υψηλό κίνδυνο βακτηριαμίας που σε πρώιμες μελέτες ανερχόταν στο 45% (4). Παρά ταύτα, τρεις πρόσφατες προοπτικές μελέτες προσδιορίζουν ακριβέστερα την επίπτωση βακτηριαμίας μετά από διαστολή του οισοφάγου με κηρία και την τοποθετούν μεταξύ 12% και 22% (5-7). Σε μια μελέτη (5), ελήφθησαν καλλιέργειες αίματος πριν και μετά τη διενέργεια ενδοσκοπικής διαστολής σε 103 ασθενείς με βαλβιδοπάθεια. Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 50 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε γαστροσκόπηση χωρίς διαστολή. Βακτηριαμία διαπιστώθηκε στο 21% έναντι 2% της ομάδας ελέγχου. Σε 19 από τους 24 ασθενείς απομονώθηκε στρεπτόκοκκος *viridans*. Κανείς δεν ανέπτυξε λοίμωξη. Σε μια άλλη μελέτη (6), 86 ασθενείς υπεβλήθησαν σε 100 συνολικά συνεδρίες διαστολής και 22% ανέπτυξαν βακτηριαμία. Η διαστολή κα-

κοήθων στενώσεων και η χρήση πολλών διαδοχικών κηρίων έναντι ενός συνοδού από αυξημένο κίνδυνο βακτηριαμίας. Σε μια τρίτη μελέτη (7), όπου διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα της προφυλακτικής χορήγησης ενός αντιβιοτικού διαλύματος από το στόμα, 12% από τους 59 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ενδοσκοπική διαστολή καλοήθων και κακοήθων στενώσεων ανέπτυξαν βακτηριαμία αλλά κανείς δεν παρουσίασε λοίμωξη. Αν και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα, η διαστολή με μπαλόνι φαίνεται να ενέχει μικρότερο κίνδυνο βακτηριαμίας, αφού το μπαλόνι διέρχεται από το κανάλι βιοψίας και δεν έρχεται σε επαφή με τη στοματική χλωρίδα (8).

Η ενδοσκοπική σκληροθεραπεία των οισοφαγικών κισμών αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιτία βακτηριαμίας μετά από ενδοσκόπηση. Οι κίρρωτικοί ασθενείς είναι επιρρεπείς στις λοιμώξεις γιατί έχουν μειωμένα επίπεδα συμπληρώματος, διαταραγμένη λειτουργία των λευκών αιμοσφαιρίων και μειονεκτική λειτουργία του ΔΕΣ (9). Βακτηριαμία έχει αναφερθεί στο 31% των κίρρωτικών ασθενών που υποβάλλονται σε σκληροθεραπεία και ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος όταν αυτή διενεργείται επείγοντως (10,11). Παράγοντες κινδύνου αποτελούν το μήκος της βελόνας σκληροθεραπείας, και ο όγκος του ενιέμενου σκληροτικού (12). Τα τελευταία χρόνια η ενδοσκοπική απολίνωση έχει υποκαταστήσει σταδιακά την ενδοσκοπική σκληροθεραπεία διότι είναι πιο αποτελεσματική και έχει λιγότερες επιπλοκές (13). Σε έξι μελέτες όπου διενεργήθηκε ενδοσκοπική απολίνωση, η βακτηριαμία κυμαινόταν από 1% -25%, με μέση συχνότητα 8.8% (14-16).

Η ενδοσκοπική θεραπεία με Laser μπορεί να προκαλέσει σημαντική μικροβιαμία που στο ανώτερο πεπτικό φθάνει το 31%-34% και στο κατώτερο πεπτικό το 19% (17). Η χρήση του Laser θεωρείται ότι διεγείρει το νεοπλασματικό ιστό ή το βλεννογόνο και στη συνέχεια η προώθηση του ενδοσκοπίου ευνοεί τη διεξόδου των βακτηριδίων.

Η ενδοσκοπική τοποθέτηση διαδερμικής γαστροστομίας ενέχει υψηλό κίνδυνο επιπλοκών και εμφανίζει θνητότητα 1%-3%. Η συχνότερη επιπλοκή είναι η λοίμωξη της "περιστοματικής" περιοχής που μπορεί να συμβεί στο 1/3 των ασθενών (18).

Η διενέργεια ERCP μπορεί να επιπλακεί με χολαγγειίτιδα και σήψη που ενίοτε οδηγούν στο θάνατο του ασθενή. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η απόφραξη των χοληφόρων που αυξάνει τον κίνδυνο στο 11%-16%, το ιστορικό προηγούμενου επεισοδίου χολαγγειίτιδας, η παρουσία παγκρεατικής ψευδοκύστης και το επιμολυσμένο ενδοσκόπιο ή το επιμολυσμένο σκιαγραφικό μέσο (19,20). Η έγχυση μεγάλης ποσότη-

τας σκιαγραφικού μέσου μπορεί ενδεχομένως να προκαλέσει βλάβη του ενδοθελίου και να ευνοήσει τη διεξόδου των μικροβίων. Πιστεύεται ότι η μικροβιαμία είναι αποτέλεσμα είτε επιμόλυνσης της περιοχής από τα χρησιμοποιούμενα εξαρτήματα είτε διασποράς των ήδη υπάρχοντων μικροβίων εντός του αποφραγμένου χοληφόρου δένδρου. Η καλλιέργεια αίματος αναδεικνύει συνήθως ψευδομονάδα, κλεμπσιέλλα, κολοβακτηρίδιο, εντερόκοκκο, βακτηριοειδή ή σεργάτια (21).

2. ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΑΠΟ ΛΟΙΜΩΔΗ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Παρά τον τεράστιο αριθμό ενδοσκοπήσεων που διενεργούνται παγκοσμίως, στη βιβλιογραφία αναφέρονται μόνο μεμονωμένες περιπτώσεις μικροβιακής ενδοκαρδίτιδας μετά από ενδοσκόπηση. Τέσσερις από τις 15 ανακοινωθείσες περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας αφορούσαν ενδοσκοπικές πράξεις με υψηλό κίνδυνο μικροβιαμίας όπως η ενδοσκοπική σκληροθεραπεία (22) και οι διαστολές οισοφάγου (23). Οι υπόλοιπες 11 περιπτώσεις σχετιζόνταν με γαστροσκόπηση (v=6) (24), σιγμοειδοσκόπηση (v=4) (25) και κολοσκόπηση (v=1) (26). Η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών πριν από ενδοσκοπικές πράξεις πρέπει να αφορά μόνο ασθενείς υψηλού κινδύνου. Τέτοιοι θεωρούνται οι έχοντες προσθετική καρδιακή βαλβίδα ομόλογη ή βιοσυνθετική, ιστορικό λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας, χειρουργική αναστόμωση συστηματικής με πνευμονική κυκλοφορία και συγγενείς κυανωτικές καρδιοπάθειες (π.χ. τετραλογία του Fallot). Ορισμένες άλλες καρδιακές παθήσεις δε σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ενδοκαρδίτιδας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται το Bypass των στεφανιαίων αρτηριών, ο θηματοδότης, ο εμφυτευμένος απινιδωτής, η πρόπτωση της μιτροειδούς ή το ιστορικό ρευματικού πυρετού χωρίς βαλβιδική δυσλειτουργία ή παλινδρόμηση, η μεσοκολπική επικοινωνία, η χειρουργικά διορθωμένη μεσοκολπική επικοινωνία, η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ο ανοικτός βοτάλλειος πόρος και το ιστορικό νόσου Kawasaki χωρίς δυσλειτουργία των βαλβίδων. Υπάρχουν τέλος ορισμένες "ενδιάμεσες" περιπτώσεις όπου ο κίνδυνος είναι μικρότερος από τα νοσήματα "υψηλού κινδύνου" αλλά μεγαλύτερος από εκείνον του γενικού πληθυσμού. Σε αυτές εντάσσονται οι υπόλοιπες συγγενείς καρδιοπάθειες, οι επίκτητες βαλβιδοπάθειες (π.χ. ρευματική βαλβιδοπάθεια), η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και η πρόπτωση μιτροειδούς με ανεπάρκεια και/ή πάχυνση των γλωχίνων.

Ασθενείς με καρδιακές παθήσεις χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου για βακτηριδιακή ενδοκαρδίτιδα δε χρειάζεται να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη όταν

υποβάλλονται σε συνήθεις ενδοσκοπικές πράξεις όπως η γαστροσκόπηση, η σιγμοειδοσκόπηση και η κολοσκόπηση με ή χωρίς λήψη βιοψιών, η πολυποδεκτομή και η ενδοσκοπική θεραπεία αιμορραγίας που δεν οφείλεται σε κισσούς. Τα υπάρχοντα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να στηρίξουν την ανάγκη χημειοπροφύλαξης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται στις ανωτέρω ενδοσκοπικές πράξεις και η απόφαση επαφίεται στον θεράποντα ιατρό.

Όλοι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε ενδοσκοπικές πράξεις με μεγάλη πιθανότητα βακτηριαιμίας, όπως η διαστολή στενώσεων, η ενδοσκοπική σκληροθεραπεία, η θεραπεία με Laser και η ERCP σε περιπτώσεις απόφραξης των χοληφόρων θα πρέπει να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη. Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου δεν χρειάζονται προφυλακτική λήψη αντιβιοτικών. Τα δεδομένα για τους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου είναι ανεπαρκή και ο ενδοσκόπος πρέπει να αποφασίζει κατά περίπτωση. Παρά ταύτα, χημειοπροφύλαξη είναι απαραίτητη σε όλες τις περιπτώσεις ασθενών με απόφραξη των χοληφόρων που πρόκειται να υποβληθούν σε ERCP.

Ο α-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος και ο σταφυλόκοκκος ευθύνονται για το 55% και το 25% αντίστοιχα των περιπτώσεων βακτηριδιακής ενδοκαρδίτιδας σε άτομα με φυσιολογικές βαλβίδες και για το 30% και 45% αντίστοιχα σε προσθετικές βαλβίδες. Ο στρεπτόκοκκος *viridans* είναι το συχνότερο αίτιο ενδοκαρδίτιδας μετά από επεμβατικές ενδοσκοπικές πράξεις υψηλού κινδύνου στον οισοφάγο (28). Δια τούτο, τα επιλεγόμενα αντιβιοτικά πρέπει να είναι αποτελεσματικά έναντι αυτών των μικροοργανισμών.

Χημειοπροφύλαξη: Αμοξικιλίνη 2 γρ. από το στόμα (ενήλικες) ή 50mg/kg από το στόμα (παιδιά), μία ώρα πριν την ενδοσκόπηση. Αν δεν είναι δυνατή η λήψη από το στόματος, χορηγούνται 2γρ. αμοξικιλίνης ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά (ενήλικες) ή 50mg/kg ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά (παιδιά) μισή ώρα πριν την ενδοσκόπηση.

Ασθενείς που είναι αλλεργικοί στην πενικιλίνη λαμβάνουν κλινδαμυκίνη 600mg από το στόμα (ενήλικες) ή 20mg/kg (παιδιά) μία ώρα πριν την ενδοσκόπηση. Εναλλακτικά δίδεται κεφαδροξίλη 2γρ. (ενήλικες) ή 50mg/kg (παιδιά) ή αζιθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη 500mg (ενήλικες) ή 15mg/kg (παιδιά) μία ώρα πριν την ενδοσκόπηση.

Σε αλλεργικούς ασθενείς στην πενικιλίνη που δεν μπορούν να λάβουν φάρμακα από το στόμα χορηγείται κλινδαμυκίνη 600mg ενδοφλεβίως (ενήλικες) ή 20mg/kg (παιδιά), 30 λεπτά πριν την ενδοσκόπηση. Εναλλακτικά χορηγείται 1γρ. κεφαζολίνης ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά (ενήλικες) ή 25mg/kg (παιδιά) ή 1γρ.

βανκομυκίνης ενδοφλέβια (ενήλικες) ή 10-20mg/kg (παιδιά).

3. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΘΕΤΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΜΟΣΧΕΥΜΑ

Η επιμόλυνση συνθετικού αγγειακού μοσχεύματος συνοδεύεται από σοβαρή νοσηρότητα και θνητότητα αν και ο κίνδυνος μειώνεται με την πάροδο του χρόνου. Σε μια μελέτη σε σκύλους, όπου είχε τοποθετηθεί αορτικό μόσχευμα από Dacron, έγινε ενδοφθαλμισμός με χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο. Όλα τα μοσχεύματα που είχαν τοποθετηθεί εντός μηνός μόλυνθηκαν ενώ πολύ λίγα από εκείνα που είχαν τοποθετηθεί προ έτους επεπλάκησαν με λοίμωξη (29). Μια μόνο δόση αντιβιοτικού παρεντερικά μείωσε την πιθανότητα λοίμωξης ενώ καμία λοίμωξη δεν έλαβε χώρα μετά την επιθηλιοποίηση του μοσχεύματος που συνήθως συντελείται εντός έτους από την τοποθέτησή του (30). Όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδοσκοπικές πράξεις υψηλού κινδύνου (διαστολή στενώσεων, ενδοσκοπική σκληροθεραπεία, Laser, ERCP σε απόφραξη των χοληφόρων), πρέπει να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη εφόσον το μόσχευμα είναι ηλικίας μικρότερης του έτους. Για τις υπόλοιπες ενδοσκοπικές πράξεις η χημειοπροφύλαξη δεν είναι επιβεβλημένη και πρέπει να αποφασίζεται από τον ενδοσκόπο κατά περίπτωση.

4. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΑΡΘΡΩΣΗ Ή ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΗ ΠΡΟΘΕΣΗ

Η επιμόλυνση προσθετικής άρθρωσης από βακτηρίδια μετά από ενδοσκόπηση είναι εξαιρετικά σπάνια. Αναφέρεται μόνο μία περίπτωση στη βιβλιογραφία όπου εκδηλώθηκε πυώδης λοίμωξη του γόνατος μετά από εφαρμογή Laser σε ανεγχείρητο νεόπλασμα οισοφάγου (31). Δια τούτο, οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι η χορήγηση χημειοπροφύλαξης δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με προσθετικές αρθρώσεις που πρόκειται να υποβληθούν σε ενδοσκόπηση (32).

5. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΤΩΝ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ Ή ΨΕΥΔΟΚΥΣΤΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ERCP

Υπολογίζεται ότι μέχρι 3% περίπου των ασθενών που υποβάλλονται σε ERCP θα αναπτύξουν χολαγγειίτιδα ή σήψη, κυρίως λόγω ανεπαρκούς παροχέτευσης των χοληφόρων (33). Πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε μια τάση μείωσης της βακτηριαιμίας στους ασθενείς αυτούς μετά από την προφυλακτική χορή-

γηση αντιβιοτικών, χωρίς όμως αντίστοιχη μείωση της πιθανότητας σήψης (34). Παρά ταύτα, άλλη ανάλυση έδειξε ότι η χημειοπροφύλαξη μείωσε σημαντικά τις περιπτώσεις χολαγγειίτιδας μετά από ERCP με παράλληλη μείωση του συνολικού κόστους (35). Επίσης, η διενέργεια παγκρεατογραφίας σε ασθενείς με ψευδοκύστη μπορεί να οδηγήσει σε επιμόλυνσή της (36). Ως εκ τούτου, όλοι οι ασθενείς με απόφραξη των χοληφόρων ή παγκρεατική ψευδοκύστη που υποβάλλονται σε ERCP θα πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αντιβίωση με παράλληλη εξασφάλιση επαρκούς παροχέτευσης των χοληφόρων ή της ψευδοκύστης. Επιλέγονται αντιβιοτικά με επαρκή δράση έναντι gram(-) μικροοργανισμών, εντερόκοκκου και πιθανώς ψευδομονάδας. Προτείνεται η χορήγηση 750mg σιπροφλοξασίνης από του στόματος, 60-90 λεπτά πριν την ERCP ή 120mg γενταμυκίνης ενδοφλεβίως ακριβώς πριν την εξέταση ή παρεντερική χορήγηση κινολόνης, κεφαλοσπορίνης ή συνθετικής πενικιλίνης ακριβώς πριν την ERCP.

6. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ EUS-FNA ΣΥΜΠΑΓΩΝ Ή ΚΥΣΤΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ

Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη, η διαγνωστική διερεύνηση μαζών, με διενέργεια FNA μέσω ενδοσκοπικών υπερήχων δεν αυξάνει τον κίνδυνο μικροβιαμίας (37). Αντιθέτως, κατά τη διενέργεια FNA σε κυστικές βλάβες ή ψευδοκύστες ο κίνδυνος λοίμωξης φθάνει το 14% (38). Δια τούτο επιβάλλεται η προφυλακτική αντιβίωση πριν τη δειγματοληψία ή την παροχέτευση κυστικών βλαβών ενώ δεν είναι απαραίτητη πριν την FNA κυστικών βλαβών.

7. ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΓΑΣΤΡΟΣΤΟΜΙΑΣ

Πολλές προοπτικές, συγκριτικές μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς που λαμβάνουν προφυλακτική αντιβίωση 30 λεπτά πριν τη διαδικασία παρουσιάζουν σημαντικά λιγότερες λοιμώξεις στην “περιστοματική” περιοχή αλλά αυτό έχει αμφισβητηθεί από άλλους (39,40). Πρόσφατη μετα-ανάλυση 7 μελετών έδειξε ότι η πιθανότητα λοίμωξης ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν χημειοπροφύλαξη (6.4% έναντι 24%) (41). Γι' αυτό, συνιστάται όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδοσκοπική τοποθέτηση γαστροστομίας να λαμβάνουν παρεντερικά αντιβιοτική αγωγή 30 λεπτά πριν την έναρξη της διαδικασίας. Προτείνεται η χορήγηση 2γρ. κεφοταξίμης (ή άλλης κεφαλοσπορίνης) ή 4γρ. πιπερακιλλίνης / 0.5γρ. ταζοβακτάμης ή 1γρ. αμοξικιλίνης / κλαβουλανικού ενδοφλεβίως.

8. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΙΡΡΩΣΗ ΗΠΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Τα υπάρχοντα δεδομένα δεν τεκμηριώνουν την ανάγκη χορήγησης προφυλακτικής αντιβίωσης σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος και γενικότερα ανοσοκατασταλμένους, πριν τη διενέργεια συνήθων ενδοσκοπικών πράξεων. Παρά ταύτα, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης μετά από παροδική μικροβιαμία (42,43) και η ανάγκη χημειοπροφύλαξης θα πρέπει να καθορίζεται κατά περίπτωση όταν αυτοί υποβάλλονται σε ενδοσκοπικές πράξεις υψηλού κινδύνου (ενδοσκοπική σκληροθεραπεία, διαστολές στενώσεων). Χορήγηση χημειοπροφύλαξης πριν την ενδοσκοπική απολίνωση δεν συνιστάται.

Έχει αποδειχθεί ότι οι κίρρωτικοί ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο λόγω αιμορραγίας πεπτικού παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και ειδικότερα βακτηριδιακής περιτονίτιδας (44). Η γαστρεντερική αιμορραγία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη λοίμωξης σε κίρρωτικούς ασθενείς (45). Έχει διαπιστωθεί ότι η πιθανότητα επαναιμορραγίας και θανάτου τις πρώτες εβδομάδες από την εκδήλωση της αιμορραγίας είναι σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς που επιπλέκονται με λοίμωξη (46,47). Από την άλλη, η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών βελτιώνει την πρόγνωση μειώνοντας τη συχνότητα των λοιμώξεων και τη θνητότητα ασθενών με κίρρωση και αιμορραγία πεπτικού (48). Για το λόγο αυτό, συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών (νορφλοξασίνη, 800mg ημερησίως για 7 ημέρες) σε όλους τους κίρρωτικούς που εισάγονται στο νοσοκομείο με αιμορραγία πεπτικού (49).

Τέλος, οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση και λαμβάνουν υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε λοιμώξεις και θα πρέπει να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη πριν την ενδοσκόπηση (50). Το είδος του χορηγούμενου αντιβιοτικού θα πρέπει να επιλέγεται με βάση το είδος της ενδοσκοπικής πράξης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, η χημειοπροφύλαξη πριν τη διενέργεια ενδοσκοπικών πράξεων είναι επιβεβλημένη στις κάτωθι περιπτώσεις:

- Ασθενείς υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη βακτηριδιακής ενδοκαρδίτιδας που υποβάλλονται σε ενδοσκοπικές πράξεις με αυξημένο κίνδυνο παροδικής βακτηριαιμίας.

- Ασθενείς στους οποίους έχει τοποθετηθεί συνθετικό αγγειακό μόσχευμα εντός του προηγούμενου έτους και υποβάλλονται σε ενδοσκοπικές πράξεις υψηλού κινδύνου.
- Ασθενείς με απόφραξη χοληφόρων ή παγκρεατική ψευδοκύστη που υποβάλλονται σε ERCP.
- Ασθενείς που υποβάλλονται σε παροχέτευση κυστικών βλαβών ή ψευδοκύστεων μέσω ενδοσκοπικού υπερήχου αλλά όχι όσοι υποβάλλονται σε FNA συμπαγών μαζών.
- Ασθενείς στους οποίους τοποθετείται ενδοσκοπική γαστροστομία.
- Ασθενείς με κίρρωση ήπατος που εισάγονται στο νοσοκομείο λόγω αιμορραγίας πεπτικού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sontheimer J, Salm R, Friedrich G, et al. Bacteremia following operative endoscopy of the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy* 1991;23:67-72.
2. Low D, Shoenut P, Kennedy J, et al. Prospective assessment of risk of bacteremia with colonoscopy and polypectomy. *Dig Dis Sci* 1987;32:1239-1243.
3. Weber H, Fabricious H, Klein D, et al. Bacteremia following endoscopic ultrasonography of the upper gastrointestinal tract [abstract]. *Gastroenterology* 1997; 112:A48.
4. Raines DR, Branche WC, Anderson DL, et al. The occurrence of bacteremia after esophageal dilation. *Gastrointest Endosc* 1975;22:86-87.
5. Zuccaro G, Richter JE, Rice TW, et al. Viridans streptococcal bacteremia after esophageal stricture dilation. *Gastrointest Endosc* 1998;48:568-573.
6. Nelson DB, Sanderson SJ, Azar MM. Bacteremia with esophageal dilation. *Gastrointest Endosc* 1998;48:563-567.
7. Hirota WK, Wortman GW, Maydonovitch CL, et al. The effect of oral decontamination with clindamycin palmitate on the incidence of bacteremia after esophageal dilation. A prospective trial. *Gastrointest Endosc* 1999;50:474-479.
8. Meyer GW. Antibiotic prophylaxis for gastrointestinal procedures: who needs it? *Gastrointest Endosc* 1994; 40:645-646.
9. Selby WS, Norton ID, Pokorny Ch.S, et al. Bacteremia and bacterascites after endoscopic sclerotherapy for bleeding esophageal varices and prevention by intravenous cefotaxime: a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1994;40:680-684.
10. Cohen LB, Korsten MA, Scherl EJ, et al. Bacteremia after endoscopic injection sclerosis. *Gastrointest Endosc* 1983;29:198-200.
11. Brayko CM, Kozarek RA, Sanowski RA, et al. Bacteremia during esophageal variceal sclerotherapy: its cause and prevention. *Gastrointest Endosc* 1985;31:10-12.
12. Snady H, Korsten MA, Wayne JD. The relationship of bacteremia to the length of injection needle in endoscopic variceal sclerotherapy. *Gastrointest Endosc* 1985;31:243-246.
13. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:280-287.
14. Lo G, Lai K, Cheng J, et al. A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the management of bleeding esophageal varices. *Hepatology* 1995;22:466-471.
15. Rohr MR, Siquera ES, Brant CQ, et al. Prospective study of bacteremia rate after elastic band ligation and sclerotherapy of esophageal varices in patients with hepatosplenic schistosomiasis. *Gastrointest Endosc* 1997; 46:321-323.
16. Lin OS, Wu S, Chen Y, et al. Bacterial peritonitis after elective endoscopic variceal ligation: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:214-217.
17. Wolf D, Fleischer D, Sivak MV. Incidence of bacteremia with elective upper gastrointestinal endoscopic laser therapy. *Gastrointest Endosc* 1985;31:247-250.
18. Akkersdijk WL, van Bergeijk JD, van Egmond T, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG): comparison of push and pull methods and evaluation of antibiotic prophylaxis. *Endoscopy* 1995;27:313-316.
19. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-918.
20. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48:1-10.
21. Motte S, Deviere J, Dumonceau JM, et al. Risk factors for septicaemia following endoscopic biliary stenting. *Gastroenterology* 1991; 101:1374-1381.
22. Yin TP, Dellipiani AW. Bacterial endocarditis after Hurst bougienage in a patient with a benign oesophageal stricture. *Endoscopy* 1983;15:27-28.
23. Wong A, Rosenstein AH, Rutherford RE, et al. Bacterial endocarditis following endoscopic variceal sclerotherapy. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:90-91.
24. Montalto M, LaRegina M, Gemelli P, et al. Mitral valve endocarditis caused by *Streptococcus oralis* occurring after upper gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2149-2150.
25. Rigilano J, Mahapatra R, Barnhill J, et al. Enterococcal endocarditis following sigmoidoscopy and mitral valve prolapse. *Arch Intern Med* 1984;144:850-851.
26. Watanakunakorn C. *Streptococcus bovis* endocarditis associated with villous adenoma following colonoscopy. *Am Heart J* 1988;116:1115-1116.
27. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendation by the American Heart Association. *Circulation* 1997;96:358-366.
28. Mani V, Cartwright K, Dooley J, et al. Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy: a report by a working party for the British Society of Gastroenterology endoscopy committee. *Endoscopy* 1997;29:114-119.

29. Malone JM, Moore WS, Campagna G, et al. Bacteremic infectability of vascular grafts: the influence of pseudointimal integrity and duration of graft function. *Surgery* 1975;78:211-216.
30. Moore WS, Rosson CT, Hall AD. Effect of prophylactic antibiotics in preventing bacteremic infection of vascular prosthesis. *Surgery* 1971;69:825-828.
31. Scott NA, Tweedle DEF. Pyogenic arthritis of the knee following Nd:YAG laser destruction of an esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 1990;36:545-546.
32. Meyer GW. Antibiotic prophylaxis for orthopedic prostheses and GI procedures: report of a survey. *Am J Gastroenterol* 1997;92:989-992.
33. Deviere J, Motte S, Dumonceau JM, et al. Septicemia after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 1990;22:72-75.
34. Harris A, Chan ACH, Torres-Viera C, et al. Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy* 1999; 31:718-724.
35. Thompson BF, Arguedas ME, Wilcox CM. Antibiotic prophylaxis prior to endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with obstructive jaundice: is it worth the cost? *Alimentary Pharmacol Ther* 2002;16:727-734.
36. Leese T, Neoptolemos JP, Carr-Locke DL. Successes, failures, early complications and their management following endoscopic sphincterotomy: results in 394 consecutive patients from a single centre. *Br J Surg* 1985;72:215-219.
37. Barawi M, Gottlieb K, Cunha B, et al. A prospective evaluation of the incidence of bacteremia associated with EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001;53:189-192.
38. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, et al. Endosonography guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997;112:1087-1095.
39. Gossner L, Keymling J, Hahn EG, Ell C. Antibiotic prophylaxis in percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG): a prospective, randomized clinical trial. *Endoscopy* 1999;31:119-124.
40. Sturgis TM, Yancy W, Cole JC, et al. Antibiotic prophylaxis in percutaneous endoscopic gastrostomy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2301-2304.
41. Sharma V, Howden CW. Meta-analysis of randomized, controlled trials of antibiotic prophylaxis before percutaneous endoscopic gastrostomy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3133-3136.
42. Thornton JR, Losowsky MS. Septicaemia after colonoscopy in patients with cirrhosis. *Gut* 1991;32:450-451.
43. Lee M, Munoz J. Septicemia occurring after colonoscopic polypectomy in a splenectomized patient taking corticosteroids. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2245-2246.
44. Bac DJ, de Marie S, Siersema K, et al. Post-sclerotherapy bacterial peritonitis: a complication of sclerotherapy or of variceal bleeding? *Am J Gastroenterol* 1994;89:859-862.
45. Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2193-2197.
46. Bernard B, Cadranet JF, Valla D, et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108:1828-1834.
47. Goulis J, Armonis A, Patch D, et al. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998;27:1207-1212.
48. Bernard B, Grange JD, Khak EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29:1655-1661.
49. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001;120:726-748.
50. Kow K, Przepiorka D, Sekas G. Infectious complications of endoscopic procedures in bone marrow transplant recipients. *Dig Dis Sci* 1993;38:71-74.

Προφυλακτική χημειοπροφύλαξη στη χειρουργική

Γ. Χατζηκωνσταντίνου, Χ. Γεωργιάδης

Ιστορικά η διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων προ της εισαγωγής αντισηπτικών τεχνικών (τέλος του 19^{ου} αιώνα) συνοδεύονταν από μεγάλη θνητότητα συνήθως λόγω μετεγχειρητικής λοίμωξης. Η εισαγωγή αντισηπτικών τεχνικών μείωσε σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των χειρουργικών επεμβάσεων. Ακόμα και μέχρι τη δεκαετία του '60 και προ της ανάπτυξης ορθολογιστικής χρήσης των αντιβιοτικών προεγχειρητικά, οι λοιμώξεις αποτελούσαν μείζον πρόβλημα με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Η εποχή των ατελείωτων επισκέψεων για αλλαγή τραυμάτων δεν είναι τόσο μακρινή. Με την εισαγωγή συγκεκριμένων κανόνων στην προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη η νοσηρότητα και η θνητότητα λόγω μετεγχειρητικής λοίμωξης μειώθηκε ακόμα περισσότερο. Αν και πολλά σκοτεινά σημεία πρέπει να φωτιστούν, οι μελέτες δείχνουν ότι η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών βοήθησε τα μέγιστα στη μείωση των μετεγχειρητικών λοιμώξεων έτσι ώστε στις μέρες μας να αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της σωστής περιεγχειρητικής χειρουργικής φροντίδας.

Τι αποτελεί λοίμωξη χειρουργικού πεδίου

Μιλώντας για μετεγχειρητικές λοιμώξεις και πως η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη βοηθά στην αποφυγή τους πρέπει να δοθεί ένας ορισμός ως προς αυτές. Παραδοσιακά ο όρος ήταν συνώνυμος με την μετεγχειρητική λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος (wound infection). Κάλυπτε έτσι τις λοιμώξεις που εμφανίζονταν ανάμεσα στο δέρμα και τα εν τω βάθει μαλακά μόρια. Η θεώρηση αυτή, όμως, αδυνατούσε να περιλάβει λοιμώξεις σε ιστούς και χώρους που είχαν προσπελαστεί κατά τη διάρκεια μιας επέμβασης και η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη μπορούσε να βοηθήσει στην αποφυγή τους, δεδομένου ότι ο μηχανισμός πρόκλησης είναι ίδιος ή παρόμοιος. Υπό το φως δε νέων δεδομένων στις μετεγχειρητι-

κές λοιμώξεις το 1992 το Center for Disease Control (CDC) των ΗΠΑ αντικατέστησε τον όρο λοίμωξη τραύματος με τον όρο λοίμωξη χειρουργικού πεδίου (Surgical site infection - SSI) (1-2). Έτσι κατά το CDC, λοίμωξη χειρουργικού πεδίου αποτελεί μία λοίμωξη της προσπελάσιμης χειρουργικά ανατομίας που αναπτύσσεται εντός 30 ημερών μετά τη χειρουργική επέμβαση ή εντός ενός έτους αν στο χώρο της λοίμωξης υπάρχει προσθετικό υλικό. Ταξινομήσε δε τις λοιμώξεις αυτές σε τρεις κατηγορίες με βάση τη θέση που αναπτύχθηκε η λοίμωξη (Πίνακας 1):

1. Επιπολής λοίμωξη χειρουργικού τραύματος
2. Εν τω βάθει λοίμωξη χειρουργικού τραύματος
3. Χειρουργικές λοιμώξεις οργάνων / χώρων

Τα κριτήρια που έχει θεσπίσει το CDC καθώς και η ταξινόμηση που έχει επιβάλλει για τις λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου φιλοδοξεί να κάνει πιο αντικειμενική τη διάγνωση μιας λοίμωξης γεγονός που θα επιτρέψει την ευχερέστερη και πληρέστερη συλλογή πληροφοριών προς εξαγωγή συμπερασμάτων στα πλαίσια επιδημιολογικών ερευνών – απαραίτητων εργαλείων στο διαρκή αγώνα διατήρησης σε χαμηλά επίπεδα και περαιτέρω μείωσης των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου (3).

Επιδημιολογικά στοιχεία

Η συχνότητα των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου στις ΗΠΑ υπολογίζεται στο 2% στο σύνολο των χειρουργικών επεμβάσεων που διενεργούνται στη χώρα αυτή (4). Στις καθαρές εξωκοιλιακές επεμβάσεις το ποσοστό από κέντρο σε κέντρο κυμαίνεται από 2 – 5% ενώ στις ενδοκοιλιακές επεμβάσεις το ποσοστό ανέρχεται μέχρι και 20% (5). Υπολογίζεται ότι οι λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου αποτελούν το 25% των νοσοκομειακών λοιμώξεων, καταλαμβάνοντας έτσι τη δεύτερη θέση πίσω μόνο από τις πνευμονίες. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν λοίμωξη χειρουργικού πεδίου έχουν 60% περισσότερες πιθανότητες να εισαχθούν σε μονάδες εντατικής θεραπείας και 5πλάσια πιθανότητα επανεισαγωγής στο νοσοκομείο, Η θνητότη-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Κριτήρια ορισμού λοίμωξης χειρουργικού πεδίου.[SURGICAL SITE INFECTION (SSI)]***Επιπολής λοίμωξη χειρουργικού τραύματος**

Λοίμωξη που επισυμβαίνει τις πρώτες 30 ημέρες από την επέμβαση και η λοίμωξη αφορά το δέρμα και τον υποδόριο ιστό της τομής

Και ισχύει τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:

1. Εκροή πυώδους υγρού, με ή χωρίς εργαστηριακή επιβεβαίωση, από το επιπολής τμήμα της τομής.
2. Απομόνωση μικροοργανισμών μετά καλλιέργεια υγρού ή ιστού που έχει συλλεγεί με άσηπτο τεχνική από το επιπολής τμήμα της τομής.
3. Τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης: πόνος ή ευαισθησία, τοπικό οίδημα, ερυθρότητα, ή αυξημένη θερμοκρασία και το επιπολής τμήμα της τομής σκοπίμως έχει διανοιχθεί από χειρουργό, εκτός αν η τομή είναι αρνητική στην καλλιέργεια.
4. Η διάγνωση της επιπολής λοίμωξης χειρουργικού τραύματος έχει γίνει από χειρουργό ή τον παρακολουθούντα τον ασθενή ιατρό.

Τα εξής δεν πρέπει να δηλώνονται ως επιπολής λοίμωξη χειρουργικού τραύματος:

1. Αποστημάτια ραμμάτων (ελάχιστη φλεγμονή και εκροή υγρού από τα σημεία εισόδου των ραμμάτων).
2. Λοίμωξη επισιοτομής ή περιτομής σε νεογέννητο.
3. Λοίμωξη τραύματος από έγκαυμα.
4. Λοίμωξη χειρουργικού τραύματος που επεκτείνεται στις υποκείμενες απονευρώσεις και μύες (βλ. εν τω βάθει λοίμωξη χειρουργικού τραύματος)

Σημ: Ειδικά κριτήρια έχουν καθοριστεί για τον καθορισμό λοίμωξης επισιοτομής, περιτομής σε νεογέννητο ή τραύματος από έγκαυμα.

Εν τω βάθει λοίμωξη χειρουργικού τραύματος

Λοίμωξη που επισυμβαίνει τις πρώτες 30 ημέρες από την επέμβαση σε απουσία ξένου σώματος ή μέσα στο πρώτο έτος σε παρουσία ξένου σώματος και η λοίμωξη φαίνεται να συσχετίζεται με την επέμβαση και

Η λοίμωξη αφορά τους εν τω βάθει ιστούς της τομής (π.χ. απονευρώσεις και μύες)

Καθώς και ένα από τα ακόλουθα:

1. Εκροή πυώδους υγρού από το εν τω βάθει τμήμα της τομής αλλά όχι από τα όργανα ή χώρους του χειρουργικού πεδίου.
2. Αυτόματη ή σκοπίμως διανοιχθείσα εν τω βάθει τομή όταν ο ασθενής παρουσιάζει τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα σημεία ή συμπτώματα: πυρετό (>38°C), περιοχικό άλγος, ή ευαισθησία, εκτός αν η τομή είναι αρνητική στην καλλιέργεια.
3. Απόστημα ή άλλες αποδείξεις λοίμωξης που αφορούν την εν τω βάθει τομή και που αποκαλύπτονται από την απευθείας εξέταση της τομής ή κατά τη διάρκεια επανεπέμβασης ή μετά ιστολογική ή ακτινολογική μελέτη.
4. Η διάγνωση της εν τω βάθει λοίμωξης χειρουργικού τραύματος έχει γίνει από χειρουργό ή τον παρακολουθούντα τον ασθενή ιατρό.

Σημ: 1. Λοιμώξεις που αφορούν τόσο το επιπολής όσο και το εν τω βάθει τμήμα της τομής πρέπει να δηλώνονται σαν εν τω βάθει λοιμώξεις χειρουργικού τραύματος

Χειρουργικές λοιμώξεις οργάνων/χώρων

Λοίμωξη που επισυμβαίνει τις πρώτες 30 ημέρες από την επέμβαση σε απουσία ξένου σώματος ή μέσα στο πρώτο έτος σε παρουσία ξένου σώματος και η λοίμωξη φαίνεται να συσχετίζεται με την επέμβαση και

Η λοίμωξη αφορά οποιοδήποτε τμήμα της ανατομίας (π.χ. όργανα ή χώροι) πλην της τομής που προσπελάστηκε διεγχειρητικά

Καθώς και ένα από τα ακόλουθα:

1. Εκροή πυώδους υγρού από παροχέτευση που διέρχεται από σημείο εκτός τομής μέσα στο όργανο ή χώρο.
2. Απομόνωση μικροοργανισμών μετά καλλιέργεια υγρού ή ιστού που έχει συλλεγεί με άσηπτο τεχνική από το όργανο ή χώρο.
3. Απόστημα ή άλλες αποδείξεις λοίμωξης που αφορούν όργανο ή χώρο και που αποκαλύπτονται από την απευθείας εξέταση του οργάνου ή του χώρου ή κατά τη διάρκεια επανεπέμβασης ή μετά ιστολογική ή ακτινολογική μελέτη.
4. Η διάγνωση της εν τω βάθει λοίμωξης χειρουργικού τραύματος έχει γίνει από χειρουργό ή τον παρακολουθούντα τον ασθενή ιατρό.

* Ορισμός από το National Nosocomial Infection Surveillance: ένα μη ανθρώπινο εφαρμοζόμενο ξένο σώμα (π.χ. προσθετική καρδιακή βαλβίδα, μη ανθρώπινο αγγειακό μόσχευμα, μηχανική καρδιά ή υλικά αρθροπλαστικής) που τοποθετούνται μόνιμα σε ένα ασθενή κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης.

** Εάν η περιοχική γύρω από το αντιστόμιο μιας παροχέτευσης υποστεί λοίμωξη, δεν θεωρείται λοίμωξη χειρουργικού πεδίου. Θεωρείται λοίμωξη δέρματος ή μαλακών μορίων ανάλογα με το βάθος εντόπισης.

τα δε σε ασθενείς που αναπτύσσουν λοίμωξη χειρουργικού πεδίου, υπολογίζεται ότι διπλασιάζεται συγκρινόμενη με ασθενείς που δεν παρουσιάζουν τέτοια λοίμωξη (6).

Παράμετροι που επιδρούν στις λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου πλην προεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης

Η χρήση προφυλακτικής χημειοπροφύλαξης είναι μία μόνο παράμετρος που συνέβαλε στη μείωση της συχνότητας των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου όπως αυτή παρατηρήθηκε στο δεύτερο ήμισυ του προηγούμενου αιώνα. Πολλές άλλες παράμετροι όπως η βελτίωση των τεχνικών αντισηψίας, η χειρουργική τεχνική, η βελτίωση των συνθηκών στο χειρουργείο, η αντιμετώπιση απομακρυσμένης λοίμωξης, η διατήρηση νορμοθερμίας, η διατήρηση καλής άρδευσης των ιστών, η διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης, η κατάσταση υγείας του ασθενούς, η διάρκεια της επέμβασης είναι μόνο μερικές από τις πολλές που επιδρούν στην ανάπτυξη λοίμωξης. Ο βαθμός που η κάθε παράμετρος συμβάλει προς την κατεύθυνση αυτή είναι δύσκολο να ελεγχθεί. Λαμβάνοντας δε υπόψη ότι: 1) πολλές από τις παραμέτρους αυτές είναι δύσκολο να μετρηθούν, 2) οι μέχρι τώρα μελέτες και ιδιαίτερα οι τυχαίοποιημένες είναι λίγες, 3) ο σχεδιασμός μελετών που να λαμβάνει υπόψη όλα αυτά είναι εξαιρετικά δύσκολος έως απίθανος, 4) Τα εμπόδια σε επίπεδο ηθικής είναι σε ορισμένες παραμέτρους μεγάλα, εύκολα καταλήγει κανείς στη διαπίστωση ότι η εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς τη συμβολή της κάθε παραμέτρου στη μείωση των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου είναι μία δυσχερής πράξη. Η αποκάλυψη του ρόλου αυτών των παραμέτρων θα είχε προφανή επίπτωση στο χειρισμό των ασθενών καθώς και στην ανάγκη χορήγησης προεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης.

Στη σύγχρονη αντίληψη της παθογένειας των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου όλοι αυτοί οι παράμετροι μπορούν να συμπυκνωθούν σε τρεις ομάδες: 1) το

λοιμώδη παράγοντα, 2) το χειρουργικό περιβάλλον, 3) την επάρκεια των αμυντικών μηχανισμών του ξενιστή να ανταποκριθεί σε μία λοιμώδη διαδικασία (3).

Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη χειρουργικού πεδίου

Αρκετές μελέτες έχουν προσπαθήσει να ταυτοποιήσουν παράγοντες κινδύνου για λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου, όμως τρεις από αυτές χρήζουν ιδιαίτερης μνείας. Η ανακοίνωση του National Academy of Sciences – National research Council που δημοσιεύτηκε στο Annals of Surgery αποτέλεσε ορόσημο (7). Η μελέτη αυτή ανέδειξε το μικροβιακό παράγοντα σαν τον πρωταρχικό παράγοντα εμφάνισης λοίμωξης. Κατέληξε δε σε ταξινόμηση των τραυμάτων με βάση τη πιθανότητά τους για λοίμωξη και σε συνάρτηση με την υποκείμενη χειρουργική επέμβαση σε: 1) καθαρά, 2) καθαρά – επιμολυσμένα, 3) μολυσμένα, 4) ρυπαρά (Πίνακας 2). Η μελέτη SENIC (8) στις αρχές της δεκαετίας του 80 ταυτοποίησε τέσσερις παράγοντες κινδύνου εμφάνισης λοίμωξης χειρουργικού πεδίου: 1) την τάξη του χειρουργικού τραύματος, 2) τη θέση της επέμβασης, 3) τη διάρκεια της επέμβασης και 4) την κατάσταση της υγείας του ασθενούς. Η μελέτη NNIS (9-10) όμως στις αρχές της δεκαετίας του 90 μείωσε τους παράγοντες κινδύνου σε τρεις: 1) Την τάξη του χειρουργικού τραύματος, 2) τη διάρκεια της επέμβασης και 3) την κατάσταση υγείας του ασθενούς με βάση το ASA score (Πίνακας 3).

Οι μελέτες αυτές ενισχύουν την ορθότητα της σύγχρονης αντίληψης για τις λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου που τις θέλει συνάρτηση τριών παραγόντων: 1) λοιμώδης παράγοντας (τάξη του χειρουργικού τραύματος), 2) χειρουργικό περιβάλλον (διάρκεια της επέμβασης) και 3) άμυνα ξενιστή (ASA score) (11).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Ταξινόμηση χειρουργικών τραυμάτων

Κατηγορία I/Καθαρά: Ένα μη μολυσμένο χειρουργικό τραύμα, στο οποίο δεν υπάρχει καμία φλεγμονή και η αναπνευστική, πεπτική, γεννητική, ή μη μολυσμένη ουροποιητική οδός δεν έχει διανοιχτεί. Επιπρόσθετα τα καθαρά τραύματα συγκλίνουν σε πρώτο σκοπό και αν υπάρχει ανάγκη παροχετεύονται με παροχετεύσεις κλειστού τύπου. Εγχειρητικά τραύματα που έπονται μη διαιτηραίνοντα (αμβλέα) τραύματα πρέπει να περιλαμβάνονται σε αυτή την κατηγορία αν πληρούν τα κριτήρια.

Κατηγορία II/Καθαρά-επιμολυσμένα: Ένα χειρουργικό τραύμα στο οποίο η αναπνευστική, πεπτική, γεννητική, ή μη μολυσμένη ουροποιητική οδός έχει διανοιχτεί υπό ελεγχόμενες συνθήκες. Ειδικότερα επεμβάσεις που αφορούν το χοληφόρο δένδρο, τη σκληροειδή απόφυση, τον κόλπο και το στοματοφάρυγγα συμπεριλαμβάνονται σε αυτή την κατηγορία, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις λοίμωξης και δεν υπάρχει μείζον απόκλιση στην τεχνική.

Κατηγορία III/επιμολυσμένα: Ανοιχτά, φρέσκα τραύματα από ατυχήματα. Επιπροσθέτως επεμβάσεις με μείζονα απόκλιση από την άσηπτη τεχνική ή εκσεσημασμένη διασπορά περιεχομένου από τη γαστρεντερική οδό και τομές στις οποίες απαντούνται οξείες μη πυώδεις φλεγμονές.

Κατηγορία IV/Ρυπαρά-Λοιμώδη: Παλιά τραύματα από ατυχήματα με παρουσία νεκρωμένων ιστών και αυτά που περιλαμβάνουν ενεργό κλινική λοίμωξη ή διατρηθέν κοίλο σπλάχνο. Ορισμός εισηγείται ότι οι οργανισμοί που προκαλούν την μετεγχειρητική λοίμωξη ήταν παρόντες στο χειρουργικό πεδίο πριν την επέμβαση.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. American Society of Anesthesiologists Physical-Status Scale

Class 1	Ένα φυσιολογικό υγιές άτομο
Class 2	Ασθενής με ήπια συστηματική νόσο
Class 3	Ασθενής με σοβαρή συστηματική νόσο που δεν τον καθιστά ανάπηρο
Class 4	Ασθενής με σοβαρή συστηματική νόσο που τον καθιστά ανάπηρο και που είναι μια συνεχής απειλή για τη ζωή του.
Class 5	Ασθενής που δεν αναμένεται να επιβιώσει πάνω από ένα 24ωρο με ή χωρίς χειρουργική επέμβαση.
E	Προστίθεται σε επείγουσες επεμβάσεις

Μικροβιολογία των λοιμώξεων του χειρουργικού πεδίου

Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί υπεύθυνοι για τις λοιμώξεις του χειρουργικού πεδίου διαφέρουν από επέμβαση σε επέμβαση. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η μικροβιολογία των λοιμώξεων του χειρουργικού πεδίου έχει παραμείνει σταθερή τα τελευταία χρόνια (12-13). Το μόνο ίσως που έχει αλλάξει είναι η ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών (14). Ιδιαίτερα ανησυχητική είναι η σχετική αύξηση των προκαλούμενων από ανθεκτικούς στη μεθικιλίνη χρυσίζοντες σταφυλόκοκκους λοιμώξεις του χειρουργικού πεδίου. Σύμφωνα με τη μελέτη NNISS (13) οι συχνότερα απαιτούμενοι μικροοργανισμοί στις λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου είναι κατά σειρά συχνότητας ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, οι αρνητικοί στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκοι, οι εντερόκοκκοι, το κολοβακτηρίδιο, η ψευδομονάδα και τα εντεροβακτηριοειδή. Αυτοί ευθύνονται για το 70% περίπου των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου. Η εμφάνιση λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου από μύκητες είναι σπάνια και εμφανίζεται σε ποσοστό 0,03% των ασθενών. Το ανησυχητικό στις λοιμώξεις αυτές είναι ότι παρουσιάζουν αυξητική τάση και αυτό μπορεί να οφείλεται στην αύξηση του ποσοστού των ανοσοκατεσταλμένων χειρουργικών ασθενών καθώς και στην διαδεδομένη πλέον χρήση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών.

Στις καθαρές χειρουργικές επεμβάσεις όπου η πεπτική, γυναικολογική ή αναπνευστική οδός δεν παραβιάζεται, ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος που προέρχεται από το εξωγενές περιβάλλον ή το δέρμα του ασθενούς αποτελεί τον παράγοντα που απομονώνεται συχνότερα. Στις επεμβάσεις οισοφαγού, στομάχου και δωδεκαδάκτυλου τα συνήθη παθογόνα είναι gram(-) βάκιλοι και gram(+) κόκκοι, στα χοληφόρα gram(-) βάκιλλοι εντερόκοκκοι και κλωστηρίδια, ενώ στο παχύ έντερο gram(-) βάκιλλοι εντερόκοκκοι και αναερόβια μικρόβια. Στο ουρογεννητικό συνήθη παθογόνα είναι οι gram(-) βάκιλλοι και οι εντερόκοκκοι ενώ στις γυναικολογικές επεμβάσεις προστίθενται αναερόβια και στρεπτόκοκκοι της ομάδας B. Στις

επεμβάσεις κεφαλής και τραχήλου όπου διανοίγεται ο βλεννογόνο του στόματος ή του ρινοφάρυγγα, συνήθη παθογόνα είναι τα αναερόβια του στόματος, gram(-) βάκιλοι και ο σταφυλόκοκκος. Στις επεμβάσεις αγγείων, προβλήματα συνήθως προκαλούνται από τους σταφυλόκοκκους και τους στρεπτόκοκκους ενώ στη μηροβουβωνική χώρα απαντώνται και gram(-) βάκιλοι καθώς και κλωστηρίδια.

Πότε πρέπει να χορηγείται χημειοπροφύλαξη

Το αναμενόμενο όφελος από τη χορήγηση προεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης είναι προφανές, η αποφυγή λοίμωξης χειρουργικού πεδίου. Το όφελος αυτό αντισταθμίζεται από τις πιθανές βλαβερές συνέπειες από τη χρήση αντιβιοτικών. Αυτές περιλαμβάνουν την ανάπτυξη ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών, τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιβιοτικών, τις αλληλεπιδράσεις τους με άλλα φάρμακα, τις αλλεργικές αντιδράσεις και το κόστος (12). Επομένως, η χρήση των αντιβιοτικών πρέπει να περιορίζεται στις χειρουργικές επεμβάσεις όπου το πιθανό όφελος υπερσκελίζει τις τυχόν βλαβερές τους συνέπειες. Η εκτίμηση από το χειρουργό των παραγόντων κινδύνου για λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου διευκολύνει τη λήψη αποφάσεων ως προς τη χορήγηση ή μη χημειοπροφύλαξης.

Προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη και Evidence-based Medicine

Στην εποχή του evidence based medicine η εξαγωγή συμπερασμάτων και συστάσεων (recommendation) για τις λοιμώξεις αυτές περνάει μέσα από την ενδελεχή αξιολόγηση των μέχρι τώρα υπάρχοντων μελετών. Τα συμπεράσματα που εξάγονται διαβαθμίζονται δε σε κατηγορίες ανάλογα με τη στατιστική και επιδημιολογική βαρύτητα των μελετών (9). Έτσι η κατηγορία 1Α περιλαμβάνει κατευθυντήριες οδηγίες που συστήνονται εντόνως για εφαρμογή και που υποστηρίζονται από καλώς σχεδιασμένες πειραματικές,

κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες. Η κατηγορία 1B περιλαμβάνει κατευθυντήριες οδηγίες που επίσης συστήνονται εντόνως για εφαρμογή και που υποστηρίζονται από ορισμένες πειραματικές, κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες και υπέχουν ισχυρό θεωρητικό υπόβαθρο. Η κατηγορία 2 περιλαμβάνει κατευθυντήριες οδηγίες που προτείνονται για εφαρμογή και υποστηρίζονται από ενδεικτικές κλινικές ή επιδημιολογικές μελέτες ή έχουν κάποιο θεωρητικό υπόβαθρο. Σε ξεχωριστή κατηγορία περιλαμβάνονται θέματα για τα οποία δεν μπορεί με βάση τις μελέτες να υπάρξει καμία εξήγηση ή δεν έχουν μελετηθεί. Έτσι κατά τον CDC:

1. Η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη πρέπει να χορηγείται όταν ενδείκνυται με βάση την επάρκειά της να αποτρέψει μία λοίμωξη χειρουργικού πεδίου για μια δεδομένη χειρουργική επέμβαση στηριζόμενη στις υπάρχουσες δημοσιευμένες συστάσεις. *Κατηγορία 1A*.
2. Η ενδοφλέβια αρχική προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη πρέπει να χορηγείται στο σωστό χρόνο ούτως ώστε να έχει επιτευχθεί η κατάλληλη συγκέντρωση κατά τη στιγμή της τομής του δέρματος. *Κατηγορία 1A*
3. Σε καισαρικές τομές υψηλού κινδύνου, η προφυλακτική χημειοπροφύλαξη πρέπει να χορηγείται άμεσα μετά την απολίνωση του ομφάλιου λώρου. *Κατηγορία 1A*
4. Στις εκλεκτικές επεμβάσεις παχέος εντέρου, τα από του στόματος μη απορροφήσιμα αντιβιοτικά πρέπει να χορηγούνται σε διαιρεμένες δόσεις την παρμονή της επέμβασης. *Κατηγορία 1A*
5. Η βανκομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σαν προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη ρουτίνας. *Κατηγορία 1B*

Αρχές προεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης

- 1) Η χημειοπροφύλαξη πρέπει να εφαρμόζεται σε όλες τις επεμβάσεις στις οποίες η χρήση της έχει αποδειχτεί ότι μειώνει τις λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου όπως αυτό τεκμηριώνεται από κλινικές μελέτες ή οι επεμβάσεις στις οποίες η εμφάνιση τέτοιας λοίμωξης θα αντιπροσώπευε μια καταστροφή.
- 2) Η προεγχειρητική αντιβίωση πρέπει να είναι ασφαλής και χαμηλού κόστους ενώ το φάσμα της πρέπει να καλύπτει το μικροβιακό πληθυσμό που ενδεχομένως να αποτελέσει πρόβλημα για μία δεδομένη χειρουργική επέμβαση.
- 3) Ο χρόνος χορήγησης της προεγχειρητικής χημειο-

προφύλαξης πρέπει να είναι τέτοιος ώστε η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα και τους ιστούς να βρίσκεται σε βακτηριοκτόνο επίπεδο κατά την ώρα της τομής.

- 4) Τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα και στους ιστούς πρέπει να διατηρούνται καθ' όλη τη διάρκεια του χειρουργείου καθώς και λίγες ώρες μετά τη σύγκλιση της τομής.

Το φάσμα που πρέπει να καλύπτει η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη.

Το αντιβιοτικό που θα χορηγηθεί πρέπει να είναι δραστικό απέναντι στους πιο πιθανούς παθογόνους μικροοργανισμούς αλλά δεν είναι απαραίτητο να καλύπτει όλους τους μικροοργανισμούς που θα απαντηθούν σε μια επέμβαση. Στις επεμβάσεις όπου αποφεύγεται η είσοδος σε χρονίως εποικισμένες κοιλότητες του οργανισμού, πιο πιθανοί παθογόνοι μικροοργανισμοί προέρχονται από τη χλωρίδα του δέρματος και αφορούν στελέχη σταφυλόκοκκων και στρεπτόκοκκων και κυρίως τον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο. Σε αυτές τις περιπτώσεις, όταν η χορήγηση προεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση ενός και μόνο αντιβιοτικού είναι επαρκής και σχεδόν πάντα οι κεφαλοσπορίνες α και β γενιάς είναι κατάλληλες.

Σε επεμβάσεις παχέος εντέρου, σε επεμβάσεις λεπτού εντέρου με στάση του εντερικού περιεχομένου, σε επείγουσες κοιλιακές επεμβάσεις καθώς και στα διατριπαινόμενα τραύματα τα αναερόβια μικρόβια αποτελούν υπολογίσιμο τμήμα της μικροβιακής χλωρίδας και παρουσιάζουν σημαντική απειλή ανάπτυξης λοίμωξης χειρουργικού πεδίου. Στις περιπτώσεις αυτές η αναερόβια κάλυψη θεωρείται επιβεβλημένη.

Η πρόκληση λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου από ανθεκτικά στελέχη μικροβίων και ιδίως από ανθεκτικό στη μεθικιλίνη χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (MRSA) είναι ένα διαρκώς επιδεινούμενο πρόβλημα (4). Η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη με βανκομυκίνη δεν συνιστάται σε κανένα είδος επεμβάσεων σαν επιλογή ρουτίνας (CDC evidence-based class of recommendation 1B) (9). Σε κλινικές συνθήκες όμως, όπου εμφανίζονται λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου από MRSA σε αυξημένο ποσοστό, η χρήση βανκομυκίνης σύμφωνα με τις οδηγίες του CDC θα μπορούσε να θεωρηθεί δικαιολογημένη. Ένα ερώτημα που χρήζει απάντησης σε αυτό τον τομέα είναι τι θεωρείται περιβάλλον με υψηλά επίπεδα αντίστασης στη μεθικιλίνη. Παρά τις όποιες εισηγήσεις δεν υπάρχει ομοφωνία στην επιστημονική κοινότητα και ούτε έχει ορι-

στεί κάποια ουδός ως προς τούτο. Κάποιες πρόσφατες μελέτες προσπάθησαν να ρίξουν περισσότερο φως σε αυτό το θέμα. Οι Finkelstein και συν (15) σε καρδιοχειρουργικό περιβάλλον, με θεωρούμενη υψηλή αντοχή στη μεθικιλίνη τυχαιοποίησαν 885 ασθενείς σε προφύλαξη με βανκομυκίνη ή κεφαζολίνη. Διαφορά στο ποσοστό λοιμώξεων του χειρουργικού πεδίου δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στις δύο ομάδες (κεφαζολίνη: 9%, βανκομυκίνη: 9,5%, $p = 0.8$), αν και στις περιπτώσεις που χορηγήθηκε κεφαζολίνη το ποσοστό λοιμώξεων του χειρουργικού πεδίου που προκλήθηκε από MRSA ήταν υψηλότερο σε σχέση με αυτό της βανκομυκίνης. Σε άλλη μελέτη οι Manian και συν (16) έδειξαν ότι αποφυγή χρήσης της βανκομυκίνης σαν προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη δεν συνδυάζεται με λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου από MRSA. Από τις μελέτες αυτές εξάγεται το συμπέρασμα ότι η χορήγηση βανκομυκίνης δεν έχει πιθανώς κανένα ρόλο στην προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη ρουτίνας. Στον αντίποδα, όμως, οι Zanetti και συν (17) συγκρίνοντας με μοντέλο ανάλυσης αποφάσεων τη χρήση βανκομυκίνης σε σχέση με την κεφαζολίνη ή καμμία αντιβίωση ανέδειξαν υπεροχή στη χρήση βανκομυκίνης με μείωση των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου κατά 7% σε σχέση με την κεφαζολίνη ενώ αυτό συνδυαζόταν και με ευνοϊκότερα συμπεράσματα στον τομέα κόστος-αποτέλεσμα. Με αυτά τα δεδομένα η βανκομυκίνη ενδεχομένως να αποτελεί την προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη σε ασθενείς που είναι εποικισμένοι με MRSA. Τελευταία έχει προταθεί σαν μέτρο πρόληψης, η λήψη καλλιεργειών ρουτίνας κατά την εισαγωγή των ασθενών για την ανίχνευση MRSA (18). Αυξημένα ποσοστά εποικισμού με MRSA παρατηρούνται σε ασθενείς μετά την Πέμπτη μέρα παραμονής σε κάποιο νοσοκομείο (18-21). Τα βιβλιογραφικά κενά στον τομέα της χρήσης βανκομυκίνης στην προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη δημιουργούν μια γκριζα ζώνη ως προς την οφέλεια ή τις βλαπτικές συνέπειες από τη χρήση της.

Στην προσπάθεια μείωσης των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου και ιδίως των οφειλόμενων σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο προτάθηκε η τοπική περιεγχειρητική χορήγηση μουπιροσίνης ενδορινικά. Η τεχνική ελέγχθηκε σε αρκετές μελέτες σε μία πλειάδα χειρουργικών επεμβάσεων (22-24). Αν και η ενδορινεία φορεία χρυσίζοντος σταφυλόκοκκου μειώνεται με τη χορήγηση μουπιροσίνης, η πλειοψηφία των μελετών δεν κατάφερε να αποδείξει μείωση των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου.

Η χρήση κεφαλοσπορινών 3^{ης} ή 4^{ης} γενιάς στην αντιμικροβιακή προφύλαξη αντενδείκνυται γι' αρκετούς λόγους. Παρά το γεγονός ότι έχουν ευρύτερο

μικροβιακό φάσμα από τις κεφαλοσπορίνες 1^{ης} και 2^{ης} γενιάς, εν τούτοις, τα παθογόνα στελέχη έναντι των οποίων δρουν, σπάνια προκαλούν λοίμωξη χειρουργικού πεδίου, ενώ υστερούν σε αποτελεσματικότητα κατά των σταφυλόκοκκων συγκρινόμενες με τις κεφαλοσπορίνες 1^{ης} και 2^{ης} γενιάς (11). Η χρήση τους δε οδηγεί σε ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών ιδίως εντεροκόκκων. Σε μία εποχή όπου τα οικονομικά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη λήψη αποφάσεων το μειονέκτημα των κεφαλοσπορινών 3^{ης} και 4^{ης} γενιάς είναι προφανές.

Η παρουσία εστίας λοίμωξης στον οργανισμό αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης λοίμωξης χειρουργικού πεδίου. Αποτελεί δε σύσταση του CDC (evidence-based class of recommendation 1A) η ανίχνευση και αντιμετώπιση όλων των απομακρυσμένων λοιμώξεων καθώς και η αναβολή εκλεκτικής χειρουργικής επέμβασης μέχρι η απομακρυσμένη λοίμωξη να έχει ελεγχθεί (9). Όταν όμως μια επέμβαση δεν μπορεί να αναβληθεί παρά την παρουσία κάποιας εστίας λοίμωξης τότε η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη πρέπει να τροποποιείται ούτως ώστε το φάσμα της να περιλαμβάνει και την εν λόγω λοίμωξη.

Χρονικό σημείο, οδός, δοσολογία και διάρκεια χορήγησης χημειοπροφύλαξης

Οι Stone και συν (25) εφαρμόζοντας χημειοπροφύλαξη που χορηγείτο μέσα σε 60 min προ της τομής του δέρματος έδειξαν ότι οι λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου μπορούν να μειωθούν σημαντικά. Έδειξαν, επίσης, ότι η έναρξη της χημειοπροφύλαξης μετά το χειρουργείο δεν είχε καμία επίδραση στο ποσοστό λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου. Ιδανικά όπως συμπεραίνουν αρκετοί ερευνητές (25-33) η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατό πιο κοντά στο χρόνο τομής του δέρματος. Η έναρξη χορήγησης του αντιβιοτικού μέσα στα 60 min πρώτης τομής τελεί υπό την ευρεία συναίνεση πολλών ερευνητών. Η έναρξη χορήγησης 120 min πριν την τομή αυξάνει το ποσοστό λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου (26-30). Μόνη εξαίρεση στον κανόνα αυτό αποτελούν η βανκομυκίνη και οι κινολόνες β' γενιάς για τις οποίες η έγχυση πρέπει να αρχίζει μέσα στα 120 min προ της τομής για να αποφευχθεί η εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών. Για το αν η έγχυση πρέπει να ολοκληρώνεται προ της τομής δεν υπάρχει συναίνεση (5). Στις περιπτώσεις που απαιτείται ίσχυαιμη περίδεση πρέπει να εφαρμόζεται αφού ολοκληρωθεί η έγχυση της αντιβίωσης (5).

Η ενδοφλέβια χορήγηση είναι πάντα η καλύτερη. Όσον αφορά στη δοσολογία, τα βιβλιογραφικά δε-

δομένα είναι ανεπαρκή. Η επικρατούσα άποψη θέλει τη θεραπευτική δόση σαν την ενδεικνυόμενη (Πίνακας 4). Προσοχή χρειάζεται σε υπέρβαρους ή λιποβαρείς ασθενείς όπου η δόση πρέπει να υπολογίζεται βάσει του βάρους ή του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ - BMI). Στη μελέτη των Forse και συν (34) ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία που υπεβλήθησαν σε γαστροπλαστική παρατηρήθηκε μικρότερη επίπτωση λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου σε όσους χορηγήθηκαν 2 gr κεφαζολίνης σε σχέση με αυτούς που έλαβαν δόση 1 gr.

Πέρα από τη χορήγηση της προεγχειρητικής αντιβίωσης στη σωστή χρονική στιγμή μεγάλη σημασία

έχει και η διατήρηση της στάθμης του αντιβιοτικού σε υψηλά επίπεδα κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Έτσι σε ασθενείς όπου ο χρόνος της επέμβασης υπερβαίνει το διπλάσιο του χρόνου ημίσειας ζωής του φαρμάκου πρέπει να χορηγείται επαναληπτική δόση. Ο χρόνος αυτός για τις κεφαλοσπορίνες συνήθως είναι 3 με 4 ώρες. Επίσης, επαναληπτική δόση απαιτείται σε επεμβάσεις με μεγάλη απώλεια αίματος (μεγαλύτερη από 4 ενώ κατά άλλους 2 λίτρα) (3).

Η συνέχιση της χορήγησης αντιβίωσης μετά τη σύγκλιση της τομής υπήρξε αντικείμενο πολλών μελετών. Υπάρχει η εσφαλμένη αντίληψη από πολλούς χειρουργούς ότι η παραμονή καθετήρων πρέπει να

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Συνιστώμενη αρχική δόση και χρόνος επαναληπτικής δόσης στα κοινώς χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά (5)

Αντιβίωση	Χρ. ημίσειας ζωής – (ΦΝΑ) (h)	Χρ. ημίσειας ζωής – (ΧΝΑ) (h)	Συνιστώμενος χρόνος έγχυσης (min)	Τυποποιημένη ενδοφλέβια δόση (g)	Συνιστώμενη δόση βάσει βάρους (mg) δόσης* (h)	Συνιστώμενος χρόνος επανάληψης
Aztreonam	1.5–2	6	3–5	1–2	Maximum 2 g (adults)	3–5
Ciprofloxacin	3.5–5	5–9	60	400 mg	400 mg	4–10
Cefazolin	1.2–2.5	40–70	3–5 15–60	1–2	20–30 mg/kg 1 g < 80 kg 2 g > 80 kg	2–5
Cefuroxime	1–2	15–22	3–5 15–60	1.5	50 mg/kg	3–4
Cefoxitin	0.5–1.1	6.5–23	3–5 15–60	1–2	20–40 mg/kg	2–3
Cefotetan	2.8–4.6	13–25	3–5 20–60	1–2	20–40 mg/kg	3–6
Clindamycin	2–5.1	3.5–5.0	10–60	600–900 mg (Όχι υπέρβαση των 30 mg/min)	<10 kg: τουλάχιστον 37.5 mg >10 kg: 3–6 mg/kg	3–6
Erythromycin base	0.8–3	5–6	NA	1 g orally 19,18,9 h προ χειρουργείου	9–13 mg/kg NA	
Gentamicin	2–3	50–70	30–60	1.5 mg/kg		3–6
Neomycin	2–3 hours	12–24	NA	1 gm orally	19,18, 9 h προ χειρουργείου 20 mg/kg	NA
Metronidazole	6–14	7–21	30–60	0.5–1	15 mg/kg(ενήλικες) 7.5 mg/kg σε επανάληψη δόσης	6–8
Vancomycin	4–6	44.1–406.4 (Clcr<10 mL/min)	1 g_60 min (μεγαλύτερο χρόνο χορήγησης σε δόση >1 g)	1.0	10–15 mg/kg (ενήλικες)	6–12

συνοδεύεται από χημειοπροφύλαξη. Ενδείξεις για όφελος από αυτή την πρακτική δεν υπάρχουν καθώς βάση μελετών δε φαίνεται με τον τρόπο αυτό να μειώνονται οι λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου. Η πλειοψηφία των μελετών δεν έδειξε κανένα όφελος από τη χορήγηση επιπρόσθετης αντιβίωσης μετά τη σύγκλιση της τομής (35-45). Η πρακτική αυτή, όχι μόνο είναι απαράδεκτη από πλευράς κόστους- αποτελέσματος αλλά οδηγεί και στην ανάπτυξη ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών (35-37). Οι οδηγίες προς τούτο είναι σαφείς. Η χημειοπροφύλαξη πρέπει να τερματίζεται στο πρώτο 24ωρο. Εξαιρέση αποτελούν οι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς όπου το American Society of Health-system pharmacist συστήνει συνέχιση της αντιβίωσης μέχρι τις 72 ώρες μετεγχειρητικά (46). Παρά το ότι αυτό αποτελεί συνήθη πρακτική στην καρδιοχειρουργική, η πλειοψηφία των ερευνητών συμφωνεί ότι προφύλαξη έως 24 ώρες πιθανώς είναι επαρκής (5).

Προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη και φαρμακοκινητική

Ο σκοπός της προεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης είναι η επίτευξη ιστικής συγκέντρωσης φαρμάκου μεγαλύτερης από το MIC (minimum inhibitory concentration) ή το MBC (minimum bactericidal concentration), καθ' όλη τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης με στόχο την αποτροπή βακτηριακού ενοφθαλμισμού και ανάπτυξης λοίμωξης χειρουργικού πεδίου. Η φαρμακοκινητική των αντιβιοτικών βοηθά στην κατανόηση των παραμέτρων χορήγησης καθώς και στην επιβολή μέτρων βελτίωσής τους. Οι περισσότερες μελέτες φαρμακοκινητικής αφορούν τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες αντιβιώσεις: τις κεφαλοσπορίνες. Ειδικά για τις κεφαλοσπορίνες η απουσία post-antibiotic effect καθιστά τη φαρμακοκινητική ιδιαίτερα σημαντικό παράγοντα στην κατανόηση των μηχανισμών και στη λήψη αποφάσεων (47).

Η συγκέντρωση του φαρμάκου στους ιστούς εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως ο βαθμός αγγείωσης του ιστού, η παρουσία φλεγμονής, η διαπερατότητα των τριχοειδών, η κλίση συγκέντρωσης (concentration gradient) ανάμεσα σε ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο, το ποσοστό σύνδεσης του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες του ορού και η κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Η συγκέντρωση ελεύθερου φαρμάκου στον εξωκυττάριο χώρο εξαρτάται γραμμικά από τη συγκέντρωσή του στον ορό και αυτό δίνει ένα μέτρο εκτίμησης της συγκέντρωσης του φαρμάκου στον επιθυμητό χώρο δράσης του. Η ενδοφλέβια bolus χορήγηση του φαρμάκου οδηγεί σε με-

γάλη κλίση συγκέντρωσης του φαρμάκου και αυτό με τη σειρά του σε μεγαλύτερες εξωκυττάρειες συγκεντρώσεις. Καθίσταται έτσι ο τρόπος αυτός χορήγησης (όταν είναι εφικτός) σαν ο προτιμητέος (48). Η σύνδεση του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες οδηγεί σε μειωμένη κάθαρσή του. Με τον τρόπο αυτό ένα αντιβιοτικό παραμένει σε υψηλά επίπεδα στον ορό για αρκετό χρονικό διάστημα και παρατείνεται έτσι ο χρόνος ημίσειας ζωής. Κατά πόσο οι επιλογές στη χημειοπροφύλαξη πρέπει να τροποποιούνται σε ασθενείς με υπολευκωματιναιμία και κακή θρέψη (σύνθετες εύρημα στους χειρουργικούς ασθενείς) μένει να αποδειχτεί. Ο ρόλος της νεφρικής λειτουργίας στην επίτευξη και διατήρηση των κατάλληλων επιπέδων φαρμάκου στους ιστούς είναι προφανής. Οι επιλογές έτσι σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) πρέπει να τροποποιούνται (49).

Αλλεργία στις β-λακτάμες

Αν και αρκετοί ασθενείς αναφέρουν αλλεργία στη λήψη πενικιλίνης, η τεκμηρίωση τέτοιας αλλεργίας σπάνια στοιχειοθετείται. Κατά τους Salkind και συν. Στο 85% περίπου των ασθενών με αναφερόμενη αλλεργία στην πενικιλίνη η δερματική δοκιμασία αποβαίνει αρνητική. Έχει αποδειχτεί δε (50) ότι ασθενείς που έχουν αρνητική δερματική δοκιμασία αλλεργίας στην πενικιλίνη μπορούν να λάβουν πενικιλίνη με ασφάλεια. Η εφαρμογή της δερματικής δοκιμασίας σε αυτούς τους ασθενείς θα οδηγούσε σε περιορισμό της χρήσης βανκομυκίνης με όφελος τη μείωση του κόστους και τον περιορισμό της εμφάνισης ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών. Κατά τους Phillips και συν (51) η εφαρμογή της δερματικής δοκιμασίας σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς με αναφερόμενη αλλεργία στην πενικιλίνη οδηγεί σε καλύτερη απόδοση όσον αφορά την παράμετρο κόστος-αποτέλεσμα σε σχέση με τη χρήση βανκομυκίνης. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα των Li και συν (52) σε ορθοπεδικούς ασθενείς. Κατά τους Robinson και συν (53) το ιστορικό του ασθενούς είναι σε θέση να προσφέρει αρκετά στοιχεία ώστε να τεκμηριωθεί ή όχι πραγματική αλλεργία. Στην πράξη βέβαια, κυρίως χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά είναι οι κεφαλοσπορίνες και όχι οι πενικιλίνες. Λαμβάνοντας υπόψη δε ότι η εκδήλωση αλλεργίας στη χορήγηση κεφαλοσπορινών σε ασθενείς με αναφερόμενη αλλεργία στην πενικιλίνη είναι σπάνια καθώς και η δερματική δοκιμασία πενικιλίνης δεν αποκλείει την εμφάνιση αλλεργίας από τη χορήγηση κεφαλοσπορίνης, αρκετοί θεωρούν την εφαρμογή της δερματικής δοκιμασίας σαν άσκοπη. Το θέμα έχουν προσεγγίσει αρκετοί ερευνητές (53-

55). Το consensus surgical infection prevention Guidelines winters workgroup προτείνει τη χορήγηση εναλλακτικής αντιβίωσης στους ασθενείς όπου υπάρχει, βάσει ιστορικού, υψηλή πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Θεωρεί δε τις δοκιμασίες επιβεβαίωσης ή αποκλεισμού αλλεργίας σαν βοηθητικές στη λήψη αποφάσεων. Σαν εναλλακτική χημειοπροφύλαξη στους ασθενείς αυτούς στις επεμβάσεις όπου τα κυρίως παθογόνα είναι gram(+) κόκκοι θεωρούνται η βανκομυκίνη και η κλινδαμυκίνη (5).

Προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη στην κλινική πράξη

Καθαρές επεμβάσεις

Προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη δεν χρειάζεται σε καθαρές επεμβάσεις.

Εξαίρεση σε αυτό είναι:

- 1) Η παρουσία 2 από τους εξής παράγοντες κινδύνου: ASA Score>3, επέμβαση με προβλεπόμενη διάρκεια> 2 ώρες, είσοδος στην περιτοναϊκή κοιλότητα.
- 2) Η τοποθέτηση προσθετικών υλικών δεδομένου ότι λοίμωξη σε αυτές τις επεμβάσεις θα είχε ολέθριες επιπτώσεις στην υγεία του ασθενούς.

Στις περιπτώσεις αυτές η χορήγηση μιας κεφαλοσπορίνης α' ή β' γενιάς θεωρείται επαρκής προφύλαξη. Σε περιπτώσεις αλλεργίας στις β' λακτάμες (βλ. πιο κάτω) η βανκομυκίνη ή η κλινδαμυκίνη θεωρούνται ως χημειοπροφύλαξη επιλογής.

Ειδικότερα, στις επεμβάσεις αποκατάστασης κηλών με τοποθέτηση πλεγμάτων από διάφορες μελέτες φαίνεται ότι η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη μειώνει την πιθανότητα λοίμωξης χειρουργικού πεδίου (56-57). Σε άλλες μελέτες αυτό δεν φαίνεται να ισχύει (58). Η απευθείας εφαρμογή αντιβιοτικού στο τραύμα ή / και το πλέγμα είναι τεχνικές που δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς και η εξαγωγή συμπερασμάτων είναι δυσχερής. Αρκετές υποσχέσεις έχει δώσει μια μελέτη που περιλαμβάνει την τεχνική τοποθέτησης απορροφήσιμου υλικού μπροστά από το πλέγμα που βραδέως απελευθερώνει αντιβίωση (59). Αν και τίποτα δεν είναι απόλυτα σαφές φαίνεται ότι η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη στις επεμβάσεις αποκατάστασης κήλης με πλέγμα ίσως έχει ένδειξη.

Στις Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με ή χωρίς τοποθέτηση προσθετικού υλικού η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη έχει σαφή ένδειξη. Η ανάγκη διατήρησης της μέχρι τις 72 ώρες μένει να αποδεικτεί.

Στις ορθοπεδικές επεμβάσεις η προεγχειρητική

χημειοπροφύλαξη ενδείκνυται στην αποκατάσταση τόσο των ανοικτών όσο και των κλειστών καταγμάτων (60-61). Για την διαγνωστική ή θεραπευτική αρθροσκοπική χειρουργική η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη πιθανώς είναι περιττή (62). Δεδομένης της επίπτωσης που θα είχε στην υγεία του ασθενούς τυχόν λοίμωξη μετά αρthroπλαστική η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη θεωρείται αναγκαία. Κατά πόσο το εμποτισμένο σε αντιβίωση τσιμέντο προσφέρει κάποια περαιτέρω προστασία μένει να αποδεικτεί (5). Η ένδειξη του προς το παρόν έγκειται στη δεύτερη φάση μιας αναθεώρησης αρthroπλαστικής 2 φάσεων.

Στις αγγειακές επεμβάσεις με τοποθέτηση προσθετικού υλικού η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη έχει σαφή ένδειξη. Ένδειξη υπάρχει και στις αρτηριακές επεμβάσεις καθώς και στις αγγειακές επεμβάσεις στην κοιλιά και τα κάτω άκρα.

Η τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών γραμμών για χημειοθεραπεία, αιμοκάθαρση, σίτιση, τοποθέτηση βηματοδότη ή όποιο άλλο σκοπό και οι αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες επιμολύνονται κυρίως λόγω απόκλισης από την τεχνική και προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη δεν χρειάζεται να χορηγείται. Οι μελέτες σε εγκεφαλο-περιτοναϊκά και περιτοναίο-φλεβικά shunts έδειξαν κάποιο όφελος από την εφαρμογή προεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης και η εξαγωγή συμπερασμάτων είναι επισφαλής (63). Κατά πόσο καθετήρες εμποτισμένοι με αντιβίωση είναι πιο αποτελεσματικοί στον έλεγχο των λοιμώξεων μένει να αποδεικτεί.

Η εφαρμογή προεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης στη νευροχειρουργική φαίνεται να μειώνει τις λοιμώξεις μετά κρανιοτομή αν και υπάρχει αμφισβήτηση στο ότι αυτό αφορά κυρίως ασθενείς υψηλού ρίσκου (64-68). Στις επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη είναι μάλλον περιττή εκτός αν η διάρκεια της είναι μεγάλη ή τοποθετούνται προσθετικά υλικά.

Καθαρές- επιμολυσμένες επεμβάσεις

Κοιλιακές επεμβάσεις

Στις επεμβάσεις στα χοληφόρα η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη χρειάζεται μόνο σε περιπτώσεις έρευνας των χοληφόρων, οξείας χολοκυστίτιδας ή ηλικίας > 70 ετών. Στις επεμβάσεις ήπατος και παγκρέατος η χρήση προεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης είναι αναγκαία πάντοτε. Κατά τη διενέργεια ERCP η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη είναι επίσης αναγκαία. Στις επεμβάσεις στομάχου και δωδεκαδάκτυ-

λου προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη επιβάλλεται για τις περιπτώσεις που συνοδεύονται από καρκίνο, έλκος, απόφραξη, μειωμένη οξύτητα ή μειωμένη κινητικότητα (34). Οι ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία πρέπει να λαμβάνουν διπλή δόση. Η παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο δεν φαίνεται να αλλάζει τη χλωρίδα του στομάχου (69).

Στις επεμβάσεις παχέος εντέρου, πέρα από την προεγχειρητική χρήση καθαρτικών, η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη προστατεύει από λοίμωξη το χειρουργικό πεδίο. Οι μελέτες σε αυτό τον τομέα είναι πάρα πολλές, με πολλούς συνδυασμούς αντιβιοτικών, σε διάφορες δόσεις και τρόπους χορήγησης και με διάφορες παραμέτρους να εξετάζονται. Ο συνδυασμός κεφαλοσπορίνης β' γενιάς ή αμινογλυκοσίδης με μετρονιδαζόλη ή κλινδαμυκίνη φαίνεται ως ο καλύτερος από πολλές απόψεις (70). Από αρκετές μελέτες η από του στόματος χορήγηση ερυθρομυκίνης και νεομυκίνης την παραμονή του χειρουργείου φέρεται εξίσου αποτελεσματική με την προεγχειρητική ενδοφλέβια χορήγηση (71). Κατά πόσο ο συνδυασμός των δύο μειώνει περαιτέρω τις λοιμώξεις μένει να αποδεικτεί. Εντυπωσιακό είναι ότι στις επεμβάσεις αυτές παρατηρείται η χαμηλότερη συμμόρφωση στους κανόνες προεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης από κάθε άλλη κατηγορία επεμβάσεων (72).

Στη σκωληκοειδεκτομή υπάρχει ένδειξη χορήγησης προεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης που να καλύπτει και για αναερόβια μικρόβια. Σε περιπτώσεις διάτρησης και με οδηγό την κλινική εικόνα η αντιβίωση συνεχίζεται σαν θεραπεία.

Επεμβάσεις κεφαλής τραχήλου: προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη ενδείκνυται στις περιπτώσεις διάνοιξης του βλεννογόνου.

Ουρολογικές επεμβάσεις

Προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη δεν χρειάζεται παρά μόνο στις διουρηθρικές επεμβάσεις στον προστάτη.

Γυναικολογικές επεμβάσεις

Η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη προφυλάσσει από λοίμωξη σε περιπτώσεις καισαρικής, κοιλιακής ή κοιλιακής υστερεκτομής και κατά τις εκτρώσεις

Επιμολυσμένες επεμβάσεις & Ρυπαρές-λοιμώδεις επεμβάσεις

Εξ' ορισμού η αντιβίωση δεν έχει ρόλο προφύλαξης στις περιπτώσεις αυτές αλλά θεραπείας.

Άλλα θέματα:

Η επείγουσα λαπαροτομία χωρίς διάγνωση χρειάζεται προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη τόσο για αερόβια όσο και αναερόβια μικρόβια

Μεταμοσχεύσεις: Ισχύει ότι και σε ασθενείς χωρίς ανοσοκαταστολή

Τραύμα: Πιθανώς η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη για 24 ώρες είναι επαρκής. Σε περιπτώσεις που χρειάζεται λαπαροτομία η αναερόβια κάλυψη είναι αναγκαία.

Προστασία από ενδοκαρδίτιδα

Η ενδοκαρδίτιδα είναι μια ασυνήθης αλλά απειλητική για τη ζωή λοίμωξη. Η λοίμωξη προκαλείται λόγω εναπόθεσης μικροβίων σε ανώμαλες ή προσθετικές βαλβίδες από παροδική βακτηριαιμία στα πλαίσια κάποιας χειρουργικής ή οδοντιατρικής επέμβασης. Υπό την αιγίδα του American Heart Association, ειδικοί στο θέμα εξέδωσαν οδηγίες για την πρόληψη από βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα (73). Ταξινόμησαν έτσι τους ασθενείς ανάλογα με την πάθησή του σε κατηγορίες κινδύνου: Υψηλού, μετρίου και χαμηλού (Πίνακας 5).

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Κατηγορίες για κίνδυνο ενδοκαρδίτιδας με βάση τον ασθενή

Υψηλός κίνδυνος

- Προσθετικές βαλβίδες
- Ιστορικό ενδοκαρδίτιδας
- Σύμπλοκες κυανωτικές καρδιοπάθειες
- Χειρουργικά δημιουργηθείσα πνευμονοσυστηματική επικοινωνία

Μέτριος κίνδυνος

- Συγγενείς καρδιακές δυσγενεσίες πλην συμπλόκων κυανωτικών καρδιοπαθειών
- Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια
- Ρευματοειδής και άλλες επίκτητες, δομικές βαλβιδικές ανωμαλίες
- Πρόπτωση μιτροειδούς με πεπαχυσμένη ή συνεχώς παλινδρομούσα βαλβίδα

Χαμηλός κίνδυνος (όπως γενικού πλυθησμού)

- Μεμονωμένα ελλείμματα δευτερογενούς κοιλιακού διαφράγματος
- Χειρουργικά αποκατασθέντα: ελλείμματα κοιλιακού διαφράγματος, ελλείμματα κοιλιακού διαφράγματος, ή ανοιχτός αρτηριακός πόρος.
- Ιστορικό στεφανιαίας παράκαμψης
- Εμφύτευση καρδιακού βηματοδότη ή απινιδωτή
- Ιστορικό νόσου Kawasaki ή ρευματικού πυρετού χωρίς βαλβιδική δυσλειτουργία
- Πρόπτωση μιτροειδούς χωρίς πεπαχυσμένη ή συνεχώς παλινδρομούσα βαλβίδα
- Καλοήγη ψυχήματα

Ταξινομήσαν επίσης και τις επεμβάσεις ανάλογα με τη θέση και τον κίνδυνο βακτηριαμίας που πηγάζει από την κάθε επέμβαση (Πίνακας 6). Ο συνδυασμός

των δύο παραμέτρων εκφράζει τον κίνδυνο για ενδοκαρδίτιδα και βάση αυτού εξάγεται η σύσταση για προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη (Πίνακας 7).

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Κατηγορίες για κίνδυνο ενδοκαρδίτιδας με βάση την επέμβαση:

Επεμβάσεις ανώτερης αναπνευστικής ή πεπτικής οδού με ορισμένο κίνδυνο βακτηριαμίας

Επεμβάσεις που παραβιάζουν το βλεννογόνο του στόματος, του οισοφάγου ή του εντέρου
Προφυλακτικός οδοντικός καθαρισμός με αναμενόμενη αιμορραγία

Εκτομή οδόντων και εμφυτευμάτων
Περιοδοντική χειρουργική
Περιοδοντικοί χειρισμοί ή ενέσεις
Ενδοδοντική χειρουργική πέραν της κορυφής
Αρχική τοποθέτηση ορθοδοντικών ταινιών αλλά όχι στεφάνης

Αμυγδαλεκτομή – Εκτομή αδενοειδών εκβλαστήσεων
Βρογχοσκόπηση με άκαμπτο όργανο
Σκληροθεραπεία και διαστολή οισοφάγου
Χειρουργική χοληφόρων περιλαμβανομένης της ERCP

Επεμβάσεις ανώτερης αναπνευστικής ή πεπτικής οδού με περιορισμένο κίνδυνο βακτηριαμίας

Επανορθωτική οδοντιατρική
Τοπική αναισθησία που δεν περιλαμβάνει τους οδοντικούς συνδέσμους

Ενδο-αυλική ενδοδοντική
Αφαίρεση ραμμάτων
Προσαρμογή ορθοδοντικών συσκευών
Ενδοτραχειακή διασωλήνωση
Βρογχοσκόπηση με εύκαμπτο όργανο
Τυμpanοστομία
Δι-οισοφάγιος υπερηχοτομογραφία καρδιάς
Γαστροσκόπηση με ή χωρίς βιοψία

Επεμβάσεις κατώτερης πεπτικής ή ουρογεννητικής οδού με ορισμένο κίνδυνο βακτηριαμίας

Χειρουργική προστατικού αδένου
Κυστεοσκόπηση
Διαστολή ουρήθρας

Επεμβάσεις κατώτερης πεπτικής ή ουρογεννητικής οδού με περιορισμένο κίνδυνο βακτηριαμίας

Διακολπική υστερεκτομία
Φυσιολογικός τοκετός
Καισαρική τομή
Διαστολή και απόξεση μήτρας
Θεραπευτική έκτρωση
Απολίνωση ωαγωγών
Εισαγωγή και αφαίρεση ενδομητρικών συσκευών
Καθετηριασμός ουρήθρας

ΠΙΝΑΚΑΣ 7.

Επεμβάσεις ανώτερης αναπνευστικής ή πεπτικής οδού με ορισμένο κίνδυνο βακτηριαμίας

Σε ασθενείς υψηλού ή μετρίου κινδύνου
Χωρίς αντένδειξη στη λήψη πενικιλίνης
Per Os: Αμοξικιλίνη 2 gr 1 ώρα προ της επεμβάσεως
IV: Αμπικιλίνη 2 gr ½ ώρα προ της επεμβάσεως

Σε αντένδειξη στη λήψη πενικιλίνης
Per Os: Κλινδαμυκίνη 600 mg ή κεφαλεξίνη 2 gr ή κεφαδροξίλη 2 gr ή αζιθρομυκίνη 500 mg
1 ώρα προ της επεμβάσεως
IV: Κλινδαμυκίνη 600 mg ή κεφαζολίνη 1 gr ½ ώρα προ της επεμβάσεως

Επεμβάσεις κατώτερης πεπτικής ή ουρογεννητικής οδού με ορισμένο κίνδυνο βακτηριαμίας

Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου
Χωρίς αντένδειξη στη λήψη πενικιλίνης;
IV: Αμπικιλίνη 2 gr και γενταμυκίνη 1,5 mg/kg ½ ώρα προ της επεμβάσεως

Και 6 ώρες μετά Αμοξικιλίνη 1 gr PO ή Αμπικιλίνη 1 gr IV
Σε αντένδειξη στη λήψη πενικιλίνης;
Βανκομυκίνη 1 gr IV 1 ½ ώρα και γενταμυκίνη 1,5 mg/kg ½ ώρα προ της επεμβάσεως

Σε ασθενείς μετρίου κινδύνου
Per Os: Αμοξικιλίνη 2 gr 1 ώρα προ της επεμβάσεως
IV: Αμπικιλίνη 2 gr ½ ώρα προ της επεμβάσεως
Σε αντένδειξη στη λήψη πενικιλίνης
Βανκομυκίνη 1 gr IV 1 ½ ώρα

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Consensus paper on the surveillance of surgical wound infections. The Society for Hospital Epidemiology of America; the Association for Practitioners in Infection Control; the Centers for Disease Control; the Surgical Infection Society Infect Control Hosp Epidemiol 1992;13: 599
2. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, et al: CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. Infect Control Hosp Epidemiol 1992; 13:606
3. Meakins J.L., Masterson B.J. Prevention of Postoperative Infection in ACS principles and practice 2005 ed.
4. Ronald Lee Nichols, Preventing Surgical Site Infections: A Surgeon's Perspective Emerging Infectious Diseases 2001;7 (2): 220-225
5. Dale W. Bratzler D.O., Peter M. Houck, for the Surgi-

- cal Infection Prevention Guideline Writers Workgroup Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project *The American Journal of Surgery* 2005;189: 395–404
6. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, et al. The impact of surgical site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20: 725–730.
 7. Report of an Ad Hoc Committee of the Committee on Trauma, Division of Medical Sciences, National Academy of Sciences-National Research Council Postoperative wound infections: the influence of ultraviolet irradiation of the operating room and of various other factors. *Ann Surg* 1964; 160(suppl):1,
 8. Haley RW, Culver DH, Morgan WM, et al: Identifying patients at high risk of surgical wound infection: a simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol* 1985; 121:206
 9. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al: The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee: guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:247
 10. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, et al: Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure and patient risk index. *Am J Med* 1991;91(suppl 3B):153S
 11. Anonymous. New classification of physical status. *Anesthesiology* 1963;24:111.
 12. Weed GH. Antimicrobial prophylaxis in the surgical patient- review. *Med Clin N Am* 2003;87: 59-75
 13. Centers for Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1996, issued May 1996. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control* 1996;24:380-388.
 14. Schaberg DR. Resistant gram-positive organisms. *Ann Emerg Med* 1994;24:462- 464.
 15. Finkelstein R, Rabino G, Mashiah T, et al. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardiac surgery in the setting of a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal infections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:326 –332.
 16. Manian FA, Meyer PL, Setzer J, et al. Surgical site infections associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: do postoperative factors play a role? *Clin Infect Dis* 2003;36:863– 868.
 17. Zanetti Giorgio, Goldie J. Sue and Richard Platt Clinical Consequences and Cost of Limiting Use of Vancomycin for Perioperative Prophylaxis: Example of Coronary Artery Bypass Surgery *Emerging Infectious Diseases* 2001;7(5): 820-7
 18. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:362– 386.
 19. Arnold MS, Dempsey JM, Fishman M, et al. The best hospital practices for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: on the cutting edge. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:69 –76.
 20. Farr BM, Jarvis WR. Would active surveillance cultures help control healthcare- related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:65– 68.
 21. Jernigan JA, Pullen AL, Flowers L, et al. Prevalence of and risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at the time of hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:409– 414
 22. Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, et al. Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 2002;346:1871–1877.
 23. Laupland KB, Conly JM. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin: an evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2003;37:933–938.
 24. Suzuki Y, Kamigaki T, Fujino Y, et al. Randomized clinical trial of preoperative intranasal mupirocin to reduce surgical-site infection after digestive surgery. *Br J Surg* 2003;90:1072–1075
 25. Stone HH, Hooper CA, Kolb LD, et al. Antibiotic prophylaxis in gastric, biliary and colonic surgery. *Ann Surg* 1976;184:443– 452.
 26. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961;50:161–168.
 27. Polk HC Jr, Lopez-Mayor JF. Postoperative wound infection: a prospective study of determinant factors and prevention. *Surgery* 1969; 66:97–103.
 28. Polk HC Jr, Trachtenberg L, Finn MP. Antibiotic activity in surgical incisions. The basis for prophylaxis in selected operations. *JAMA* 1980;244:1353–1354.
 29. DiPiro JT, Vallner JJ, Bowden TA, et al. Intraoperative serum and tissue activity of cefazolin and cefoxitin. *Arch Surg* 1985;120:829– 832.
 30. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992;326:281–286.
 31. Fukatsu K, Saito H, Matsuda T, et al. Influences of type and duration of antimicrobial prophylaxis on an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and on the incidence of wound infection. *Arch Surg* 1997;132:1320 –1325.
 32. Trick WE, Scheckler WE, Tokars JL, et al. Modifiable risk factors associated with deep sternal site infection after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:108 –114.
 33. Burke JP. Maximizing appropriate antibiotic prophylaxis for surgical patients: an update from LDS Hospital, Salt Lake City. *Clin Infect Dis* 2001;33(suppl 2):S78 –S83.
 34. Forse RA, Karam B, MacLean LD, et al. Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery* 1989;106:750 –756.
 35. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, et al. Pro-

- longed antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* 2000;101:2916–2921.
36. Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001;120: 2059–2093.
 37. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, et al. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med* 2003;163:972–978
 38. Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, et al. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. *Arch Surg* 1993; 128:79–88.
 39. Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1994;18:422–427.
 40. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:1839 –1888.
 41. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:250–278.
 42. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Med Lett Drugs Ther* 2001;43: 92–97.
 43. Meijer WS, Schmitz PI, Jeekel J. Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials of antibiotic prophylaxis in biliary tract surgery. *Br J Surg* 1990;77:283–290.
 44. Kreter B, Woods M. Antibiotic prophylaxis for cardiotoracic operations. Meta-analysis of thirty years of clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:590 –599.
 45. McDonald M, Grabsch E, Marshall C, et al. Single- versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: a systematic review. *Aust N Z J Surg* 1998;68:388 –396.
 46. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:1839 –1888.
 47. Novelli A. Antimicrobial Prophylaxis in Surgery: The Role of Pharmacokinetics. *J. of Chemotherapy* 1999;11:565-572
 48. Wittman DH. Duration of antibiotic treatment in surgical infections of the abdomen. Pharmacokinetic basis for short courses of antimicrobial therapy. *Eur J urg* 1996;576(Suppl):19-23
 49. Redington J, Ebert SC, Craig WA. Role of antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics in surgical prophylaxis. *Rev Infect Dis* 1991;13(Suppl 10):790s-799s
 50. Solensky R, Earl H, Gruchalla R. Lack of penicillin re-sensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med* 2002;162:822-826
 51. Philips e, Louie M, Knowles S, et al. Cost-effectiveness analysis of six strategies for cardiovascular surgery prophylaxis in patients labeled penicillin allergic. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:339-45
 52. Li J, Markus P, Osmon D, et al. Reduction of vancomycin use in orthopedic patients with a history of antibiotic allergy. *Mayo Clin Proc* 2000;75: 902-6
 53. Robinson JL, Hameed T, Carr S. Practical aspects of choosing an antibiotic for patients with a reported allergy to an antibiotic. *Clin Infect Dis* 2002;35:26 –31.
 54. Anne S, Reisman RE. Risk of administering cephalosporin antibiotics to patients with history of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:167–170.
 55. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:201–220.
 56. Yerdel MA, Akin EB, Dolalan S, Turkkapar AG, Pehlivan M, Gecim IE, et al. Effect of single-dose prophylactic ampicillin and sulbactam on wound infection after tension-free inguinal hernia repair with polypropylene mesh: the randomized, double-blind, prospective trial. *Ann Surg* 2001;233:26–33.
 57. Celdram A, Frieyro O, De La Penta JC. The role of antibiotic prophylaxis on wound infection after mesh hernia repair, under local anesthesia. *Hernia* 2004;8:20-22
 58. Gilbert AI, Felton LL. Infection in Inguinal hernia repair considering biomaterials and antibiotics. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177:126-130
 59. Musella M, Guido A, Musella S. Collagen tampons as aminoglycoside carriers to reduce post-operative infection rate in prosthetic repair of groin hernias. *Eur J Surg* 2001;167:130-132
 60. Boxma H, Broekhuizen T, Patka P, et al. Randomized, controlled trial of a single- dose antibiotic prophylaxis in surgical treatment of closed fractures: The Dutch trama trial. *Lancet* 1996; 347:1133-7
 61. Gillespie W, Walenkamp G. Antibiotics prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures. *Cochrane database Syst Rev* 2001
 62. Segreti J. Is antibiotic prophylaxis necessary for preventing prosthetic device infection? *Infect Dis Clin N Am* 1999;13 :871-7
 63. Langely JM, Le Blanc JC, Drake J, et al: Efficacy of antimicrobial prophylaxis in placement of cerebrospinal fluid shunts: meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1993; 17:98
 64. Antimicrobial prophylaxis in neurosurgery and after head injury. Infection in Neurosurgery Working Party of the British Society for antimicrobial Chemotherapy. *Lancet* 1996; 347:1133-7
 65. Shapiro M, Wald U, Simchen E, et al. Randomized clinical trial of intra-operative antimicrobial prophylaxis of infection after neurosurgical procedures. *J Hosp Infect* 1986;8:283
 66. Young R, Lawner P. Perioperative antibiotic prophylaxis for prevention of postoperative neurosurgical infections. A randomized clinical trial.
 67. Tenney J, Vlahov D, Salzman M, et al. Wide variation in risk of wound infection following clean neurosurgery. Implications for peri-operative antibiotic prophylaxis. *J Neurosurg* 1985;62:243-7
 68. Dimick J, Lipset P, Kostuik J. Spine update: Antimicrobi-

- al prophylaxis in spine surgery: basic principals and recent advances. *Spine* 2000 ;25:2544-8
69. Voros D, Datsis A, Demeridou S, et al. Effects of Prolonged Stay in Hospital on Gastric Flora *Eur J Surg* 1999; 165: 852– 854
70. Song F and Glenny AM *Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials British Journal of Surgery* 1998, 85, 1232–1241
71. Nathens A, Marchall J. Selective decontamination of the digestive tract in Surgical patients: a systemic review of the evidence. *Arch Surg* 1999;134;170-6
72. Yunus AG, Lee HL, Faisal MJ & Kevin M. Antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery. *ANZ J Surg.* 2002;72:275-8
73. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al: Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997;277:1794

Εν τω βάθει και συστηματικές μυκητιάσεις Κλινικές οντότητες

Π. Φανουργιάκης

Η αύξηση του πληθυσμού των ανοσοκατεσταλμένων λόγω της ευρύτατης χρήσης των ανοσοκατασταλτικών, των μεταμοσχεύσεων και του AIDS και η ευρεία χρήση αντιβιοτικών, εξαρτημάτων και προθέσεων, αύξησαν σημαντικά τον αριθμό των εν τω βάθει και συστηματικών μυκητιάσεων αλλά και το φάσμα των μυκήτων που μπορούν να τις προκαλέσουν. Ο κλινικός έρχεται καθημερινά αντιμέτωπος με το ενδεχόμενο η υποκείμενη λοίμωξη του ασθενούς του να οφείλεται σε μύκητα. Ποιοι ασθενείς, αδιάγνωστοι προς το παρόν με πυρετό και/ή ευρήματα από τον πνεύμονα, το ΚΝΣ κλπ., θα πρέπει να ελεγχθούν (βιοψία του οργάνου απαιτείται πολλές φορές) και προς την κατεύθυνση αυτή; Σε ποιους ασθενείς θα χορηγηθεί εμπειρική αντιμυκητιασική αγωγή με ότι αυτό συνεπάγεται σε κόστος και παρενέργειες; Η αξιολόγηση του εργαστηριακού ελέγχου είναι το δεύτερο πρόβλημα. Χιλιάδες ασθενείς καθημερινά παίρνουν αντιμυκητιασικά γιατί στα πτύελα απομονώθηκε *Ασπέργιλλος* ή *Candida* ή γιατί ο ασθενής με τον καθετήρα έχει θετικές ουροκαλλιέργειες για μύκητες. Η αναφορά σε όλες τις κλινικές οντότητες που προκαλούνται από μύκητες θα ήταν ιδιαίτερα εκτεταμένη, πόσο μάλλον που μύκητες θεωρούμενοι σαπρόφυτα στο παρελθόν αναδεικνύονται σε παθογόνα εκμεταλλεζόμενοι την έκπτωση της ανοσίας του ξενιστή. Η αναφορά μας θα εξαντληθεί στα γένη *Candida* και *Ασπέργιλλου* που συχνότερα απαντώνται στη κλινική πράξη και στις λοιμώξεις από είδη της τάξης *Mucorales*.

Συστηματικές και εν τω βάθει μυκητιάσεις από το γένος *Candida*

Οι μύκητες του γένους *Candida* είναι το συχνότερο αίτιο μυκητιασικών λοιμώξεων. Αρκετές φορές ο νοσοκομειακός γιατρός θα έχει στο φάκελο του ασθενούς του απαντήσεις από καλλιέργειες βιολογικών υγρών θετικές για αυτούς τους μικροοργανισμούς. Η

εύκολη (;) και ασφαλής (;) απάντηση είναι η χορήγηση αντιμυκητιασικών. Τα πράγματα δεν είναι όμως απλά. Υπάρχουν όντως περιπτώσεις που οι καλλιέργειες αντανάκλουν υποκείμενη συστηματική ή εν τω βάθει λοίμωξη και η συστηματική χορήγηση αντιμυκητιασικών επιβάλλεται μαζί πιθανόν με άλλες παρεμβάσεις (αφαίρεση ενδοαγγειακών ή άλλων καθετήρων, αυξητικούς παράγοντες κλπ.). Και εδώ βεβαίως η απόφαση δεν είναι απλή διότι αυτό προϋποθέτει επιλογή ουσίας, δοσολογίας, διάρκειας θεραπείας και οδού χορήγησης. Ενίοτε μάλιστα επιβάλλεται και η εμπειρική χορήγηση αντιμυκητιασικού ανεξαρτήτως θετικών καλλιιεργειών. Από την άλλη το να θεραπεύεις απλώς θετική καλλιέργεια, δηλαδή αποικισμό ή επιμόλυνση, έχει σαν αποτέλεσμα να εκθέτεις τον ασθενή σε παρενέργειες υψηλού κόστους φαρμάκων, άχρηστων σε πολλές περιπτώσεις, και παράλληλα ευοδώνεις την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών.

Βασικές γνώσεις.

Οι μύκητες του γένους *Candida* είναι ωοειδείς ή στρογγυλοί μονοκύτταροι οργανισμοί (yeasts, levures) που αναπαράγονται δι' εκβλαστήσεων (budding). Στους ιστούς ανευρίσκονται και με τη μορφή "ψευδοϋφών". Όλα τα δυναμικά παθογόνα είδη αποτελούν μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του ανθρώπου (στόμα, έντερο, κόλπος, δέρμα). Η *C.albicans* είναι το αίτιο των μισών περίπου διηθητικών και συστηματικών νόσων που οφείλονται στο γένος, ενώ τα *non-albicans* είδη (*C.parapsilosis*, *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.krusei* κλπ.) όλα μαζί για τις υπόλοιπες μισές. Το ερώτημα είναι πως μικροοργανισμοί που σαπροφυτούν (commensals) μετατρέπονται σε θανατηφόρο απειλή. Απαιτείται αύξηση του πληθυσμού τους, πύλη εισόδου και ελαττωμένη άμυνα. Το πρώτο είναι έργο των αντιβιοτικών ευρέος φάσματος που δικαιολογημένα ή όχι λαμβάνει ο ασθενής. Πύλη εισόδου παρέχει η διάσπαση της ακεραιότητας του δέρματος (κεντρικές γραμμές, IV χρήση ουσιών, εγκαύματα) ή των βλεννογόνων (διάτρηση, τομή χειρουργική ή τραύμα

πεπτικού αλλά και βλάβη των βλεννογόνων συνεπεία κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας). Τέλος η ουδετεροπενία, η δυσλειτουργία των ουδετεροφίλων, τα κορτικοειδή αλλά και τα άλλα αίτια έκπτωσης της κυτταρικής ανοσίας αποτελούν σημαντικούς προδιαθεσικούς παράγοντες για την ανάπτυξη των λοιμώξεων αυτών.

Κλινικά σύνδρομα και η αντιμετώπιση τους

Γενικώς πρέπει να γνωρίζουμε ότι η μυκηταιμία από *Candida* (από τις συχνότερες σήμερα νοσοκομειακές αιματογενείς λοιμώξεις) μπορεί να οδηγήσει σε σηπτική καταπληξία και γενικευμένη (disseminated) νόσο και θάνατο και είναι πάγια αρχή πλέον ότι θεραπεύεται ανεξαρτήτως του αριθμού των θετικών αιμοκαλλιέργειών (έστω και μία αρκεί) ακόμη και αν πιστεύουμε ότι η θετικοποίηση της καλλιέργειας οφείλεται σε επιμόλυνση. Τα δεδομένα που οδήγησαν στη σαφή αυτή οδηγία της θεραπείας της “θετικής αιμοκαλλιέργειας” είναι αρκετά. Θα παραθέσουμε επιγραμματικά τα σημαντικότερα. Αν και στους ανοσοεπαρκείς η αφαίρεση ενδοαγγειακού καθετήρος οδηγεί αρκετές φορές στην αρνητικοποίηση των καλλιεργειών και την υποχώρηση του κλινικού συνδρόμου (“benign” Candidemia) δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο ενοφθαλμισμού σε όργανα (οφθαλμοί, εγκέφαλος, νεφροί κλπ.) που θα δώσουν εκδηλώσεις σε δεύτερο χρόνο (π.χ. 10% έχουν εκδηλώσεις από τους αμφιβληστροειδείς). Σε πληθυσμούς ανοσοκατεσταλμένων (ουδετεροπενικοί μετά ΧΜΘ, μεταμοσχευμένοι) ή χειρουργικών ασθενών με μακρά και επιπλεγμένη μετεγχειρητική πορεία οι πιθανότητες η μυκηταιμία να ανταποκρίνεται σε γενικευμένη νόσο είναι πολλές. Η προσπάθεια για κλινικά ασφαλή διάκριση της “καλοήθους μυκηταιμίας”, αυτής δηλαδή που η απομάκρυνση της “γραμμής” αρκεί, δεν έχει επιτευχθεί. Αν σκεφτούμε και ότι οι θετική αιμοκαλλιέργεια για *Candida* σχετίζεται με 40% θνητότητα, ότι δεν έχουμε άλλο ασφαλή τρόπο διάγνωσης της γενικευμένης μορφής της νόσου πλην της ιστολογικής όταν και εάν είναι εφικτή (η ορολογική διάγνωση ανεπαρκής) και τη σχετική ασφάλεια που παρέχουν τα νεώτερα αντιμυκητιασικά, η ομοφωνία για θεραπεία σε περίπτωση θετικής αιμοκαλλιέργειας είναι εύκολα κατανοητή. Άρα λοιπόν η μυκηταιμία από *Candida* θεραπεύεται πάντοτε και οι στόχοι είναι η υποχώρηση του συνοδού σηπτικού συνδρόμου και η αποστείρωση των αιμοκαλλιέργειών αλλά και κάθε ιστού ή οργάνου με εμφανή ή υποκλινική προσβολή. Να θυμόμαστε ότι στην γενικευμένη νόσο όργανα

που μπορούν να προσβληθούν (αποστημάτια) είναι οι νεφροί, τα μάτια, ο εγκέφαλος, το μυοκάρδιο (συχνότερα), αλλά και το ενδοκάρδιο, το ήπαρ, ο σπλήν, δέρμα (να μη διστάζουμε να προβαίνουμε σε βιοψία δέρματος), οστά, αρθρώσεις, ενδοκρινείς αδένες, πνεύμονας κλπ.

Οι θεραπευτικές μας επιλογές περιλαμβάνουν από τις αζόλες την φλουκοναζόλη και την βορικοναζόλη, την κλασσική αμφοτερικίνη Β αλλά και τις συνδεδεμένες με λιπίδια μορφές της και την εχινοκανδίνη Caspofungin. Συνδυασμένη θεραπεία φλουκοναζόλης και κλασσικής αμφοτερικίνης Β (για μία εβδομάδα) έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία. Η επιλογή μας θα στηριχθεί στην κλινική κατάσταση του ασθενούς, στην ταυτοποίηση και γνώση της ευαισθησίας του οργανισμού, στο αν έχει προσφάτως λάβει αντιμυκητιασικά και ποιά και σε πιθανές ανεπάρκειες οργάνων. Είναι δεδομένη η αντοχή της *C.krusei* στη φλουκοναζόλη. Το 15% από τα στελέχη της *C.glabrata* παρουσιάζουν επίσης αντοχή. Δηλαδή στον ασταθή άρρωστο ή επιλογή δεν θα είναι φλουκοναζόλη για τον λόγο της πιθανής αντοχής. Στο νεφροπαθή θα αποφύγουμε την κλασσική αμφοτερικίνη Β. Αν έπαιρνε προφύλαξη με αζόλες θα τις αποφύγουμε για την πιθανότητα να έχει αναπτυχθεί αντοχή. Η θεραπεία συνεχίζεται για 15 ημέρες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιεργειών και την ύφεση των συμπτωμάτων. Αρχικά είναι ενδοφλέβια αλλά αν οι ευαισθησίες το επιτρέπουν μπορεί το 15θήμερο να συμπληρωθεί με φλουκοναζόλη από το στόμα (ακόμα και εάν ελάμβανε αμφοτερικίνη ή Caspofungin). Υπάρχει ομοφωνία για αφαίρεση κεντρικών φλεβικών καθετήρων στις περιπτώσεις αυτές αν και πιθανόν στους ουδετεροπενικούς πύλη εισόδου σε αρκετές περιπτώσεις αποτελεί το έντερο. Εναλλακτικά συζητείται και η ενστάλαξη αμφοτερικίνης στους καθετήρες. Στους ουδετεροπενικούς συνιστάται η χορήγηση αυξητικών παραγόντων. Παρεμβάσεις προς την κατεύθυνση της ανοσοκαταστολής είναι επιθυμητές (π.χ. ελάττωση δόσης κορτικοειδών) εάν φυσικά επιτρέπονται. Επιμονή της μυκηταιμίας παρά την θεραπεία (break-through candidemia) επιβάλλει αλλαγή θεραπείας με έναρξη αντιμυκητιασικού από άλλη κατηγορία και μπορεί να οφείλεται είτε σε ανθεκτικό μικροοργανισμό (απαραίτητη η ταυτοποίηση, προσδιορισμός της ευαισθησίας), είτε σε παραμονή καθετήρος (αφαίρεση) είτε στη βαριά ανοσοκαταστολή (παρεμβάσεις). Απαραίτητη θεωρείται η βυθοσκόπηση για το ενδεχόμενο της ενδοφθαλμίτιδος, προτιμότερο μετά την υποχώρηση της μυκηταιμίας και ειδικά στους ουδετεροπενικούς μετά την αποκατάσταση των λευκών (πιθανόν βλάβες ενδοφθαλμίτιδος να μην είναι ορα-

τές σε βαριά ουδετεροπενία).

Πέραν της αποδεδειγμένης μυκηταιμίας και γενικευμένης νόσου από *Candida* στη κλινική πράξη η ανάγκη εμπειρικής αντιμυκητιασικής θεραπείας είναι συχνή και αφορά ασθενείς ουδετεροπενικούς αλλά και μη. Παρ' όλο που η *Candida* αναπτύσσεται καλά στα συνήθη μέσα και συστήματα αιμοκαλλιέργειών και μάλιστα τα αυτοματοποιημένα συστήματα μας προσφέρουν και ταχεία διάγνωση, πρέπει να γνωρίζουμε ότι η διαγνωστική απόδοση (yield) των αιμοκαλλιέργειών είναι περίπου 80%, ότι εάν συνυπάρχει βακτηριαμία ο μύκητας μπορεί να μην αναπτυχθεί και ότι σε παλαιότερες σειρές τουλάχιστον οι μισοί ασθενείς με γενικευμένη μυκητίαση δεν είχαν θετικές αιμοκαλλιέργειες. Όσον αφορά τους μη ουδετεροπενικούς τα πράγματα δεν έχουν ξεκαθαρίσει. Πάντως αν αποφασίσουμε να δώσουμε εμπειρική θεραπεία (αμφοτερικίνη Β ή φλουκοναζόλη) σε νοσοκομειακό ασθενή που πυρέσσει (μη ουδετεροπενικό), πρέπει να έχει αποκλεισθεί άλλο αίτιο, να είναι αποικισμένος από *Candida* κατά προτίμηση σε περισσότερα από ένα σημεία και να έχει πολλαπλούς προδιαθεσιακούς παράγοντες (μακρά χορήγηση αντιβιοτικών, γραμμές, παρεντερική, μακρά παραμονή σε ΜΕΘ, χειρουργική κοιλιάς με τομή του εντερικού τοιχώματος). Αντιθέτως οι ενδείξεις εμπειρικής θεραπείας στους ουδετεροπενικούς είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένες και στηρίζονται βασικά σε δύο αδιαμφισβήτητα δεδομένα. Οι ουδετεροπενικοί που συνεχίζουν να κάνουν πυρετό παρά την ενδεδειγμένη αντιμικροβιακή αγωγή ευρέος φάσματος σε ποσοστό 20% θα αποδειχθεί ότι έχουν διηθητική μυκητίαση. Η πρόγνωση είναι καλλίτερη σε αυτή τη φάση, πριν δηλαδή αποδειχθεί κλινικά και εργαστηριακά. Η θνητότητα και θνησιμότητα της προχωρημένης μυκητίασης σε αυτούς τους ασθενείς είναι πολύ υψηλή. Εδώ η θεραπεία περιλαμβάνει παράγοντες που έχουν στο φάσμα τους και τους υφομύκητες (moulds, molds, moisissures), δηλαδή η φλουκοναζόλη δεν περιλαμβάνεται. Αντιθέτως φαίνεται ότι έχει θέση η ιτρακοναζόλη στην ενδοφλέβια μορφή της, η βορικοναζόλη, η αμφοτερικίνη Β και η Casprofungin. Δηλαδή στους ουδετεροπενικούς εάν στις 4-7 ημέρες ο πυρετός επιμένει υπό αντιβιοτική αγωγή χωρίς να υπάρχει διάγνωση (πυρετός αγνώστου αιτιολογίας σε έδαφος ουδετεροπενίας κατά Durack), επιβάλλεται έναρξη ενδοφλέβιας θεραπείας με τις προαναφερθείσες ουσίες μέχρις αποκατάστασης του αριθμού των λευκών. Ιδιαίτερη μνεία θα κάνουμε στην χρόνια γενικευμένη ή ηπατοσπληνική καντιντίαση που αφορά αποκλειστικά σχεδόν ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια και ουδετεροπενία. Αναγνωρίζεται στη φάση

αποκατάστασης των λευκών και χαρακτηρίζεται από πυρετό, ενοχλήματα από το ανώτερο πεπτικό και χαρακτηριστική απεικόνιση του ήπατος και σπληνός στην αξονική τομογραφία (αδυναμία απεικόνισης στη φάση της βαριάς ουδετεροπενίας, αποστημάτια σε ήπαρ σπλήνα με την αποδρομή της). Εδώ η θεραπεία είναι μακρά μέχρις εξαφανίσεως ή αποτιτανώσεως των βλαβών.

Πέραν όμως της μυκηταιμίας και της γενικευμένης νόσου ας δούμε και τις λοιμώξεις από *Candida* των διαφόρων συστημάτων που είναι δυνατόν να είναι αιματογενείς ή να οφείλονται σε τοπικά αίτια.

Ουροποιητικό: Θετική ουροκαλλιέργεια για *Candida* είναι συχνή στην κλινική πράξη. Τι σημαίνει; Συνήθως αποικισμό της κύστεως συνεπεία αντιβιοτικών και ουροκαθετήρος. Χρήζει θεραπείας; Συνήθως αποδράμει αφ' εαυτής με την αφαίρεση του καθετήρος και την διακοπή των αντιβιοτικών (μπορεί να παραμείνει σε Σ.Δ. ή αποφρακτική ουροπάθεια), όμως αν είναι συμπτωματική, ο ασθενής έχει υποστεί μεταμόσχευση νεφρού, είναι ουδετεροπενικός ή πρόκειται να γίνουν χειρισμοί χρήζει θεραπείας (φλουκοναζόλη per os για 1 ή 2 εβδομάδες). *Candida* στα ούρα μπορεί να σημαίνει και λοίμωξη του ανώτερου ουροποιητικού (σπανιότερα). Αυτή μπορεί να γίνει ανιόντως από χειρισμούς, σε ΣΔ ή σε έδαφος αποφρακτικής ουροπάθειας (θεραπεία με αμφοτερικίνη Β ή φλουκοναζόλη και αφαίρεση ή αντικατάσταση ξένων σωμάτων εάν είναι δυνατόν π.χ. Pig-tail) και με τη σειρά της μπορεί να προκαλέσει αιματογενή διασπορά. Μπορεί όμως να είναι και συνέπεια αιματογενούς διασποράς στα πλαίσια γενικευμένης μυκητίασης.

Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού: Σε αντίθεση με τις βακτηριακές πνευμονίες ο συνήθης παθογενετικός μηχανισμός της πνευμονίας από *Candida* δεν είναι οι μικροεισροφήσεις στοματοφαρυγγικού υλικού (εξαιρετικά σπάνιο) αλλά η αιματογενής διασπορά στα πλαίσια γενικευμένης μυκητίασης. Η ασφαλής διάγνωση τίθεται μόνο ιστολογικά, και τα ακτινολογικά ευρήματα πύκνωσης σε συνδυασμό με καλλιέργειες πτυέλων θετικές για *Candida* δεν τεκμηριώνουν τη διάγνωση της πνευμονίας από το μύκητα αυτόν. Η *Candida* απομονώνεται συχνά στα πτύελα γιατί αποικίζει συχνά το αναπνευστικό των νοσοκομειακών ασθενών αλλά και οι εκκρίσεις του αναπνευστικού επιμολύνονται συχνά από τον στοματοφάρυγγα και είναι εξ ίσου συχνό το σφάλμα των νοσοκομειακών γιατρών να τη "θεραπεύουν". Η όλο και συχνότερη ανάδυση ανθεκτικών στελεχών του γένους αυτού οφείλεται στη σπουδή όλων μας να "θε-

ραπεύσουμε” θετικές καλλιέργειες είτε ούρων είτε πτυέλων. Είναι προφανές ότι η θεραπεία αφορά τη γενικευμένη νόσο.

Περιτονίτιδα – πάγκρεας - χοληφόρα: Μπορεί να αποτελεί επιπλοκή περιτοναϊκής κάθαρσης και απαιτείται αλλαγή του καθετήρα και συστηματική ή τοπική αγωγή. Σαν επιπλοκή διάτρησης ή χειρουργείου αποτελεί συνήθως τμήμα μικτής λοίμωξης με άλλους μικροοργανισμούς-χλωρίδα του εντέρου και όταν απομονώνεται σε καλλιέργεια ειδικά από το ασκτικό υγρό πρέπει να θεραπεύεται. Ασθενείς με πολλαπλά χειρουργεία λόγω υποτροπής διάτρησης δικαιούνται προφύλαξης. Η *Candida* μπορεί να επιπλέξει νεκρωτική παγκρεατίτιδα και παθήσεις των χοληφόρων και η παροχέτευση αποτελεί και στις δύο περιπτώσεις σημαντικό στοιχείο της αντιμετώπισης.

Ενδοκαρδίτιδα και ενδοαγγειακές λοιμώξεις: Η ενδοκαρδίτιδα από *Candida* ακολούθησε την αύξηση της συχνότητας των υπολοίπων μυκητιάσεων. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι: προϋπάρχουσα βαλβιδοπάθεια φυσικής βαλβίδας, προσθετικές βαλβίδες (50% του συνόλου των ενδοκαρδίτιδων από *Candida*), χρήση ενδοφλεβίων ουσιών, μακρά χρήση αντιβιοτικών, κεντρικές γραμμές και προϋπάρχουσα βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα. Η κλινική της εικόνα προσομοιάζει με αυτήν της βακτηριακής όπως και οι επιπλοκές, χαρακτηρίζεται όμως από μεγάλα έμβολα σε μεγάλα αγγεία. Η θεραπεία κατά κανόνα είναι συνδυασμός χειρουργικής και φαρμακευτικής. Ο αυξανόμενος αριθμός των “ευένδοτων” ασθενών σε συνδυασμό με την ευρεία χρήση ενδοαγγειακών καθετήρων και προθέσεων αύξησε τις περιπτώσεις λοιμώξεων αγγείων από *Candida* που αφορούν τόσο το αρτηριακό όσο και το φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας (σηπτική θρομβοφλεβίτις περιφερικής ή κεντρικής φλέβας, λοιμώδης ενδαρτηρίτις της αορτής ή αορτικού μοσχεύματος, μυκωτικά ανευρύσματα). Ενίοτε απαιτείται συνδυασμός χειρουργικής και φαρμακευτικής θεραπείας. Να σημειώσουμε ακόμα την περικαρδίτιδα από *Candida* με δυνητική επιπλοκή τον επιπωματισμό που απαιτεί επίσης και χειρουργική αντιμετώπιση.

Ενδοφθαλμίτιδα: Η ενδοφθαλμίτιδα από *Candida* είναι μια σοβαρή επιπλοκή της γενικευμένης νόσου που θέτει σε σοβαρό κίνδυνο την όραση. Μπορεί να οφείλεται και σε χειρουργική επέμβαση. Οι βλάβες στην οφθαλμοσκόπηση εμφανίζονται λευκές βαμβάκομορφες και εφ’ όσον έχει αναδειχθεί *Candida* στην αιμοκαλλιέργεια η διάγνωση τίθεται με ασφάλεια. Στη περίπτωση που δεν έχουμε θετική αιμοκαλλιέργεια,

η οφθαλμοσκοπική αυτή εικόνα είναι ένδειξη γενικευμένης νόσου. Επιβεβαίωση της διάγνωσης θα γίνει με μικροσκόπηση και καλλιέργεια υαλοειδούς υγρού ή/και με PCR (από υλικό αναρρόφησης ή υαλοειδεκτομής). Είναι προφανής η σημασία της αναγνώρισης της ενδοφθαλμίτιδος. Σε γνωστή μυκηταιμία αυξάνει τον απαιτούμενο χρόνο θεραπείας, ενώ σε αδιάγνωστα περιστατικά με πυρετό τα οφθαλμοσκοπικά ευρήματα μπορούν να μας κατευθύνουν στη διάγνωση συστηματικής νόσου από *Candida*.

Λοιμώξεις κεντρικού νευρικού συστήματος: Η προσβολή του εγκεφάλου (αποστημάτια) και των μηνίγγων από *Candida* είναι συνήθως απότοκος γενικευμένης νόσου. Η μηνιγγίτιδα μπορεί να οφείλεται επίσης σε λοίμωξη κοιλιακού shunt (που πρέπει να αφαιρείται εφ’ όσον είναι δυνατόν), ή να είναι αποτέλεσμα χειρουργείου, τραύματος ή οσφυονωτιαίας παρακέντησης. Η προσβολή του ΚΝΣ έχει βαρύτατη πρόγνωση και απαιτείται ταχεία διάγνωση και έγκαιρη έναρξη θεραπείας.

Οστεομυελίτιδα – αρθρίτιδα - μυοσίτιδα: Και οι τρεις οντότητες είναι συνήθως αποτέλεσμα αιματογενούς διασποράς στα πλαίσια γενικευμένης νόσου. Αναρρόφηση διαδερμικά δια βελόνης η βιοψία απαιτούνται για τη διάγνωση. Στην οστεομυελίτιδα συνηθέστερη θέση προσβολής για τους ενήλικες είναι τα οστά της Σ.Σ ενώ για τα παιδιά τα μακρά οστά. Αφαίρεση νεκρών ιστών και νεαροποίηση (debridement) και παροχέτευση συμπληρώνουν την αντιμυκητιασική θεραπεία. Η προσβολή αρθρώσεων μπορεί να είναι και αποτέλεσμα χειρουργείου, τραύματος αλλά και ενδοαρθρικών εγχύσεων κορτικοειδών. Η παροχέτευση της άρθρωσης συμβάλλει στη θεραπεία αλλά όταν η αρθρίτιδα αφορά πρόθεση η αντικατάστασή της είναι μονόδρομος. Η μυοσίτιδα απαντά σε ουδετεροπενικούς, χαρακτηρίζεται από διάχυτη προσβολή των προσβεβλημένων μυών και χαρακτηρίζεται κλινικά από ευαισθησία της περιοχής.

Εν κατακλείδι την *Candida* θα την αναζητήσουμε μετά μανίας στον ανοσοκατεσταλμένο που κάνει πυρετό και δεν έχουμε προφανή διάγνωση ή στους ασθενείς με τους προδιαθεσικούς παράγοντες που προαναφέρθηκαν. Πολλές φορές θα τη θεραπεύσουμε και χωρίς να αποδείξουμε την ύπαρξή της. Αντίθετα στην πλειοψηφία των ασθενών της Εσωτερικής Παθολογίας που δεν εμπίπτουν στις κατηγορίες αυτές θα την αγνοήσουμε ακόμα και εάν έχουμε θετικές καλλιέργειες (εξαιρούνται οι αιμοκαλλιέργειες) ή θα προσβούμε σε απλά μέτρα (π.χ. αφαίρεση Foley).

Λοιμώξεις από Ασπέργιλλο

Οι διηθητικές λοιμώξεις από Ασπέργιλλο αυξήθηκαν δραματικά τα τελευταία χρόνια στα πλαίσια της αύξησης του αριθμού των ανοσοκατεσταλμένων. Το γεγονός ότι είναι λοιμώξεις με υψηλή θνητότητα ακόμα και σε έγκαιρη διάγνωση και έναρξη θεραπείας, ώθησε την επιστημονική κοινότητα σε έρευνα νέων αντιμυκητιασικών, νέων μεθόδων διάγνωσης και στρατηγικές πρόληψης. Παρά την πρόοδο σε αυτά τα πεδία θεμελιώδη ρόλο στην έκβαση του ασθενούς με διηθητική ασπεργίλλωση παίζει ο βαθμός έκπτωσης του ανοσολογικού του συστήματος και η δυνατότητα παρέμβασης σε αυτό (ουδετεροπενία, ανοσοκατασταλτικά κλπ). Οι μύκητες του γένους έχουν χαρακτηριστική μορφολογία στη μικροσκοπηση αλλά και κατά την ανάπτυξή τους στις καλλιέργειες (molds). Είναι ευρύτατα διαδεδομένοι στη φύση (νερό, αέρα, τροφές) και έχουν περιγραφεί πάνω από 180 είδη. Καθημερινά όλοι ερχόμαστε σε επαφή με τον μικροοργανισμό (π.χ εισπνέοντας κονίδια). Ο ανοσοεπαρκής σπανιότατα θα νοσήσει (ακεραιότητα φραγμών, επαρκής φυσική και κυτταρική ανοσία) σε αντίθεση με τους μεταμοσχευμένους οργάνων (ιδιαίτερα πνευμόνων) και μυελού, τους ουδετεροπενικούς μετά ΧΜΘ, τους υπό κορτικοειδή και άλλα ανοσοκατασταλτικά, CGD, κλπ. Γίνεται προσπάθεια προστασίας από περιβαλλοντική έκθεση ιδιαίτερα σε μεταμοσχεύσεις μυελού με νοσηλεία σε θαλάμους θετικής πίεσης αλλά πρέπει να γνωρίζουμε ότι Ασπεργίλλωση μπορεί να είναι αποτέλεσμα ενδογενούς αναζωπύρωσης από προηγούμενη λοίμωξη ή αποικισμό. Τα κονίδια μετατρέπονται σε υφές και διηθούν τα αγγεία προκαλώντας έμφρακτα και τελικά γενίκευση της νόσου. Το συνηθέστερα παθογόνο είδος θεωρείται ο *Aspergillus fumigatus* (μέχρι και 90% των διηθητικών λοιμώξεων) και λιγότερο συχνά οι *A. terreus*, *A. niger*, *A. flavus*. Και άλλα είδη όμως θεωρούμενα λιγότερο ή μη παθογόνα αναδεικνύονται με την πάροδο του χρόνου σαν τέτοια εφ' όσον υπόκεινται κατάλληλη κλινική κατάσταση και ξενιστής.

Κλινικά σύνδρομα

Εκτός από τις επιπολής και τα ασπεργιλλώματα ("μπάλες" από μύκητες σε προϋπάρχουσες από άλλη νόσο κοιλότητα) στο φάσμα των μη διηθητικών ασπεργιλλώσεων περιλαμβάνεται και η αλλεργική βροχοπνευμονική ασπεργίλλωση (ABPA) που είναι μια αλλεργική αντίδραση σε αντιγόνα του μικροοργανισμού μετά την είσοδο των κονιδίων στους βρόγχους (1-2% των ασθενών με βρογχικό άσθμα, 7% αυτών με κυστική ίνωση). Τα διηθητικά σύνδρομα

αναφέρονται στις λοιμώξεις του πνεύμονα και στην αιματογενή διασπορά του με προσβολή ενός ή περισσότερων οργάνων. Δηλαδή αντίθετα από την *Candida* όπου η προσβολή του πνεύμονα είναι συνέπεια της μυκηταιμίας, εδώ ο πνεύμονας προσβάλλεται πρωτογενώς και τα αγγεία του αποτελούν την πύλη εισόδου του μύκητα στην κυκλοφορία.

Διηθητική ασπεργίλλωση του πνεύμονα: Η διηθητική ασπεργίλλωση του πνεύμονα (ΔΑΠ) χαρακτηρίζεται από μη ειδικά κλινικά (πυρετός, βήχας, δύσπνοια, θωρακικό άλγος, αιμόπτυση) και απεικονιστικά ευρήματα (διάχυτα πνευμονικά διηθήματα στην εκτεταμένη νόσο, τριγωνικές σκιάσεις με τη βάση προς τον υπεζωκότα, βλάβες με κοιλότητα, υπεζωκοτικές συλλογές). Στην αξονική τομογραφία, βλάβες που έχουν μια σχετική ειδικότητα είναι τα λεγόμενα σημεία "halo" (πρώιμο) και "crescent" (απώτερο). Σημειώνουμε ότι την ένταση τόσο των κλινικών όσο και των απεικονιστικών ευρημάτων μπορεί να τα αμβλύνει τόσο η αδυναμία του ασθενούς για φυσιολογική φλεγμονώδη απόκριση όσο και η αγωγή που λαμβάνει. Ένα πρόσφατο επιδημιολογικό δεδομένο (που ανατρέπει την παραδοχή ότι κύριος προδιαθεσικός παράγοντας για την οντότητα αυτή είναι βαριά ουδετεροπενία 10-12 ημερών) συνίσταται στο ότι τα 2/3 ασθενών με μεταμόσχευση μυελού που ανέπτυξαν ΔΑΠ, δεν ήταν ουδετεροπενικοί κατά τη διάγνωση. Αυτό τονίζει τη σημασία της έντονης ανοσοκαταστολής (μεγάλες δόσεις κορτικοειδών κλπ.) σαν προδιαθεσικού παράγοντος για την εκδήλωση της ΔΑΠ και παράλληλα υπενθυμίζει στον κλινικό ότι στην κατηγορία αυτών των ασθενών ακόμη και χωρίς ουδετεροπενία πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση. Σε ασθενείς με ιδιαίτερα βαριά ανοσοκαταστολή παρά τη χορήγηση ενδεδειγμένης αγωγής η νόσος γενικεύεται στα περισσότερα όργανα με θνητότητα περί το 90%. Δύο ξεχωριστές οντότητες που αφορούν το αναπνευστικό και χρήζουν ξεχωριστής αναφοράς είναι η τραχειοβρογχίτιδα και η παραρρινοκολπίτιδα από *Ασπέργιλλο*. Η πρώτη, συχνότερη σε μεταμοσχεύσεις πνεύμονα και σε ασθενείς με AIDS, χαρακτηρίζεται από ψευδομεμβράνες και εξελκώσεις του τραχειοβρογχικού δένδρου, μη ειδική συμπτωματολογία από το αναπνευστικό και αρνητική ακτινογραφία θώρακος. Οι βλάβες μπορεί να προκαλέσουν απόφραξη των αεραγωγών με εκπνευστικό ή και εισπνευστικό συριγμό. Η παραρρινοκολπίτιδα μπορεί να συνοδεύει ΔΑΠ, και οι κλινικές της εκδηλώσεις είναι μη ειδικές. Εξέλκωση στη μύτη με εσχάρα ή αναισθησία της περιοχής είναι στοιχείο ιδιαίτερα ενισχυτικό της ασπεργίλλωσης. Καθώς η ανεύρε-

ση του μικροοργανισμού στις καλλιέργειες τοπικά δεν είναι αποδεικτική της νόσου, οι συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών που προαναφέραμε πρέπει ταχέως να υποβάλλονται σε ενδοσκόπηση και βιοψία. Η εξέλιξη αφορά σε επέκταση προς τις γειτονικές ανατομικές περιοχές (οφθαλμικός κόγχος, εγκέφαλος), με θνητότητα πολύ υψηλή.

Εγκεφαλική ασπεργίλλωση: Η εγκεφαλική ασπεργίλλωση, έχει τη χειρότερη πρόγνωση με θνητότητα πάνω από 90%. Κλινικά εκδηλώνεται με εστιακή σημειολογία, διαταραχές επιπέδου συνειδήσεως και πονοκέφαλο. Η αξονική δείχνει εικόνα αποστήματος (μη ειδική). Η διάγνωση τίθεται με βιοψία αλλά στα πλαίσια γενικευμένης ασπεργίλλωσης, εγκεφαλικές βλάβες με τα χαρακτηριστικά αυτά προφανώς είναι της ίδιας αιτιολογίας.

Ασπεργίλλωση άλλων οργάνων: Το δέρμα μπορεί να προσβληθεί είτε στα πλαίσια γενικευμένης νόσου ή να οφείλεται σε τοπικό αίτιο (π.χ στην περιοχή εισόδου φλεβικού καθετήρος). Χαρακτηριστική είναι η κεντρική νέκρωση ερυθριματώδους περιοχής. Η βιοψία θέτει τη διάγνωση. Οστεομυελίτιδα μπορεί να είναι αποτέλεσμα αιματογενούς διασποράς (συνήθως οσφυϊκοί σπόνδυλοι) ή επέκτασης από παρακείμενη εστία (π.χ. εμπύημα). Βιοψία με βελόνα υπό αξονικό θέτει τη διάγνωση. Αναφέρεται ακόμα προσβολή των νεφρών, περικαρδίτις (είτε αιματογενής είτε από επέκταση ΔΑΠ), ενδοκαρδίτιδα (αρνητικές αιμοκαλλιέργειες), οισοφαγίτις, κλπ.

Λίγα λόγια για τη διαγνωστική προσπέλαση: Η οριστική διάγνωση διηθητικής ασπεργίλλωσης απαιτεί είτε ιστολογική απόδειξη (βιοψία) ή καλλιέργεια φυσιολογικά στείρου ιστού ή υγρού (π.χ ENY). Να σημειώσουμε ότι οι αιμοκαλλιέργειες είναι σπανίως θετικές, αλλά και η θετική καλλιέργεια μπορεί να είναι επιμόλυνση. Θετικές καλλιέργειες από BAL σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με πνευμονικές διηθήσεις θέτουν τη διάγνωση της πιθανής ασπεργίλλωσης. Ασπέργιλλος σε πτύελα ασθενούς χαμηλού κινδύνου και χωρίς κλινικό σύνδρομο αποτελεί πιθανότατα αποικισμό. Τα "ειδικά" ακτινολογικά σημεία που προαναφέρθηκαν μπορεί να οφείλονται και σε άλλους ευκαιριακούς μικροοργανισμούς (π.χ. Νοκάρδια). Ο προσδιορισμός του αντιγόνου του Ασπέργιλλου στον ορό αλλά και σε άλλα βιολογικά υγρά φαίνεται ότι προσφέρει σημαντικά στη διάγνωση των διηθητικών ασπεργίλλωσεων.

Όπως προαναφέρθηκε η πρόγνωση των διηθητικών ασπεργίλλωσεων είναι φτωχή. Γι αυτό πέραν των προφυλάξεων έκθεσης των υψηλού ρίσκου ασθενών

δοκιμάζονται στρατηγικές προφυλακτικής χορήγησης αντιμυκητιασικών που περιλαμβάνουν στο φάσμα τους τον Ασπέργιλλο.

Λοιμώξεις από μύκητες της τάξης *Mucorales* (*Mucormycosis*)

Οι συνηθέστεροι μικροοργανισμοί που προκαλούν λοιμώξεις σ' αυτή την κατηγορία είναι είδη *Rhizopus*, *Rhizomucor* και *Cunninghamella*. Οι μικροοργανισμοί αυτοί, πανταχού παρόντες στο φυσικό περιβάλλον, δεν είναι συχνή αιτία νόσου. Χαρακτηριστικά διηθούν τα αγγεία με συνέπεια οι βλάβες που προκαλούν να χαρακτηρίζονται από νέκρωση. Συυπάρχει σχεδόν πάντοτε υποκείμενη νόσος, όπως Σ.Δ, μεταμόσχευση, αιματολογική κακοήθεια, κακή θρέψη, ουραιμία, μακρά χρήση δεφεροξαμίνης.

Τα κλινικά σύνδρομα που προκαλούν έχουν να κάνουν κυρίως με προσβολή της μύτης και των παραρρινίων κόλπων, του πνεύμονα και του γαστρεντερικού σωλήνα. Στην πρώτη περίπτωση μπορεί εικόνα παραρρινοκολπίτιδας να επιπλακεί ταχέως από την προσβολή των γύρω ιστών από τη διηθητική αυτή μυκητίαση. Προσβολή του οφθαλμικού κόγχου με διπλωπία ή και τύφλωση, νέκρωση της σκληράς υπερώας και του βλεννογόνου της μύτης, διήθηση του μετωπιαίου λοβού και κόμα, θρόμβωση του σπραγώδους κόλπου. Στην πνευμονική προσβολή η εικόνα είναι αυτή της βαριάς νεκρωτικής πνευμονίας. Αιματογενής διασπορά στον εγκέφαλο αλλά και σε άλλα όργανα είναι συχνή. Η φυσική πορεία και των δύο οντοτήτων χωρίς θεραπεία είναι θάνατος σε ημέρες ή εβδομάδες. Στο έντερο προκαλεί έλκη που μπορεί να διατρηθούν. Η αντιμετώπιση των οντοτήτων αυτών προϋποθέτει κατ' αρχήν ταχεία διάγνωση. Η βιοψία για ιστολογική εξέταση και καλλιέργεια των ιστών είναι απαραίτητη. Η απεικόνιση (με CT ή MRI), βοηθά στον προσδιορισμό της έκτασης της διήθησης και των οργάνων που θίγονται. ώστε να προσδιορισθεί και η έκταση της χειρουργικής απομάκρυνσης των νεκρωμένων ιστών στην περίπτωση της παραρρινοκολπίτιδας. Ρύθμιση του σακχάρου και μετριασμός της φαρμακευτικής ανοσοκαταστολής στο βαθμό που είναι δυνατόν φαίνεται ότι βοηθά. Η αμφοτερικίνη χορηγείται στη μεγαλύτερη επιτρεπόμενη δόση. Με τους κατάλληλους και έγκαιρους χειρισμούς ίαση επιτυγχάνεται στις μισές περίπου περιπτώσεις προσβολής ρινός και παραρρινίων.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Edwards J: Candida species. In Principles and Practice

- of Infectious Diseases, G Mandel, J Bennet, R Dolin, eds, Elsevier, 2005
2. Patterson T: Aspergillus species. In Principles and Practice of Infectious Diseases, G Mandel, J Bennet, R Dolin, eds, Elsevier, 2005
 3. Sugar A: Agents of Mucormycosis and related species. In Principles and Practice of Infectious Diseases, G Mandel, J Bennet, R Dolin, eds, Elsevier, 2005
 4. Pappas P, Rex J, Sobel J et al. Guidelines for Treatment of Candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38:161-189
 5. Klasterski J. Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia—more rational and less empirical? N Engl J Med. 2004; 351:1445-1447
 6. Marr KA, Patterson T, Denning D. Aspergillosis. Pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. Infect Dis Clin North Am. 2002; 16:875-894,
 7. Hughes W, Armstrong D, Bodey G et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. Clin Infect Dis 2002; 34:730-751
 8. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immuno-compromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis. 2002; 34:7-14.

Μικροβιολογική – ορολογική διάγνωση

Ε.Δ. Πλατσούκα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι συστηματικές μυκητιάσεις είναι λοιμώξεις που συνήθως προέρχονται από τους πνεύμονες, αλλά μπορούν να εξαπλωθούν σε πολλά άλλα όργανα. Συχνά είναι αποτέλεσμα εισπνοής σπόρων μυκήτων που αναπτύσσονται στο χώμα ή κατά την αποσύνθεση οργανικών ουσιών ή ως παθογόνα στα φυτά. Οι μύκητες που προκαλούν συστηματικές μυκητιάσεις μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο ομάδες: στους αληθώς παθογόνους και στους ευκαιριακά παθογόνους. Η πρώτη ομάδα περιλαμβάνει μικρό αριθμό μυκήτων όπως το *Histoplasma capsulatum* και ο *Coccidioides immitis* που μπορούν να εισβάλλουν και να αναπτυχθούν στους ιστούς ενός φυσιολογικού ατόμου χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες. Συχνά αυτοί οι μικροοργανισμοί εμφανίζουν ιδιαίτερα μορφολογικά χαρακτηριστικά που φαίνεται να συμβάλλουν στην επιβίωσή τους εντός του ξενιστή. Η δεύτερη ομάδα, οι ευκαιριακά παθογόνοι, εμφανίζουν μικρότερη λοιμογόνο δύναμη και μικρότερη προσαρμογή, όπως ο *Aspergillus fumigatus* και εισβάλλουν στους ιστούς ανοσοκατασταλμένων ξενιστών.

Σε πολλές περιπτώσεις, οι λοιμώξεις με αληθώς παθογόνους μύκητες είναι ασυμπτωματικές ή ήπιες και βραχείας διάρκειας. Συμβαίνουν σε γεωγραφικές περιοχές όπου οι αιτιολογικοί παράγοντες ανευρίσκονται στη φύση και η μόλυνση του ανθρώπου γίνεται με εισπνοή σπόρων που έχουν απελευθερωθεί στο περιβάλλον. Τα άτομα που αναρρώνουν απ'αυτές τις λοιμώξεις αποκτούν σημαντική και μεγάλη διάρκεια ανοσία, ενώ οι λίγοι ασθενείς με χρόνια νόσο συνήθως έχουν σοβαρή υποκείμενη ασθένεια.

Οι αληθώς παθογόνοι μύκητες μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές λοιμώξεις σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Ενδεικτικά αναφέρεται, ότι η ιστοπλάσμωση και η κοκκιδιοϊδομύκωση έχουν αναγνωρισθεί ως AIDS ασθένειες διότι έχουν περιγραφεί σε σημαντικό αριθμό ατόμων με HIV λοίμωξη στη Βό-

ρειο και Νότιο Αμερική. Στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, οι λοιμώξεις με αληθώς παθογόνους μύκητες είναι συχνά απειλητικές για την ζωή τους, δεν ανταποκρίνονται στην αντιμυκητιασική θεραπεία ή μπορεί να υποτροπιάσουν κατά την διακοπή της θεραπείας.

Οι ευκαιριακές μυκητιάσεις προσβάλλουν άτομα που είναι ανοσοκατασταλμένα λόγω υποκείμενης νόσου ή θεραπείας. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν αποκτάται ανοσία και αναμόλυνση ή επανανεργοποίηση του μύκητα μπορεί να συμβεί όταν η άμυνα του ξενιστή ξανά μειωθεί. Σε αντίθεση με την περιορισμένη γεωγραφική κατανομή των περισσότερων αληθώς παθογόνων μυκήτων, πολλοί ευκαιριακά παθογόνοι μύκητες έχουν παγκόσμια κατανομή και απαντούν στο περιβάλλον (στο χώμα, σε οργανικές ουσίες σε αποσύνθεση, ή στον αέρα). Παρά το γεγονός ότι νέα είδη μυκήτων αναγνωρίζονται ως αίτια νόσου στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, τέσσερις συστηματικές μυκητιάσεις ενοχοποιούνται για τις περισσότερες λοιμώξεις: η καντιντίαση, η ασπεργίλλωση, η κρυπτοκόκκωση και η μουκορμύκωση. Αυτές οι μυκητιάσεις εμφανίζουν υψηλά ποσοστά θνητότητας και εκτιμάται ότι η πραγματική συχνότητα εμφάνισής τους είναι διαφορετική γιατί πολλές περιπτώσεις παραμένουν αδιάγνωστες.

Στον Πίνακα 1 αναφέρονται οι μύκητες που μπορούν να προκαλέσουν διεισδυτικές λοιμώξεις στον άνθρωπο.

Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των διεισδυτικών μυκητιασικών λοιμώξεων είναι ουσιώδους σημασίας για την μείωση της θνητότητας των ανοσοκατασταλμένων ασθενών. Οι εργαστηριακές μέθοδοι της διάγνωσης των μυκητιασικών λοιμώξεων βασίζονται κυρίως στην μικροσκοπική αναζήτηση μορφολογικών χαρακτήρων του μύκητα στο κλινικό δείγμα, στην απομόνωση του μύκητα στην καλλιέργεια και στον προσδιορισμό της ορολογικής απάντησης του ξενιστή στον μύκητα.

Νέες προσεγγίσεις στην διάγνωση της διεισδυτικής μυκητιασικής λοίμωξης περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό των συστατικών ή μεταβολιτών του κυτταρι-

Πίνακας 1. Μύκητες που προκαλούν διεισδυτική λοίμωξη στον άνθρωπο

Μύκητες	Είδη μυκήτων ιατρικής σημασίας
Histoplasma	<i>H. capsulatum</i>
Coccidioides	<i>C. immitis</i>
Blastomyces	<i>B. dermatitidis</i>
Candida	<i>C. albicans</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. lusitanae</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i>
Cryptococcus	<i>C. neoformans</i>
Aspergillus	<i>A. fumigatus</i> , <i>A. flavus</i> , <i>A. niger</i> , <i>A. terreus</i> , <i>A. nidulans</i>
Mucorales	<i>Rhizopus oryzae</i> , <i>R. arrhizus</i> , <i>R. rhizopodiformis</i> , <i>Rhizomucor pusillus</i> , <i>Absidia oryzae</i> , <i>A. corymbifera</i> , <i>A. ramosa</i> , <i>Mucor circinelloides</i>
Fusarium	<i>F. solani</i> , <i>F. oxysporum</i> , <i>F. moniliforme</i> , <i>F. dimerum</i> , <i>F. chlamydosporum</i> , <i>F. anthophilum</i>
Penicillium	<i>Penicillium marneffeii</i>
Sporothrix	<i>S. schenckii</i>
Trichosporon	<i>T. beigeli</i> , <i>T. capitatum</i>
Geotrichum	<i>G. candidum</i>
Rhodotorula	<i>R. rubra</i>
Phaeohyphomycetes	<i>Scedosporium apiospermum</i> , <i>Bipolaris</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Scedosporium prolificans</i>

τροποποιημένο (6)

κού τοιχώματος του μύκητα και τον προσδιορισμό της γενωμικής αλληλουχίας του μύκητα στο κλινικό δείγμα.

ΕΠΙΛΟΓΗ- ΣΥΛΛΟΓΗ-ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Η επιτυχής εργαστηριακή διάγνωση της μυκητιασικής λοίμωξης βασίζεται σε μεγάλο ποσοστό στη συλλογή του κατάλληλου κλινικού δείγματος για εξέταση. Ακόμη εξαρτάται από την επιλογή των κατάλληλων μικροβιολογικών εξετάσεων που διαφέρουν από μυκητίαση σε μυκητίαση και σχετίζονται από την θέση της λοίμωξης και τα εμφανιζόμενα συμπτώματα και κλινικά σημεία. Σ΄όλες τις περιπτώσεις η στενή συνεργασία του κλινικού γιατρού με το εργαστήριο είναι ιδιαίτερα σημαντική. Το δείγμα πρέπει να συλλέγεται υπό άσηπτες συνθήκες, να συγκεντρώνεται σε αποστειρωμένο δοχείο, να φέρει ευκρινώς ετικέτα με το είδος του δείγματος, τα στοιχεία του ασθενούς, την κλινική και την ημερομηνία της λήψης, να συνοδεύεται από παραπεμπτικό με κλινικές πληροφορίες και να αποστέλλεται άμεσα στο εργαστήριο για επεξεργασία. Τα δείγματα για την εργαστηριακή διάγνωση των συστηματικών μυκητιάσεων περιλαμβάνουν: πτύελα, βρογχικές εκκρίσεις, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα –bronchoalveolar lavage (BAL) – πλευριτικό υγρό, υλικό βιοψίας πνεύμονα, πύο, ιστούς, οφθαλμικό υλικό, ούρα, μυελό των οστών, ENY, αρθρικό υγρό, περιτοναϊκό υγρό, άλλα βιολογικά υγρά και αίμα. Η απομόνωση μυκήτων από το αίμα εξαρτάται από έναν αριθμό παραγόντων όπως από την

ποσότητα του αίματος στο μπουκάλι της αιμοκαλλιέργειας, τον αριθμό των αιμοκαλλιιεργειών και την μέθοδο της επεξεργασίας. Εκτός αν χρησιμοποιηθούν ειδικές τεχνικές ή υλικά, ο κλινικός γιατρός δεν θα πρέπει, συνήθως, να αναμένει από τις καλλιέργειες αίματος που πάρθηκαν για την απομόνωση βακτηρίων, την ανίχνευση μυκήτων άλλων από είδη *Candida*, κρυπτόκοκκου ή είδη *Trichosporon* ή *Fusarium*. Η μέθοδος λύσης του αίματος –φυγοκέντρησης (Isolator) αποτελεί την πλέον αξιόπιστη μέθοδο για την απομόνωση μυκήτων, συμπεριλαμβανομένων του *Cryptococcus neoformans*, των διμορφων μυκήτων και των υφομυκήτων. Η μεταφορά των δειγμάτων ή των καλλιιεργειών μυκήτων συνιστάται να γίνεται σε πλαστικά σακουλάκια κλεισμένα ασφαλώς για την αποφυγή τυχόν διασποράς των στο περιβάλλον. Το στοιχείο του αποστολέα θα πρέπει να αναγράφονται ευκρινώς στην εξωτερική επιφάνεια της συσκευασίας ώστε να είναι δυνατή η επικοινωνία όταν κριθεί αναγκαία.

Τα δείγματα για αναζήτηση μυκήτων πρέπει να τοποθετούνται στο εργαστήριο, σε θάλαμο νηματικής ροής τάξης III ή θάλαμο βιολογικής ασφάλειας III, όπου να γίνεται ο χειρισμός και η επεξεργασία τους, ώστε να αποφεύγεται η αερογενής διασπορά των σπόρων τους στο χώρο του εργαστηρίου.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

1) Άμεση μικροσκοπική εξέταση

Η άμεση μικροσκοπική εξέταση του κλινικού δείγματος είναι μία από τις απλούστερες διαδικασίες που βοηθούν στην εργαστηριακή διάγνωση της μυκητιασι-

κής λοίμωξης. Διάφορες απλές ή εξειδικευμένες τεχνικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν όπως: η εξέταση νωπών παρασκευασμάτων σε διάλυμα KOH 10-30%, η μικροσκοπική εξέταση του δείγματος μετά από Gram, ή Giemsa χρώση και η εξέταση τμήματος της αποικίας του μύκητα σε αντικειμενοφόρο πλάκα με σταγόνα lactophenol cotton blue. Με την άμεση μικροσκοπική εξέταση ανιχνεύουμε τους μορφολογικούς χαρακτήρες του μύκητα, όπως το μέγεθος και το εύρος των υφών, εάν είναι υαλοειδείς ή έγχρωμες, εάν φέρουν εγκάρσια διαφραγμάτια, εάν υπάρχουν διακλαδώσεις που σχηματίζουν μυκήλιο και εάν υπάρχουν μεμονωμένα ή κατά σωρούς βλαστοκονίδια. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η άμεση μικροσκοπική εξέταση υγρών ή άλλου κλινικού δείγματος μπορεί να θέσει την διάγνωση συστηματικής μυκητίασης, όπως η ανίχνευση με σινική μελάνη στο ENY ελυτροφόρων κυττάρων του *Cryptococcus neoformans* ή σε παρασκευάσματα περιφερικού αίματος κυττάρων του *Histoplasma capsulatum*. Περισσότερο συχνά όμως η μικροσκοπική εξέταση μόνο μια πιθανή διάγνωση της εν τω βάθει μυκητίασης μπορεί να δώσει, που χρειάζεται επιβεβαίωση. Ακόμη η άμεση μικροσκοπική εξέταση του δείγματος μπορεί να βοηθήσει στον διαχωρισμό εάν ένας μύκητας που αναπτύχθηκε στην καλλιέργεια είναι επιμόλυνση ή παθογόνος και να καθοδηγήσει το εργαστήριο στην επιλογή των πλέον κατάλληλων καλλιεργητικών συνθηκών για την ανάπτυξη των μυκήτων που παρατηρήθηκαν στο δείγμα.

2) Ιστοπαθολογική εξέταση

Υπάρχουν διάφορες ειδικές χρώσεις για την αναζήτηση των στοιχείων του μύκητα σε ιστολογικά παρασκευάσματα όπως η periodic acid –Schiff (PAS) και η methenamine -silver (Grocott ή Gomori), οι οποίες προσδίδουν στο τοίχωμα των μυκηλιακών μυκήτων κόκκινο και μαύρο χρώμα αντίστοιχα. Όμως, επειδή σπάνια επιτρέπουν την ταυτοποίηση του γένους του μύκητα στον ιστό, διότι π.χ. κύτταρα *H.capsulatum* και *Blastomyces dermatitidis* μπορεί να εμφανίζονται παρόμοια, έχουν αναπτυχθεί και άλλες μέθοδοι συμπεριλαμβανομένου του *in situ* υβριδισμού. Επίσης χρησιμοποιούνται φθορίζουσες χρωστικές όπως η Calcofluor white.

3) Καλλιέργεια

Η καλλιέργεια αποτελεί την κύρια εργαστηριακή μέθοδο για την διάγνωση των συστηματικών μυκητιάσεων, διότι παρέχει την δυνατότητα ταυτοποίησης του μύκητα σε επίπεδο γένους και είδους. Η ανά-

πτυξη των μυκήτων στην καλλιέργεια επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες που αφορούν την επιλογή των κατάλληλων θρεπτικών υλικών, τις συνθήκες επώασης των καλλιεργειών και την προσθήκη ουσιών που παρεμποδίζουν ή ελαχιστοποιούν την ανάπτυξη των βακτηρίων και την ανάπτυξη σαπροφυτικών μυκήτων. Στα συνήθη θρεπτικά υλικά για την απομόνωση των μυκήτων ανήκει το Sabouraud dextrose agar με 2% ή 4% dextrose, αλλά για τους συστηματικούς μύκητες χρησιμοποιούνται εμπλουτισμένα θρεπτικά υλικά, εκλεκτικά και διαφοροποιητικά, όπως το Brain heart infusion agar με αίμα, το Inhibitory mould agar, το Potato flake agar, το Yeast extract phosphate agar with ammonia, το Czapek Dox, το Niger Seed agar, το Canavanine glycine bromothymol blue και το Blood –glucose-cysteine agar.

Η βέλτιστη θερμοκρασία ανάπτυξης για τους περισσότερους παθογόνους μύκητες είναι περί τους 30°C. Οι ζυμομύκητες αναπτύσσονται καλύτερα στους 35-37 °C. Οι ζυμομύκητες και οι σαπροφυτικοί μύκητες χρειάζονται 1-3 ημέρες για να αναπτυχθούν. Υλικό από δείγματα που έχουν αναφερθεί στην επιλογή κλινικού δείγματος, θα πρέπει να επωάζεται σε δύο θερμοκρασίες, 25-30 °C και 37 °C διότι παθογόνοι μύκητες, όπως οι *H. capsulatum*, *B.dermatitidis* και *Sporothrix schenckii* είναι δίμορφοι μύκητες. Στους 25-30 °C οι δίμορφοι μύκητες αναπτύσσουν την μυκηλιακή τους μορφή με μορφολογία υφομύκητα σε γλυκόζη πεπτόνη άγαρ, αλλά σε υψηλότερες θερμοκρασίες σε εμπλουτισμένο Brain heart infusion agar αναπτύσσονται με μορφολογία βλαστομύκητα. Μερικοί παθογόνοι μύκητες αναπτύσσονται αργά στις καλλιέργειες και τα τρυβλία πρέπει να επωάζονται για 2 εβδομάδες και σε μερικές περιπτώσεις 4-6 εβδομάδες. Οι καλλιέργειες θα πρέπει να ελέγχονται κατά τακτά χρονικά διαστήματα (τουλάχιστον τρεις φορές εβδομαδιαίως) για την διαπίστωση τυχόν επιμολύνσεων από σαπροφυτικούς μύκητες που αναπτύσσονται γρήγορα και καλύπτουν τον αργά αναπτυσσόμενο παθογόνο μύκητα και να γίνονται οι κατάλληλες ανακαλλιέργειες, ιδιαίτερα από εμπλουτισμένα αιματούχα υλικά στα οποία οι μύκητες συχνά αποτυγχάνουν να βλαστήσουν.

Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι η ανάπτυξη ενός μύκητα στην καλλιέργεια, δεν συνεπάγεται τον ρόλο του ως παθογόνο, εκτός εάν ο μύκητας ταυτοποιηθεί ως σαφώς παθογόνος, όπως ο δίμορφος μύκητας *H. capsulatum*. Στις περιπτώσεις απομόνωσης ευκαιριακά παθογόνου μύκητα, όπως *Aspergillus fumigatus* και *Candida albicans*, τα αποτελέσματα της καλλιέργειας θα πρέπει να συγκρίνονται με τα της μικροσκοπικής εξέτασης. Απομόνωση ευκαιριακά

παθογόνων μυκήτων από στείρες περιοχές, όπως αίμα ή ENY, αποτελεί αξιόπιστο στοιχείο σημαντικής λοίμωξης, αλλά η απομόνωσή τους από υλικό όπως πύο, πτύελα ή ούρα χρειάζεται να ερμηνευτεί με προσοχή. Πολλοί ασυμπτωματικοί υφομύκητες έχουν αναφερθεί ως σποραδικά αίτια θανατηφόρου συστηματικής λοίμωξης σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Κανένας μύκητας δεν πρέπει να θεωρείται επιμόλυνση χωρίς προσεκτική εξέταση της κλινικής εικόνας του ασθενούς, της θέσης της λοίμωξης, του τρόπου συλλογής του δείγματος, της ποσότητας του δείγματος και της πιθανότητας επιμόλυνσης.

Αν και η καλλιέργεια αποτελεί την κύρια εργαστηριακή διάγνωση των μυκητιασικών λοιμώξεων, υπάρχουν περιπτώσεις όπου ο μύκητας δεν αναπτύσσεται στα θρεπτικά υλικά καλλιέργειας. Η μη ανάπτυξη του μύκητα, είναι δυνατόν να οφείλεται στην μη ορθή επιλογή του δείγματος, στην καθυστερημένη μεταφορά του δείγματος στο εργαστήριο, στη μικρή βιωσιμότητά του λόγω πρόσφατης αντιμυκητιασικής θεραπείας, στην ακατάλληλη επιλογή του θρεπτικού υλικού ή στον ανεπαρκή χρόνο επώασης. Είναι σημαντικό ο κλινικός γιατρός να πληροφορεί το εργαστήριο εάν μία συγκεκριμένη μυκητιασική λοίμωξη είναι ύποπτη και να παρέχει επαρκείς κλινικές πληροφορίες που να βοηθούν στην πλέον κατάλληλη επιλογή των παραγόντων καλλιέργειας.

Την απομόνωση του μύκητα στην καλλιέργεια ακολουθεί η λεπτομερειακή μελέτη της μικροσκοπικής και μικροσκοπικής μορφολογίας του για την ταυτοποίησή του σε επίπεδο γένους και είδους.

Η μελέτη για την ταυτοποίηση των μυκηλιακών μυκήτων περιλαμβάνει:

- 1) τα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά της αποικίας, όπως το χρώμα της πρόσθιας και οπίσθιας επιφάνειας, η διάχυση της χρωστικής στο θρεπτικό υλικό, η επιφάνεια και η δομή της αποικίας (επίπεδη, χνοώδης κ.α.) και ο χρόνος ανάπτυξης (π.χ. 3-4 εβδομάδες για τους δίμορφους μύκητες).
- 2) τα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά της αποικίας, όπως η παρουσία μακροκονιδίων και μικροκονιδίων, το σχήμα, το χρώμα, η διάταξή τους, τα κωνιδιογόνα κύτταρα, η παρουσία υφών, η διάταξη, η μορφολογία τους.

Η μελέτη των μικροσκοπικών χαρακτηριστικών γίνεται με απλές ή εξειδικευμένες τεχνικές όπως: α) η τεχνική της αφαίρεσης και μικροσκοπικής εξέτασης τμήματος της αποικίας του μύκητα με προσθήκη lactophenol cotton blue.β) η τεχνική της προσκολλητικής ταινίας στην επιφάνεια του μύκητα που στη συνέχεια τοποθετείται σε αντικειμενοφόρο πλάκα και μικροσκοπείται. γ) η καλλιέργεια του μύκητα σε αντι-

κειμενοφόρο πλάκα που μικροσκοπείται με προσθήκη lactophenol cotton blue.

Η μελέτη για την ταυτοποίηση των ζυμομυκήτων (yeasts) περιλαμβάνει:

- 1) τα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά της αποικίας όπως χρώμα (άσπρο, κρεμώδες, ροζ κ.α.), υφή (λεία, βλεννώδης, ζυμώδης κ.α.). Καλλιέργεια σε ειδικό χρωμογόνο υλικό, Chromagar, παρέχει την δυνατότητα ταυτοποίησης των ειδών *Candida*, από το διαφορετικό χρώμα της αποικίας του ζυμομύκητα.
- 2) τα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά, όπως την παρουσία ψευδοϋφών, την διάταξη των βλαστοκονιδίων ή αρθροκονιδίων. Η δοκιμασία παραγωγής βλαστικού σωλήνα (Germ tube test) διαχωρίζει την *C.albicans*: Germ tube θετικό, από τα άλλα είδη *Candida*: Germ tube αρνητικό. Η καλλιέργεια σε Corn meal agar Tween 80 δίνει την δυνατότητα παραγωγής ψευδοϋφών και χλαμυδοκονιδίων (*C.albicans*, *C.dubliniensis*).
- 3) τις βιοχημικές αντιδράσεις με τις οποίες επιτυγχάνεται η τελική ταυτοποίηση των ζυμομυκήτων με την ζύμωση και την αφομοίωση των σακχάρων. Η ταυτοποίηση των βλαστομυκήτων, συνήθως, γίνεται με τα διαθέσιμα στο εμπόριο συστήματα: όπως το API 32C, Vitek 2 ID YST, το Mycotube.

Η ακριβής ταυτοποίηση των ζυμομυκήτων είναι χρήσιμη για την επιλογή της θεραπείας γιατί παρατηρείται διαφορετική ανταπόκριση στα αντιμυκητιασικά των διαφόρων ειδών *Candida*. Στις συστηματικές καντινταιμίες, ο έλεγχος ευαισθησίας στα αντιμυκητιασικά φάρμακα: αμφοτερικίνη Β, φλουκυτοσίνη, φλουконаζόλη, ιτρακοναζόλη και βορικοναζόλη γίνεται με προσδιορισμό της Ελάχιστης Ανασταλτικής Συγκέντρωσης Minimum Inhibitory Concentration (MIC).

ΟΡΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Με τις ορολογικές εξετάσεις διαπιστώνεται η αντισωματική ανταπόκριση του ατόμου στην λοίμωξη και η παρουσία αντιγόνων ή προϊόντων μεταβολισμού των μυκήτων. Οι ορολογικές εξετάσεις για την ανίχνευση αντισωμάτων γίνονται σε δείγματα ορού αίματος από μακρού χρόνου. Σε μερικές λοιμώξεις, όπως η ιστοπλάσμωση ή η κοκκιδιοειδομύκωση τα αποτελέσματα είναι αξιόπιστα σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς γιατί το διάστημα μεταξύ έκθεσης στο μύκητα και εμφάνισης συμπτωμάτων (2 -6 εβδομάδες) είναι συνήθως επαρκές για την ανάπτυξη αντισωμάτων. Η εξέταση αναζήτησης αντισωμάτων έναντι των μυκήτων είναι περισσότερο χρήσιμη όταν ευρεθεί υψηλός ή αυξανόμενος τίτλος αντισωμάτων κατά την εξέταση διαδοχικών δειγμάτων ορού. Η

αναζήτηση αντισωμάτων είναι πολύ λιγώτερο χρήσιμη στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς λόγω της μειωμένης ή της αδυναμίας παραγωγής αντισωμάτων.

Η εξέταση για την ανίχνευση κυκλοφορούντων αντιγόνων των μυκήτων είναι περισσότερο χρήσιμη ακόμη και σε πρώιμα στάδια της λοίμωξης, δεν εξαρτάται από την ανοσιακή κατάσταση του ατόμου και συνδέεται με τη λοίμωξη παρά με τον αποικισμό. Η αναζήτηση του αντιγόνου απαιτεί ευαίσθητες μεθόδους, λόγω των χαμηλών συγκεντρώσεων των κυκλοφορούντων αντιγόνων σε πολλούς πάσχοντες και εξέταση σε διαδοχικά δείγματα επί αρνητικού αποτελέσματος, ιδιαίτερα όταν ο ασθενής έχει κλινικά σημεία ή άλλα ευρήματα που συμφωνούν με την μυκητιασική λοίμωξη.

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι: 1) η ανοσοδιάχυση immunodiffusion (ID), απλή, ειδική, φθνή, περιορισμένης ευαισθησίας, 2) η σύνδεση συμπληρώματος, complement fixation (CF), πιο ευαίσθητη, πιο δύσκολη στην εκτέλεση και στην ερμηνεία από την προηγούμενη, αλλά αποτελεσματική στις συστηματικές μυκητιάσεις, όπως η ιστοπλάσμωση και η κοκκιδιοϊδομύκωση. 3) η συγκολλητινοαντίδραση σωματιδίων Latex, απλή αλλά περιορισμένης ευαισθησίας και οι πιο ευαίσθητες 4) η ανοσοενζυματική enzyme – linked immunosorbent assay (ELISA) και 5) η ραδιοανοσολογική radioimmunoassay (RIA).

Η αναζήτηση του πολυσακχαριδικού αντιγόνου γλυκουρονοξυλομαννάνης του ελύτρου του *Cryptococcus neoformans* με συγκολλητινοαντίδραση σωματιδίων Latex ή ανοσοενζυματική μέθοδο έχει ευρεία αποδοχή στη διάγνωση της κρυπτοκόκκωσης.

Η γαλακτομαννάνη, πολυσακχαρίτης του κυτταρικού τοιχώματος των ασπεργίλλων αναζητείται για την διάγνωση της διηθητικής ασπεργίλλωσης στον ορό του αίματος, ή στο BAL με την μέθοδο ELISA που δίνει νωρίτερα θετικά αποτελέσματα. Όμως η ύπαρξη ψευδώς αρνητικών (ασθενείς με χρόνια κοκκιωματώδη νόσο) και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, όπως σε χορήγηση πιπερακιλλίνης-ταζομπακτάμης, περιορίζει την κλινική της σημασία.

Η μαννάνη των ειδών *Candida*, ένα θερμοσταθερό συστατικό του κυτταρικού τους τοιχώματος αναζητείται για την διάγνωση της διηθητικής καντιντίασης σε διαδοχικά δείγματα με ανοσοενζυματική μέθοδο, με ευαισθησία και ειδικότητα που κυμαίνεται από 53-100 % και από 89-100 % αντίστοιχα.

Στα εργαστήρια αναφοράς διάγνωσης της ιστοπλάσμωσης έχει καθιερωθεί η RIA, που χρησιμοποιείται και για τη ρύθμιση της θεραπείας. Οι περιορισμοί στη χρήση της RIA οδήγησαν στην ανάπτυξη μιας μεθόδου

ELISA που χρησιμοποιεί ειδικό σύστημα ανίχνευσης, με τη χρησιμοποίηση μονοκλωνικού αντισώματος που αναγνωρίζει έναν, ειδικό του είδους, επίτοπο 69-70 kDa του αντιγόνου του *H. capsulatum*.

Τέλος η χρησιμοποίηση μεταβολικών προϊόντων των μυκήτων, ως δεικτών διάγνωσης, όπως η D-arabinitol στη διηθητική καντιντίαση, η mannitol στην ασπεργίλλωση ή κρυπτοκόκκωση, περιορίζεται από την έλλειψη πρακτικών μεθόδων για τη μέτρηση ελαχίστων ποσοτήτων των ουσιών αυτών στα σωματικά υγρά.

ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΩΝ

Η βιβλιογραφία αναφέρεται σε μη εμπορικές, μη προτυποποιημένες μεθόδους μοριακής διάγνωσης των διεισδυτικών μυκητιάσεων. Συχνότερη μέθοδος που βασίζεται στον πολλαπλασιασμό των νουκλεϊνικών οξέων είναι η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης Polymerase Chain Reaction (PCR). Η ανίχνευση του αποτελέσματος γίνεται με ηλεκτροφόρηση σε γέλη αгарόζης ή εφαρμόζοντας υβριδισμό που παρέχει μεγαλύτερη ευαισθησία. Έχουν εφαρμοσθεί η multiplex PCR και η nested PCR. Πρόσφατα έχει αρχίσει να χρησιμοποιείται η real –time PCR που παρουσιάζει τα πλεονεκτήματα μεγαλύτερης ταχύτητας λήψης των αποτελεσμάτων, μικρότερης πιθανότητας επιμόλυνσης και ποσοτικοποίησης του αποτελέσματος. Τα κλινικά δείγματα που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι κυρίως το περιφερικό αίμα και το BAL. Τα συμπεράσματα από τις μέχρι τώρα μελέτες έχουν δείξει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα της μεθοδολογίας για την μοριακή διάγνωση των διεισδυτικών μυκητιάσεων από *Candida* και *Aspergillus*, αλλά ανεπαρκή θετική προγνωστική αξία της εξέτασης.

Συνοπτικά οι διαγνωστικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την μικροβιολογική διάγνωση των μυκητιασικών λοιμώξεων αναφέρονται στον Πίνακα 2.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΙΣ ΑΠΟ ΔΙΜΟΡΦΟΥΣ ΜΥΚΗΤΕΣ

Βλαστομύκωση

Η βλαστομύκωση προκαλείται από τον δίμορφο μύκητα *Blastomyces dermatitidis* και εμφανίζει ποικίλη κλινική εικόνα από ασυμπτωματική πνευμονική λοίμωξη στα υγιή άτομα μέχρι την διάσπαρτη λοίμωξη με ευρύ φάσμα εκδηλώσεων από πνεύμονες, δέρμα, οστά, ουρογεννητικό σύστημα και υψηλή θνητότητα στα ανοσοκατασταλμένα άτομα. Η εισπνοή σπόρων *B. dermatitidis* είναι ο συνηθής τρόπος μετάδοσης της λοίμωξης στους ανθρώπους με χρόνο επώασης 4-6 εβδομάδες. Οι περισσότερες περιπτώσεις έχουν ανα-

Πίνακας 2: Αναζήτηση μυκητιασικών λοιμώξεων

Διαγνωστική τεχνική	Κύρια χαρακτηριστικά	Χρησιμότητα
Μικροσκοπική/ιστοπαθολογική εξέταση	Ταχεία. Βασίζεται στην ξεχωριστή εμφάνιση του μύκητα	Ταυτοποίηση των: <i>Cryptococcus</i> <i>Blastomyces</i> <i>Histoplasma</i> <i>Coccidioides</i>
Καλλιεργητικές μέθοδοι: Συμβατική καλλιέργεια	Φθινή	<i>Cryptococcus</i> <i>Aspergillus</i>
Αυτοματοποιημένες μέθοδοι καλλιέργειας αίματος	Ταχεία ανάπτυξη μύκητα Δαπανηρή	<i>Candida</i> –BSIs <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i>
Μη καλλιεργητικές μέθοδοι: Αντιγόνο	Ευαίσθητο & ειδικό	<i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> <i>Aspergillus galactomannan</i>
Αντισώματα	Μέτρια ευαισθησία και ειδικότητα	Ενδημικοί μύκητες
PCR	Ακόμη σε πειραματικό στάδιο	Δυνητική χρήση για <i>Candida</i> και <i>Aspergillus</i>

τροποποιημένο (6)

φερθεί από την Βόρειο Αμερική, αλλά η νόσος είναι επίσης ενδημική στην Αφρική και σε τμήματα της Κεντρικής και Νοτίου Αμερικής.

Η μικροσκοπική εξέταση νωπών παρασκευασμάτων πύου, πτυέλων, BAL, ούρων κ.α. δειγμάτων μπορεί να είναι διαγνωστική όταν υπάρχουν τα χαρακτηριστικά μεγάλα στρογγυλά κύτταρα μεγέθους 8-15 μm με το παχύ διαθλαστικό τοίχωμα που συνήθως παράγουν μεμονωμένα βλαστικά κύτταρα. Το πατρικό και το βλαστικό κύτταρο προσκολλώνται μεταξύ τους με ευρεία βάση προσκόλλησης και συχνά το βλαστικό κύτταρο αυξάνει σε μέγεθος ίσο με το πατρικό. Άτυπα κύτταρα *B. dermatitidis* μπορεί να προκαλέσουν σύγχυση με μεμονωμένα κύτταρα του *Paracoccidioides brasiliensis*, του *H. capsulatum* και μη ελυτροφόρου *C. neoformans*.

Η οριστική διάγνωση της βλαστομύκωσης γίνεται με την απομόνωση του μύκητα στην καλλιέργεια. Η ανάπτυξη αποικιών υφομύκητα μπορεί να γίνει μετά από επώαση στους 25-30 °C για 1-3 εβδομάδες, αλλά οι καλλιέργειες πρέπει να ελέγχονται για 4 εβδομάδες προτού πεταχθούν. Οι αποικίες έχουν χρώμα άσπρο -μπεζ με βελούδινη ή θαμβοκοειδή σύσταση, ενώ η πίσω όψη είναι κιτρινόμαυρη. Στη μικροσκοπική εξέταση με lactophenol cotton blue παρατηρούνται υαλοειδείς διακλαδιζόμενες υφές με διαφραγμάτια και θραχείς κονιδιοφόρους που φέρουν μονήρη ωσειδή προς στρογγυλά κονίδια. Η τελική ταυτοποίηση ενός στελέχους ως *B. dermatitidis* απαιτεί την μετατροπή από την φάση με μορφολογία υφομύκητα στην φάση με μορφολογία βλαστομύκητα που χρειάζεται αρκετές εβδομάδες. Οι αποικίες του βλαστο-

μύκητα έχουν κρεμώδες χρώμα και ανώμαλο σχήμα. Ο μοριακός έλεγχος με DNA probe που είναι εμπορικά διαθέσιμος δίνει γρήγορα αποτελέσματα για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Οι ορολογικές μέθοδοι είναι περιορισμένης χρησιμότητας για την διάγνωση της βλαστομύκωσης λόγω ψευδώς θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων. Η ID είναι περισσότερο ειδική από την CF, αλλά αρνητικά αποτελέσματα έχουν βρεθεί σε 10% των ασθενών με διάσπαρτη λοίμωξη. Όμως ένα θετικό αποτέλεσμα με την ID μπορεί να θεωρηθεί διαγνωστικό για βλαστομύκωση.

Κοκκιδιοϊδομύκωση

Η κοκκιδιοϊδομύκωση προκαλείται από τον δίμορφο μύκητα *Coccidioides immitis* με ενδημική κατανομή τις νοτιοδυτικές USA, τμήματα του Μεξικού και της κεντρικής και νοτίου Αμερικής. Η εισπνοή σπόρων (αρθροκονιδίων) του *C. immitis* είναι ο συνηθής τρόπος μετάδοσης της λοίμωξης στον άνθρωπο. Στους πνεύμονες τα αρθροκονίδια μετατρέπονται σε σφαιρικά κύτταρα που ονομάζονται σφαιρούλες "spherules". Οξεία αναπνευστική λοίμωξη εμφανίζεται 7 με 21 ημέρες μετά την έκθεση στον μύκητα και έχει τυπικά ταχεία διαδρομή. Όμως μπορεί να καταλήξει σε χρόνια αναπνευστική δυσλειτουργία ή διασπορά στις μήνιγγες, στα οστά, στις αρθρώσεις, στον υποδόριο ιστό ή στο δέρμα. Έχει ευρεθεί ότι 25% των ασθενών με διάσπαρτη κοκκιδιοϊδομύκωση έχουν εμφανίσει μηνιγγίτιδα.

Η άμεση μικροσκοπική εξέταση νωπών παρασκευασμάτων του προς εξέταση κλινικού υλικού είναι δια-

γνωστική όταν παρατηρηθούν οι σφαιρούλες που περιέχουν ενδοσπόρια. Οι σφαιρούλες είναι ευκολότερο να βρεθούν σε πύο, πτύελα ή αρθρικό υγρό απ'ότι σε αίμα ή ENY.

Ο μύκητας μπορεί να απομονωθεί στην καλλιέργεια πτυέλων, αρθρικού υγρού, ENY, πύου και άλλων δειγμάτων σε BHI agar με 10% αίμα προβάτου και σε υλικό με κυκλοεξιμίδη στους 30 °C. Οι καλλιέργειες θα πρέπει να ελέγχονται για 4 εβδομάδες προτού χαρακτηρισθούν ως αρνητικές. Ο *C. immitis* αναπτύσσεται ταχέως, οι αποικίες του είναι φαιολευκωπές, λείες, χνουδωτές και παράγουν υαλοειδείς υφές με διαφραγμάτια και αρθροκονίδια κυλινδρικού σχήματος 3x6 μm. Κάθε αρθροκονίδιο εναλλάσσεται με ένα κενό κύτταρο, που χαρακτηρίζεται ως διαζευκτικό κύτταρο. Τονίζεται ιδιαίτερα, ότι ο *C. immitis* είναι ένας επικίνδυνος μύκητας για το προσωπικό του εργαστηρίου γιατί οι υφές του διασπείρονται αερογενώς πολύ εύκολα και είναι πολύ λοιμογόνες, γιαυτό πρέπει όλοι οι χειρισμοί να γίνονται σε θάλαμο βιολογικής ασφάλειας III. Ο μοριακός έλεγχος με DNA probe παρέχει την δυνατότητα ταχείας ταυτοποίησης του μύκητα (εντός 4 ωρών). Οι ορολογικές μέθοδοι, όπως η ID και η CF μπορεί να βοηθήσουν στην διάγνωση και στην πορεία της κοκκιδιοϊδομύκωσης αν και διασταυρούμενες αντιδράσεις μπορεί να συμβούν σε ασθενείς με ιστοπλάσμωση ή βλαστομύκωση. Ο προσδιορισμός IgG αντισωμάτων στο ENY και στον ορό είναι χρήσιμος για την διάγνωση της μηνιγγίτιδας και για την παρακολούθηση της εξέλιξής της. Ελάττωση του τίτλου των παρατηρείται μετά από επιτυχή θεραπεία. Έχει ευρεθεί ότι 70 - 80 % των HIV (+) ασθενών με κοκκιδιοϊδομύκωση έχουν τουλάχιστον μία θετική ορολογική εξέταση κατά τον χρόνο διάγνωσης της λοίμωξης.

Ιστοπλάσμωση

Η ιστοπλάσμωση προκαλείται από τον δίμορφο μύκητα *Histoplasma capsulatum* και είναι η συχνότερη ενδημική μυκητίαση στην Βόρειο Αμερική, αλλά ευρίσκεται επίσης στην Κεντρική και Νότιο Αμερική, σε περιοχές της Αφρικής, της Αυστραλίας και της Ανατολικής Ασίας, ιδιαίτερα στις Ινδίες και την Μαλαισία. Το *H.capsulatum* εμφανίζεται ως υφομύκητας στο περιβάλλον και ως βλαστομύκητας στα μακροφάγα του ατόμου – ξενιστή. Η εισπνοή σπόρων του *H.capsulatum* είναι ο συνήθης τρόπος μετάδοσης της λοίμωξης στον άνθρωπο. Άτομα με HIV λοίμωξη, με αιματολογική κακοήθεια, μεταμοσχευμένοι, άτομα που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή ή άλλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο να ανα-

πτύξουν διάσπαρτη ιστοπλάσμωση μέσω αιματογενούς διασποράς από τους πνεύμονες. Η ιστοπλάσμωση μπορεί να συνυπάρξει με ακτινομυκητίαση, σαρκοείδωση ή φυματίωση.

Η άμεση αναζήτηση του μύκητα σε κλινικά δείγματα, όπως πύο, μυελός των οστών, πτύελα είναι συνήθως δύσκολη. Υλικό με PAS, Giemsa ή Calcofluor white χρώση είναι προτιμότερο από το νωπό παρασκεύασμα με διάλυμα KOH. Η εμφάνιση μικρών στρογγυλών ή ωοειδών βλαστοκυττάρων, 2-4 μm που συνήθως συσσωρεύονται στα μακροφάγα είναι ύποπτη για ιστοπλάσμωση. Η καλλιέργεια του δείγματος για απομόνωση του μύκητα πρέπει να γίνει στους 25°C για 4-6 εβδομάδες. Οι αποικίες του είναι φαιολευκωπές, κονιώδεις, χνουδωτές και παράγουν υαλοειδείς υφές με διαφραγμάτια, μεγάλα σφαιρικά μακροκονίδια 8-16 μm και μικρά ωοειδή μικροκονίδια 3-5 μm. Συχνά είναι δύσκολο να διαχωρισθούν οι μυκηλιακές αποικίες του *H.capsulatum* από τις αποικίες του *B. dermatitidis* και τα είδη *Chrysosporium* και *Sepedonium*. Η οριστική ταυτοποίηση του υφομύκητα ως *H.capsulatum* απαιτεί μετατροπή στην μορφή του βλαστομύκητα που χρειάζεται 3-6 εβδομάδες ή μοριακή τεχνική με κατάλληλο DNA probe. Το *H. capsulatum* έχει απομονωθεί από αίμα, πτύελα, μυελό των οστών, πύο, ιστό και άλλα δείγματα. Η μέθοδος λύσης του αίματος – φυγοκέντρησης αποτελεί την καλύτερη μέθοδο για την απομόνωση του μύκητα από το αίμα. Οι ορολογικές μέθοδοι είναι βοηθητικές στην διάγνωση της ιστοπλάσμωσης. Ο έλεγχος για την ανίχνευση του αντιγόνου του *H.capsulatum* στο αίμα, στα ούρα, στο ENY και στο BAL είναι χρήσιμος για την διάγνωση και την πορεία της διάσπαρτης ιστοπλάσμωσης στα άτομα με AIDS.

Παρακοκκιδιοϊδομύκωση

Η παρακοκκιδιοϊδομύκωση (βλαστομύκωση της Νοτίου Αμερικής) προκαλείται από τον δίμορφο μύκητα *Paracoccidioides brasiliensis*, ενδημεί στην Λατινική Αμερική και προσβάλλει κυρίως άνδρες (αναλογία ανδρών / γυναικών 15: 1) ηλικίας άνω των 30 ετών. Η εισπνοή σπόρων του μύκητα αναφέρεται ως ο συνήθης τρόπος μετάδοσης της λοίμωξης στον άνθρωπο. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η πρωτογενής λοίμωξη είναι ασυμπτωματική. Ο μύκητας μπορεί να παραμείνει σε υπολάνθουσα κατάσταση για χρόνια στους λεμφαδένες και να εμφανισθεί αργότερα σε περίπτωση ανοσολογικής ανεπάρκειας.

Η μικροσκοπική εξέταση υγρών παρασκευασμάτων πύου λεμφαδένων, πτυέλων, υλικού βιοψίας κ.α. δειγμάτων μπορεί να είναι διαγνωστική όταν υπάρ-

χουν τα χαρακτηριστικά μεγάλα στρογγυλά κύτταρα 15-30 μm ή μεγαλύτερα με τις πολλαπλές περιφερικές εκβλαστήσεις. Όμως όταν ο μύκητας παρουσιάζεται ως μεμονωμένα κύτταρα ή αλυσίδες κυττάρων δεν μπορεί να διαφοροποιηθεί από άλλους παθογόνους μύκητες, όπως ο *C. neoformans* ή ο *B. dermatitidis*.

Η ανάπτυξη αποικιών υφομύκητα απαιτεί την καλλιέργεια του δείγματος σε γλυκόζη-πεπτόνη άγαρ με κυκλοεξιμίδη στους 30 °C για 2-3 εβδομάδες. Οι καλλιέργειες πρέπει να ελέγχονται για 4 εβδομάδες προτού πεταχθούν ως αρνητικές. Η αποικία μπορεί να χρειασθεί 10 ή περισσότερες ημέρες μέχρι να φθάσει διάμετρο 1 cm. Το χρώμα των αποικιών είναι φαιολευκώπο και η εμφάνισή τους είναι λεία με βελούδινη σύσταση. Μικροσκοπικώς παρατηρούνται υαλοειδείς υφές με διαφραγμάτια με σπάνια σφαιρικά κονίδια και χλαμυδοσπόρια. Η μετατροπή της μορφής υφομύκητα σε μορφή βλαστομύκητα χρειάζεται επώαση του μύκητα στους 37 °C σε brain heart infusion agar εμπλουτισμένο με γλουταμίνη. Οι ορολογικές μέθοδοι μπορούν να βοηθήσουν στην διάγνωση της παρακοκκιδιοϊδομύκωσης με τους περιορισμούς που τις διακρίνουν.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΙΣ ΑΠΟ ΕΥΚΑΙΡΙΑΚΑ ΠΑΘΟΓΟΝΟΥΣ ΜΥΚΗΤΕΣ

Καντιντίαση

Οι συστηματικές μυκητιάσεις από ζυμομύκητες περιλαμβάνουν την συστηματική καντιντίαση, την κρυπτοκοκκωση και τις συστηματικές μυκητιάσεις από άλλους σπάνιους ζυμομύκητες. Οι λοιμώξεις αυτές σε μεγάλο αριθμό οφείλονται στα είδη *Candida* που προκαλούν διάφορα σύνδρομα συστηματικής καντιντίαςης: (1) καντινταιμία, ανάπτυξη είδους *Candida* σε τουλάχιστον μία αιμοκαλλιέργεια με πηγή εισόδου είτε το αποικισμένο έντερο είτε ο ενδοφλέβιος καθετήρας, (2) οξεία διάσπαρτη καντιντίαση που συνοδεύεται από καντινταιμία, (3) χρόνια διάσπαρτη καντιντίαση – ηπατοσπληνική καντιντίαση- που οφείλεται σε αιματογενή διασπορά αλλά δεν συνοδεύεται από θετική αιμοκαλλιέργεια, (4) σπλαχνική καντιντίαση, όπως πυελονεφρίτιδα, εγκεφαλικό απόστημα που δεν βρίσκεται καντινταιμία και (5) καντιντουρία, όπως απομόνωση *C. tropicalis* από τα ούρα που θεωρείται περισσότερο ενδεικτική διεισδυτικής καντιντίαςης από την απομόνωση *C. albicans*.

Περίπου 15 είδη του γένους *Candida*, από τα 100 και πλέον που υπάρχουν στη φύση, ευθύνονται για την συστηματική καντιντίαση. Αν και η *Candida albicans* είναι το είδος που απομονώνεται συχνότερα

στο αίμα, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια σημαντική αύξηση της συχνότητας απομόνωσης των άλλων ειδών, όπως των *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* και *C. krusei*.

Η μικροσκοπική αναζήτηση, η καλλιέργεια και η μελέτη για την ταυτοποίηση των ειδών *Candida* έχουν ήδη αναφερθεί. Στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς η ύπαρξη έστω και μιάς μόνο θετικής αιμοκαλλιέργειας (οι μύκητες είναι Gram θετικοί), θεωρείται ένδειξη διεισδυτικής λοίμωξης και επιβάλλεται η άμεση χορήγηση αντιμυκητιασικής αγωγής που στη συνέχεια μπορεί να τροποποιηθεί βάσει του αποτελέσματος του ελέγχου ευαισθησίας στα αντιμυκητιασικά φάρμακα. Η μικροβιολογική διάγνωση της διεισδυτικής καντιντίαςης στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς είναι δύσκολη γιατί οι μισές περίπου αιμοκαλλιέργειες είναι αρνητικές, η διαγνωστική αξία του προσδιορισμού των αντισωμάτων είναι ελάχιστη λόγω ανοσοκαταστολής, ενώ οι μέθοδοι ανίχνευσης των αντιγόνων μαννάνης δεν είναι τόσο ευαίσθητες ή ειδικές έτσι ώστε να αποτελούν την κύρια διαγνωστική δοκιμασία. Ο συνδυασμός όμως των προαναφερομένων δοκιμασιών σε γενικευμένες λοιμώξεις από *C. albicans* φαίνεται ότι προσφέρει βοήθεια για την ορολογική διάγνωση που είναι δυνατή νωρίτερα από την καλλιεργητική επιβεβαίωση. Η μοριακή διάγνωση με PCR παρουσιάζει τα προβλήματα που έχουν αναφερθεί, αλλά αναμένεται στο εγγύς μέλλον η PCR ή η τεχνολογική εξέλιξη αυτής, η real time PCR να συμπληρώσει την καλλιέργεια.

Κρυπτοκοκκωση

Η κρυπτοκοκκική λοίμωξη παρουσιάζεται συνήθως σε ενήλικες με AIDS ως χρόνια μηνιγγίτιδα και σε ανοσοκατασταλμένους γενικά ασθενείς ως πνευμονική λοίμωξη.

Ελυτροφόρα κύτταρα *C. neoformans* μπορούν να ευρεθούν σε δείγμα ENY ή άλλων υγρών ή εκκρίσεων με άμεση μικροσκόπηση με σινική μελάνη (όγκοι 1:1). Το παρασκεύασμα δείχνει βλαστομύκητα με διπλό διαθλαστικό τοίχωμα, σαφώς διαμορφωμένο έλυτρο και διαθλαστικά έγκλειστα στο κυτταρόπλασμα, σε μαύρο φόντο. Ο *C. neoformans* μπορεί να απομονωθεί από το ENY σε 75-90% των περιπτώσεων κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας. Η πιθανότητα επιτυχούς απομόνωσης αυξάνεται εαν ληφθούν πολλαπλά δείγματα και καλλιεργηθεί το φυγοκεντρίμμένο ίζημα μεγάλης ποσότητας υγρού. Ο μύκητας αναπτύσσεται στα συνήθη υλικά καλλιέργειας στους 30-35 °C και συνιστάται η παρατεταμένη επώαση των τρυβλίων σε ύποπτες περιπτώσεις μέχρι 2 εβδομάδες. Ο *C. ne-*

oformans μπορεί, επίσης, να απομονωθεί από το αίμα, τα πτύελα, τα ούρα, το προστατικό υγρό και άλλα δείγματα. Θετικές καλλιέργειες αίματος έχουν ευρεθεί σε 35-70 % των HIV θετικών ασθενών με κρυπτοκόκκωση. Η μέθοδος λύσης του αίματος – φυγοκέντρωσης θεωρείται η περισσότερο ευαίσθητη. Απομόνωση του μύκητα από πτύελα, BAL, ή πνευμονικό ιστό θα πρέπει να επιδιώκεται, εάν πνευμονική κρυπτοκόκκωση είναι ύποπτη, ιδιαίτερα σε άτομα με AIDS. Η παρουσία κρυπτοκοκκικού αντιγόνου στο ENY, στο αίμα, στα ούρα ή στο BAL θεωρείται ασφαλές διαγνωστικό κριτήριο, με την προϋπόθεση ότι αποκλείονται τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα, όπως λοιμώξεις από είδη *Trichosporon* ή *Stomatococcus mucilaginosus*, παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα, θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη κ.α. Το κρυπτοκοκκικό αντιγόνο στο ENY είναι θετικό σε αριθμό μεγαλύτερο από 90% στους ασθενείς με μη θεραπευθείσα κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα. Υψηλοί τίτλοι του κρυπτοκοκκικού αντιγόνου στο ENY και στο αίμα σε HIV αρνητικούς ασθενείς είναι κακό προγνωστικό στοιχείο.

Ασπεργίλλωση

Η ασπεργίλλωση περιλαμβάνει ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων που οφείλονται σε υφομύκητες του γένους *Aspergillus*, από υπερευαισθησία σε αντιγόνα ασπεργίλλου έως γενικευμένη λοίμωξη με συχνότερη εντόπιση τον εγκέφαλο και πολύ υψηλή θνησιμότητα. Στους ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, η διεισδυτική ασπεργίλλωση εμφανίζεται μετά τη δωδέκατη ημέρα ουδετεροπενίας και οι πνεύμονες είναι η συχνότερη πρωτοπαθής εντόπιση με συχνότερο είδος τον *A. fumigatus*.

Η μικροσκοπική εξέταση των νηματοειδών μυκήτων δίνει την πληροφορία παρουσίας υφομύκητα, αλλά δεν προχωρεί στην προκαταρκτική διάγνωση της διεισδυτικής λοίμωξης, επειδή αρκετοί νηματοειδείς μύκητες, όπως είδη *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scopulariopsis* κ.α. έχουν παρόμοια μικροσκοπική εικόνα. Το γεγονός αυτό δημιουργεί προβλήματα στην επιλογή της κατάλληλης εμπειρικής θεραπείας. Η καλλιέργεια δεν είναι μια ευαίσθητη μέθοδος για την διάγνωση της διεισδυτικής ασπεργίλλωσης, επειδή τα είδη *Aspergillus* βρίσκονται στον αέρα και η αξιολόγηση της απομόνωσής των πρέπει να γίνεται με προσοχή. Η απομόνωση υφομύκητα στην καλλιέργεια που τα μορφολογικά του χαρακτηριστικά είναι σύμφωνα με τα αντίστοιχα της μικροσκοπικής εξέτασης του κλινικού δείγματος, η ανάπτυξη αρκετών αποικιών, η απομόνωση του ίδιου μύκητα από νέα κλινικά δείγματα, η ταυτοποίηση του και η ανάπτυξη του στις

κατάλληλες θερμοκρασίες βοηθούν στην ορθή αξιολόγηση. Η αξιολόγηση ασπεργίλλου από το αίμα πρέπει να γίνεται με προσοχή, επειδή οι μυκηταιμίες από ευκαιριακά παθογόνους μύκητες πλην των *Candida*, *Fusarium* και τον *C. neoformans* είναι ασυνήθεις και μπορεί να οφείλονται σε επιμόλυνση. Η απομόνωση ασπεργίλλου από τα πτύελα στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς πρέπει να τυγχάνει σημασίας, ιδιαίτερα αν επανειλημμένα δείγματα (≥ 3) είναι θετικά. Η θετική ιστολογική εξέταση υλικού βιοψίας με ανεύρεση υαλοειδών υφών με διαφραγμάτια και διακλαδώσεις υπό οξεία γωνία είναι αξιόπιστη για την διάγνωση της διεισδυτικής πνευμονικής ασπεργίλλωσης. Στις περιπτώσεις που η διενέργεια βιοψίας δεν είναι δυνατή, ο συνδυασμός άλλων εξετάσεων μπορεί να προσφέρει βοήθεια, όπως η θετική μικροσκοπική εξέταση και η καλλιέργεια BAL για ασπεργίλλο και η ανίχνευση του αντιγόνου γαλακτομαννάνης στο BAL και στον ορό του αίματος. Η ανοσοενζυματική μέθοδος είναι πιο ευαίσθητη από τη μέθοδο συγκόλλησης σωματιδίων Latex. Η sandwich ELISA (Platelia Aspergillus, Sanofi Diagnostics Pasteur, Paris France) για την ανίχνευση του αντιγόνου γαλακτομαννάνης εκτιμήθηκε σε αιματολογικούς ασθενείς, σε μεγάλες προοπτικές μελέτες, να έχει ευαισθησία 90-93% και ειδικότητα 94-98%.

Ζυγομυκώσεις

Οι ζυγομυκώσεις αναφέρονται και ως μουκορμυκώσεις και αποτελούν λοιμώξεις που οφείλονται σε μύκητες της τάξης *Zygomycetes*, *Mucorales*. Τα συχνότερα γένη που προκαλούν λοιμώξεις είναι τα: *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor* και *Absidia*. Οι ζυγομύκητες μεταδίδονται είτε δια εισπνοής των σπόρων είτε δια ενοφθαλμισμού στα μαλακά μόρια. Η λοίμωξη προσβάλλει την ρινο-προσωπο-κρανιακή περιοχή, τους πνεύμονες, την γαστρεντερική οδό, το δέρμα ή σπανιότερα άλλα συστήματα. Ο μύκητας δείχνει μια προτίμηση για αγγειακή εισβολή καταλήγοντας σε αρτηριακή απόφραξη και νέκρωση του περιβάλλοντα ιστού. Οι ζυγομυκώσεις εμφανίζονται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς ή βαριά τραυματισμένους.

Η ταχεία διάγνωση είναι ουσιώδους σημασίας. Σε δείγματα ιστού, οι μύκητες *Mucorales* ανευρίσκονται συχνά κοντά σε αιμοφόρα αγγεία και περιβάλλονται από ουδετερόφιλα. Η διάγνωση της ζυγομυκωσης τίθεται με ιστολογική εξέταση.

Η άμεση μικροσκόπηση των *Mucorales* σε κλινικό υλικό από νεκρωτικές βλάβες, ή πτύελα ή BAL είναι περισσότερο σημαντική από την απομόνωσή τους στην καλλιέργεια. Εμφανίζονται με πλατιές (διαμέτρου

10-20 mm) ανώμαλες, χωρίς διαφραγμάτια υφές οι οποίες διακλαδίζονται υπό ορθία γωνία και φαίνονται καλύτερα χρωματισμένες. Η καλλιέργεια του ζυγομύκητα γίνεται σε Sabouraud dextrose agar και η επώαση στους 30 °C. Δεν χρησιμοποιείται υλικό με κυκλοεξίμηδη, γιατί οι ζυγομύκητες είναι ευαίσθητοι και δεν αναπτύσσονται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection Diagnosis and Management. 3rd ed. Blackwell Publishing 2003: 6-28
2. Erjavec Z, Verweij PE. Recent progress in the diagnosis of fungal infections in the immunocompromised host. Drug Resist Updat 2002;5:3-10
3. Freydiere AM, Guinet R. & Boiron P. Yeast identification in the clinical microbiology laboratory: phenotypical methods. Medical Mycology 2001;39:9-33
4. Φραγκούλη Ε, Βελεγράκη Α, Χριστάκης Γ: Μυκητιάσεις. Στο Χριστάκης Γ.Β., Λεγάκης Ν.Ι.: Κλινική Μικροβιολογία και Λοιμώξεις. Εκδόσεις Παρισιάνος 2002: 436-472
5. Maertens J, Van Eldere J, Verhaegen J, *et al.* Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. Journal of Infectious Diseases 2002; 186:1297-1306
6. Hoepelman Andy IM. Opportunistic fungi *In* Cohen J, Powderly W: Infectious Diseases 2nd ed. Mosby 2004:2341-2361
7. Walsh TJ, Larone DH, Schell WA, Mitchell TG. Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides and other dimorphic fungi causing systemic mycoses *In* Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH: Manual of Clinical Microbiology 8th ed ASM 2003:1781-1797
8. Yeo SF & Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. Clinical Microbiology Reviews 2002;15: 465-484

Συστηματικές μυκητιάσεις - Απεικονιστική διάγνωση

Δ.Ν. Έξαρχος

ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Ορισμένοι μύκητες όπως το ιστόπλασμα, ο βλαστομύκητας και το κοκκιοειδές μπορούν να προσβάλλουν υγιείς κατά τα άλλα οργανισμούς. Ωστόσο, αυτοί οι μύκητες καθώς και άλλοι όπως ο κρυπτόκοκκος, ο ασπέργιλλος, η κάντιντα και ο μικορμύκητας εμφανίζουν την τάση να προσβάλλουν και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Συνήθως οι μυκητιασικές λοιμώξεις εμφανίζονται σε ένα μόνο όργανο όπως στον πνεύμονα, τους παραρρινίους κόλπους, στο δέρμα ενώ σπανιότερα προσβάλλεται και το ΚΝΣ. Ο οργανισμός εισπνέεται και φαγοκυτταρώνεται αλλά δεν θανατώνεται από τα ουδετερόφιλα ή μακροφάγα, χρησιμοποιεί το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα ως οδό για να φτάσει σε άλλα όργανα στόχους.

Τα ακτινολογικά ευρήματα μυκητιασικών λοιμώξεων στο ΚΝΣ είναι πολλά και μη ειδικά(1). Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αδύνατος ο χαρακτηρισμός του μύκητα από τα ακτινολογικά ευρήματα. Οι μύκητες μπορεί να προκαλέσουν μηνιγγίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, να δημιουργήσουν κοκκιώματα, αποστήματα, ανευρύσματα, να προκαλέσουν έμφρακτα ή ακόμα και ενδοκράνια αιμορραγία(1-5).

Κρυπτόκοκκος

Ο *Cryptococcus neoformans* είναι ο μύκητας που πιο συχνά προκαλεί χρόνια μηνιγγίτιδα στον άνθρωπο και απαντάται σχεδόν πάντα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Η διασπορά γίνεται αιματογενώς στις μήνιγγες από τον πνεύμονα όπου ξεκινάει μια διεργασία κοκκιοματώδους μηνιγγίτιδας με πάχυνση και υπεραιμία των μηνίγγων. Οι κρυπτόκοκκοι εκκείνται γύρω από τα αγγεία ακολουθώντας τους περιαγγειακούς χώρους (Virchow-Robin) μέχρι τα βασικά γάγγλια και τους περικοιλιακούς χώρους όπου

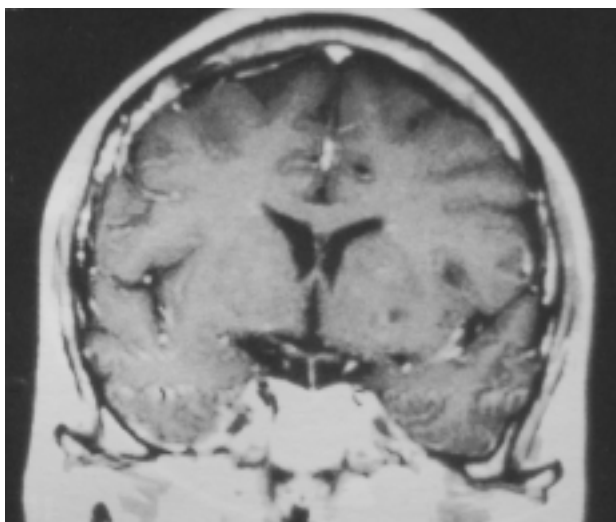
συρρέουν δημιουργώντας γελатиνοειδείς ψευδοκύστες (soap bubble appearance). Αναπτύσσονται με συνεχή και αργό ρυθμό στα χοριοειδή πλέγματα, ορισμένες φορές αποφράσσοντας τις κοιλίες προκαλώντας ετερόπλευρο υδροκέφαλο, αμφοτερόπλευρο επικοινωνούντα ή μη επικοινωνούντα υδροκέφαλο. Η βλάβη που δημιουργείται τελευταία είναι το κοκκίωμα το οποίο χαρακτηριστικά απεικονίζεται ως όζος με υψηλό μαγνητικό σήμα στη T2 ακολουθία και με ισο ή χαμηλό μαγνητικό σήμα στη T1 ακολουθία. Το νεκρωτικό κέντρο είναι μικρό, ανομοιογενές με ισο ή χαμηλό μαγνητικό σήμα στη T1 ακολουθία και υψηλό στη T2 ακολουθία. Ο όζος παρουσιάζει ήπια σκιαγραφική ενίσχυση ενώ το νεκρωτικό κέντρο δεν παρουσιάζει σκιαγραφική ενίσχυση(6-10).

Η λεπτομηνιγγίτιδα που οφείλεται στο κρυπτόκοκκο εμφανίζει μικρότερη σκιαγραφική ενίσχυση από αυτή που προκαλείται από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης(9). Η αύξηση της ευαισθησίας της μεθόδου μπορεί να γίνει με διπλασιασμό ή ακόμα και τριπλασιασμό της χορηγούμενης ποσότητας του σκιαγραφικού. Οι ψευδοκύστες απεικονίζονται ως στρογγυλοί ή ωοειδείς σχηματισμοί οι οποίοι έχουν υψηλό μαγνητικό σήμα στη T2 ακολουθία και χαμηλό σήμα στη T1 ακολουθία χωρίς περιεστιακό οίδημα και σκιαγραφική ενίσχυση λόγω της μικρής φλεγμονώδους αντίδρασης (εικ. 1).

Τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας είναι μη ειδικά, η ατροφία, ο υδροκέφαλος και εστιακές οξιδιακές παρεγχυματικές αλλοιώσεις είναι τα πιο συχνά ευρήματα. Η αξονική τομογραφία είναι αρνητική στο 40-50% των περιπτώσεων(8).

Κοκκιοειδομύκητας

Η κοκκιοειδομύκωση είναι μια χρόνια κοκκιοματώδης μυκητιασική λεπτομηνιγγίτιδα που προκαλείται από το *Coccidioides immitis*, έναν μύκητα που ανευρίσκεται στη Νότια και Κεντρική Αμερική και στις ΗΠΑ, στις περιοχές όπου υπάρχει έρημος. Η εισπνοή των σπόρων προσβάλλει τους πνεύμονες, αιματογενώς προσβάλλεται μετέπειτα το ΚΝΣ στο 1% των περιπτώσεων. Τα νευροπαθολογικά ευρήματα είναι όμοια



Εικόνα 1. Κρυπτοκόκκωση (στεφανιαία τομή σε T1W μετά χορήγηση σκιαστικού μέσου: μικρές, στρογγύλες, χαμηλής έντασης σήματος κύστεις στους περιαγγειακούς χώρους).

με αυτά της φυματίωσης με μικροζιδιακά κοκκιώματα τα οποία έχουν εμφυτευτεί στις μήνιγγες και με επέκταση αυτών στους υπαραχνοειδείς χώρους οι οποίοι καταλαμβάνονται από γελατινώδες εξίδρωμα.

Νευροακτινολογικά, η μηνιγγίτιδα εμφανίζεται με ασαφιοποίηση των βασικών δεξαμενών και έντονη σκιαγραφική ενίσχυση αυτών. Η διεργασία είναι συμμετρική και διάχυτη ενώ η προσβολή των αγγείων τα οποία διέρχονται από αυτούς τους χώρους έχει ως αποτέλεσμα αρτηρίτιδα και, κατά συνέπεια, ισχαιμία με έμφρακτα(4,11).

Ιστοπλάσμα- Βλαστομύκητας

Το *Histoplasma capsulatum* και ο *Blastomyces dermatitidis* είναι διμορφικοί μύκητες του εδάφους και μπορεί να προσβάλουν σπάνια το ΚΝΣ, στο οποίο προκαλούν μηνιγγίτιδα, λεπτομηνιγγίτιδα, μονήρη κοκκιώματα ή αποστήματα(2).

Ασπέργιλλος

Ο ασπέργιλλος *fumigatus* είναι ευκαιριακός οργανισμός που προσβάλλει ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με πιο συχνή εντόπιση τον πνεύμονα. Ενίοτε εκτείνεται η λοίμωξη στο ΚΝΣ κατά συνέχεια ιστών από τους παραρρινίους κόλπους με προσβολή του ενδοθελίου. Αποτέλεσμα της λοίμωξης είναι η θρόμβωση, έμφρακτο, και η δημιουργία αποστήματος. Τα έμφρακτα μπορεί να είναι και αιμορραγικά. Έχουν

αναφερθεί περιπτώσεις αγγειίτιδας με δημιουργία ανευρυσμάτων. Η διάχυτη λεπτομηνιγγίτιδα δεν απαντάται συχνά(2,5).

Μουκορμύκωση

Ο Μουκορμύκητας είναι ευκαιριακός οργανισμός όπως ο ασπέργιλλος, διηθεί και αναπαράγεται στα τοιχώματα των αγγείων. Προσβάλλει διαβητικούς, εγκαυματίες, ασθενείς με αιματολογικές παθήσεις και γενικά τους ανοσοκατεσταλμένους. Η ενδοκράνια νόσος πιο συχνά οφείλεται στην επέκταση της νεκρωτικής αγγειίτιδας από τη ρινική κοιλότητα και τους παραρρινίους κόλπους στην οροφή των κόγχων και τους σφηραγγώδεις κόλπους. Σπανιότερα γίνεται αιματογενής διασπορά χωρίς την προσβολή των παραρρινίων κόλπων. Η λοίμωξη αυτή χαρακτηρίζεται από αποστήματα και έμφρακτα(4,11).

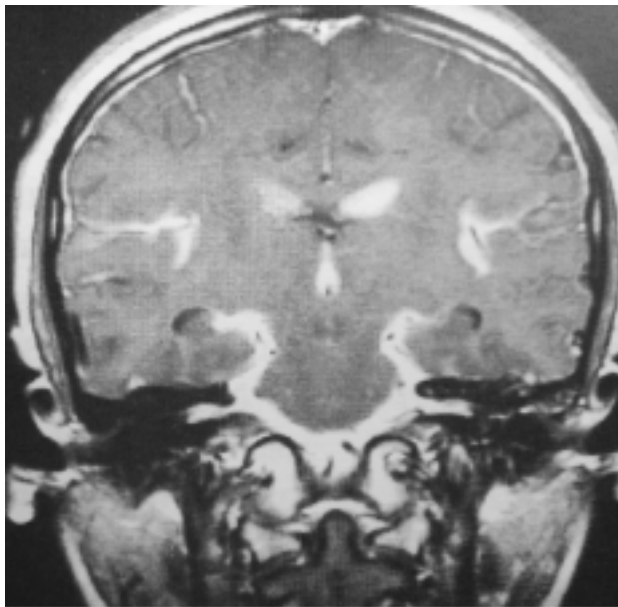
Κάντιντα

Η *Candida albicans* είναι ευκαιριακός οργανισμός που προσβάλλει οποιοδήποτε όργανο ή σύστημα σε ανοσοκατεσταλμένο ασθενή. Οι βασικές δεξαμενές και ο υπαραχνοειδής χώρος προσβάλλονται από κοκκιώματα προκαλώντας λεπτομηνιγγική πάχυνση. Το υψηλής πυκνότητας υλικό στους υπαραχνοειδείς χώρους ενίοτε προσλαμβάνει έντονα την παραμαγνητική σκιαγραφική ουσία. Τα έμφρακτα και λιγότερο συχνά τα αποστημάτια κατανέμονται στην περιοχή αγγείωσης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας(1,4,12).

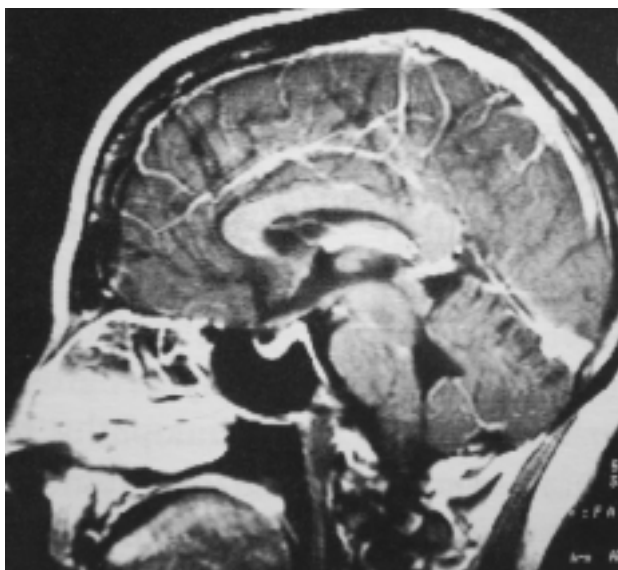
Ακτινολογικά ευρήματα μηνιγγίτιδας, εγκεφαλίτιδας, και αποστημάτων.

1. Μηνιγγίτιδα. Στην αξονική και μαγνητική τομογραφία παρατηρείται ασαφιοποίηση των αυλάκων και του υπαραχνοειδή χώρου, ο οποίος μερικές φορές ελέγχεται διευρυσμένος, δίδοντας την εικόνα ατροφίας (ψευδοατροφία).

Μετά την ενδοφλέβια έγχυση παραμαγνητικής ουσίας παρατηρείται έντονη πρόσληψη των χώρων αυτών ενώ τα τοιχώματα των κοιλιών, οι οποίες ελέγχονται διατεταμένες, και τα χοριοειδή πλέγματα παρουσιάζουν επίσης σκιαγραφική ενίσχυση (εικ 2,3). Τα τοιχώματα των αρτηριών στις βασικές δεξαμενές προσβάλλονται με αποτέλεσμα να υποστούν θρομβώσεις και να δημιουργήσουν έμφρακτα, σε περίπτωση προσβολής των φλοιικών φλεβών δημιουργείται φλεβική θρόμβωση. Τα εγκεφαλικά έμβολα προκαλούν επιπολής ισχαιμικές περιοχές οι οποίες αναγνωρίζονται από την έντονη σκιαγράφηση περίξ των ελίκων.



Εικόνα 2. Λεπτομηνιγγίτιδα και επενδυμίτιδα (στεφανιαία τομή σε T1W μετά χορήγηση σκιαστικού μέσου).



Εικόνα 3. Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα (οβελιαία τομή σε T1W μετά χορήγηση σκιαστικού μέσου: έκδηλη ενίσχυση σήματος των φλεβωδών κόλπων).

Επιπλοκή της μηνιγγίτιδας μπορεί να είναι η υποσκληρίδια συλλογή ή το εμπύημα(1,3,4,11,12).

Η χρόνια προσβολή των λεπτομηνιγγίων (χρόνια μηνιγγίτιδα) προκαλεί ίνωση του εξιδρώματος με αποτέλεσμα δυσλειτουργία της κυκλοφορίας του ENY, τη διάταση του κοιλιακού συστήματος και τον βραδέως αυξανόμενο υδροκέφαλο.

Οι φλεγμονώδεις μήνιγγες παρουσιάζουν αυξημένη σκιαγραφική ενίσχυση. Τα κοκκιώματα απεικονίζονται ως μικρές δακτυλιοειδείς εστίες οι οποίες έχουν αυξημένο μαγνητικό σήμα στη T2 ακολουθία και ίσο ή χαμηλό σήμα στην T1 ακολουθία με έντονη σκιαγραφική ενίσχυση. Το νεκρωτικό κέντρο είναι μικρό και ανομοιογενές στη T2 ακολουθία, χαμηλού σήματος στη T1 και δεν παρουσιάζει πρόσληψη του σκιαγραφικού. Τα εν λόγω κοκκιώματα μοιάζουν με στόχο με μικρό κέντρο.

2. Εγκεφαλίτιδα. Τα ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία συνίστανται στα εξής: στις ήπιες μορφές, το πρώτο εύρημα είναι το οίδημα ενώ στις πιο προχωρημένες περιπτώσεις μεγάλες συμμετρικές περιοχές γλοιώσης-εγκεφαλομαλακίας αναγνωρίζονται στα ημισφαίρια ως υπόπυκνες ζώνες στη T1 ακολουθία και υψηλού σήματος στη T2 ακολουθία.

Η μαγνητική τομογραφία είναι πιο ευαίσθητη από την αξονική τομογραφία και απεικονίζει σαφέστερα την προσβολή της φαιάς και λευκής ουσίας. Οι περιοχές αιμορραγίας αναγνωρίζονται καλύτερα σε όλες τις φάσεις αποδόμησης των αιμορραγικών στοιχείων - την οξεία, υποξεία και χρόνια φάση (οξυαιμοσφαιρίνη σε αιμοσιδηρίνη)(13).

3. Απόστημα. Στην αξονική τομογραφία, η παχιά κάψα αναγνωρίζεται μεταξύ του υπόπυκνου νεκρωτικού κέντρου και του περιφερικού οιδήματος. Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιούχου μη-ιονικού σκιαγραφικού μέσου παρατηρείται δακτυλιοειδής πρόσληψη της κάψας ενώ το νεκρωτικό κέντρο δεν παρουσιάζει σκιαγραφική ενίσχυση. Στη μαγνητική τομογραφία, το νεκρωτικό κέντρο έχει ενδιάμεσο μαγνητικό σήμα μεταξύ της λευκής ουσίας και του ENY στη T1 ακολουθία. Στη T2 ακολουθία το κέντρο έχει υψηλότερο σήμα από αυτό της φαιάς ουσίας. Η κάψα έχει ίσο ή υψηλότερο σήμα στη T1 ακολουθία από την λευκή ουσία και ίσο ή χαμηλότερο σήμα από αυτό της λευκής ουσίας στη T2 ακολουθία.

Επιπρόσθετα η αξονική και μαγνητική τομογραφία βοηθούν στη απόφαση του κατάλληλου χρόνου χειρουργικής αντιμετώπισης, αξιολογούν τα αποτελέσματα της φαρμακευτικής θεραπείας ή αυτά του χειρουργείου, καθώς και στην αναγνώριση χειρουργικών επιπλοκών.

Σε περίπτωση ενδοκοιλιακής ρήξης αποστήματος, η αξονική και μαγνητική τομογραφία απεικονίζει την έντονη σκιαγραφική ενίσχυση του κοιλιακού επενδύματος και κατά συνέπεια την επενδυμίτιδα. Η ενδοκοιλιακή ή υπαραχνοειδής επέκταση της φλεγμονής απεικονίζεται στη μαγνητική τομογραφία με υψηλότερο σήμα από αυτό του ENY στις T1 και T2 ακολουθίες. Μελέτες έχουν δείξει ότι η θνησιμότητα προ

της αξονικής τομογραφίας ήταν περίπου 44% συγκρινόμενη με την περίοδο μετά την έλευση της αξονικής τομογραφίας όπου είναι 0%. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν έχει ουσιαστική επίδραση στη σκιαγραφική ενίσχυση της κάψας του αποστήματος λόγω του ότι η νεοαγγείωση αυτής στερείται φυσιολογικού αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

Τα ακτινολογικά κριτήρια της αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας δεν είναι ειδικά, η διαφορική διάγνωση πάντα πρέπει να γίνεται από το λέμφωμα του ΚΝΣ το οποίο έχει παρόμοια χαρακτηριστικά. Η FDG-PET και το Th-SPECT έχουν μεγαλύτερη ειδικότητα διότι οι αλλοιώσεις του λεμφώματος παρουσιάζουν αυξημένη πρόσληψη του ραδιοϊσότοπου(15-17).

ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΟ ΚΡΑΝΙΟ

Το σπλαγχνικό κρανίο συχνότερα προσβάλλεται από τον μουκορμύκητα και τον ασπέργιλλο, μυκητιάσεις οι οποίες χρήζουν γρήγορης διάγνωσης και αντιμετώπισης. Συχνά η διάγνωση γίνεται μετά από βιοψία και ειδικές καλλιέργειες. Η αξονική και μαγνητική τομογραφία απεικονίζουν την έκταση της παθολογίας, τις επιπλοκές, χρησιμεύουν στη χαρτογράφηση για τη χειρουργική αντιμετώπιση του ασθενούς και ελέγχουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Τα απεικονιστικά ευρήματα είναι μη ειδικά, αρχικά απεικονίζεται διάχυτη πάχυνση του βλεννογόνου των παραρρινίων κόλπων και ενίοτε υπάρχουν υδραερικά επίπεδα στην οξεία φάση. Πλήρης κατάληψη των κόλπων από φλεγμονώδες υλικό είναι το επόμενο στάδιο και σε προχωρημένες καταστάσεις προσβάλλονται οι οστικές δομές με αποτέλεσμα τη δημιουργία οστεομυελίτιδας, η οποία απεικονίζεται ως διάβρωση των προσβαλλόμενων οστικών δομών. Η φλεγμονώδης διεργασία μπορεί να επεκταθεί στο κόγχο, στην υπερώα, στους σηραγγώδεις κόλπους προκαλώντας θρόμβωση αυτών ενώ επέκταση στον εγκέφαλο καταλήγει στην δημιουργία αποστημάτων. Η φλεγμονή του κόγχου αναγνωρίζεται απεικονιστικά από την ασαφοποίηση του κοχλικού λίπους και την κυτταρίτιδα του κόγχου, η προσβολή της υπερώας αναγνωρίζεται από την διάβρωση αυτής και η θρόμβωση των σηραγγωδών κόλπων από την μη σκιαγράφηση τους. Τα αποστήματα του εγκεφάλου και το υποσκληρίδιο εμπύημα απεικονίζονται μετά από ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού, είτε στην αξονική τομογραφία είτε στην μαγνητική τομογραφία(11,18,19).

Η μαγνητική τομογραφία έχει μεγαλύτερη χωρική διακριτική ικανότητα στην απεικόνιση των μαλακών ιστών, όμως στη καθημερινή κλινική πράξη η αξονική τομογραφία απεικονίζει με μεγάλη ευαισθησία την

παθολογία που αφορά στις οστικές δομές και τα μαλακά μόρια. Οι νεότεροι πολυτομικοί αξονικοί τομογράφοι έχουν το πλεονέκτημα της ταχείας απεικόνισης σε τρία επίπεδα του σπλαγχνικού κρανίου και εγκεφάλου ταυτόχρονα(11).

Το ρινοσπορίδιο (*Rhinosporidium seeberi*) προσβάλλει τη ρινική κοιλότητα στο 70% των περιπτώσεων δημιουργώντας μεγάλες μισχωτές πολυποειδείς εκβλαστήσεις που αποφράσσουν τις ρινικές κοιλότητες. Ο ακτινολογικός έλεγχος έχει θέση σε περίπτωση επιλοίμωξης ή άλλων επιπλοκών(12).

ΠΕΠΤΙΚΟ-ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η *Candida Albicans* είναι ο μύκητας που προσβάλλει συχνότερα τον οισοφάγο σε ασθενείς με AIDS. Οι ασθενείς με οισοφαγική καντιντίαση παρουσιάζουν τα τυπικά συμπτώματα της οδυνοφαγίας ή δυσφαγίας(12).

Οι αλλοιώσεις που αναγνωρίζονται αρχικά σε οισοφαγογράφημα διπλής αντίθεσης είναι οι πλάκες του βλεννογόνου οι οποίες απεικονίζονται σαν μικρά ελλείμματα πλήρωσης συνήθως κατά μήκος του οισοφάγου. Συυπάρχουν ενίοτε παχύνσεις των πτυχών και παρατηρούνται ανωμαλίες στη κινητικότητα, ευρήματα μη ειδικά. Το τυπικό πλακώδες πρότυπο εμφανίζεται με την εξέλιξη της νόσου και αντιστοιχεί σε οίδημα του υποβλεννογόνιου ιστού. Σε προχωρημένες καταστάσεις η κλασική οδοντωτή (*shaggy*) παρυφή του οισοφάγου οφείλεται σε εγκλωβισμό βαρίου μεταξύ των ψευδομεμβρανών και πλακών. Τέλος, δημιουργούνται και έλκη τα οποία μερικές φορές είναι πολυεστιακά(20). Η αξονική τομογραφία δεν είναι μέθοδος εκλογής, τα ευρήματα της ομοιογενούς πάχυνσης είναι μη ειδικά, ωστόσο χρήσιμη αποδεικνύεται η μέθοδος σε περιπτώσεις όπου υπάρχουν επιπλοκές από την προσβολή του οισοφάγου, σε περιπτώσεις περιτονίτιδας (από περιτοναϊκές πλύσεις) ή σε διάτρηση του γαστρεντερικού(20-24).

Η συστηματική καντιντίαση μπορεί και να αποβεί μοιραία για τον ασθενή, η αιματογενής διασπορά προκαλεί μικροαποστημάτια στο ήπαρ, στο σπλήνα, και τους νεφρούς. Τα αποστημάτια απεικονίζονται στην αξονική τομογραφία ως μικρές υπόπυκνες στρογγύλες εστιακές αλλοιώσεις. Για τον χαρακτηρισμό τους επιβάλλεται η ενδοφλέβια έγχυση ιωδιούχου σκιαγραφικού(25).

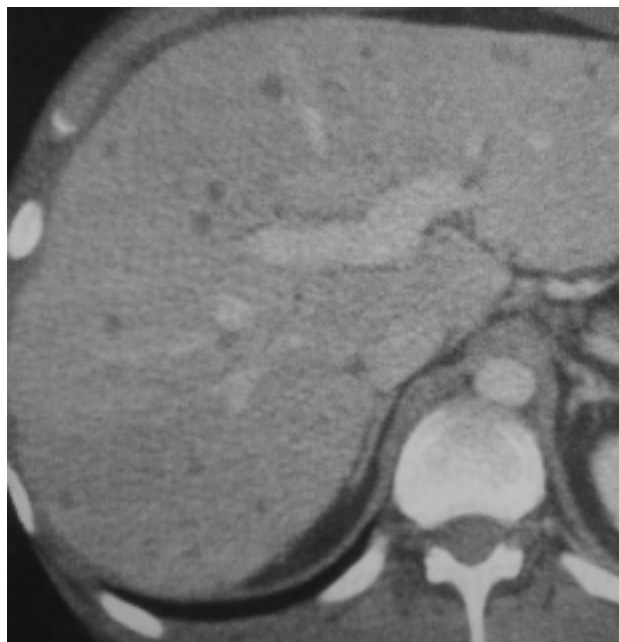
Οι μύκητες που προσβάλλουν πιο συχνά τα συμπαγή όργανα ανοσοκατεσταλμένων ασθενών είναι το ιστόπλασμα, ο κοκκιοειδομύκητας και ο κρυπτόκοκκος. Στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με AIDS, η διάχυτη ιστοπλάσωση οφείλεται σε ενδογε-

νή αναζωπύρωση παρά σε πρωτοπαθή λοίμωξη. Τα ακτινολογικά ευρήματα δεν βοηθούν, δεν απεικονίζονται αποτιτανωμένα κοκκιώματα στους πνεύμονες, τους λεμφαδένες, στο ήπαρ και τον σπλήνα. Ένα χαρακτηριστικό εύρημα, αλλά όχι σύνηθες, είναι η διάχυτη υπόπυκνη απεικόνιση του σπληνικού παρεγχύματος, εύρημα το οποίο δεν οφείλεται σε έμφρακτο. Παρατηρείται λεμφαδενοπάθεια στο 75% των περιπτώσεων, στο 50% αυτών οι λεμφαδένες έχουν χαμηλή ομοιογενή πυκνότητα και στο άλλο 50% μερικοί λεμφαδένες έχουν διάχυτη ή κεντρική χαμηλή πυκνότητα. Επίσης, παρατηρείται ήπια διόγκωση του ήπατος και του σπληνός. Η λοίμωξη από κρυπτόκοκκο παρουσιάζει τα ίδια ευρήματα στην αξονική τομογραφία κοιλίας(25-27).

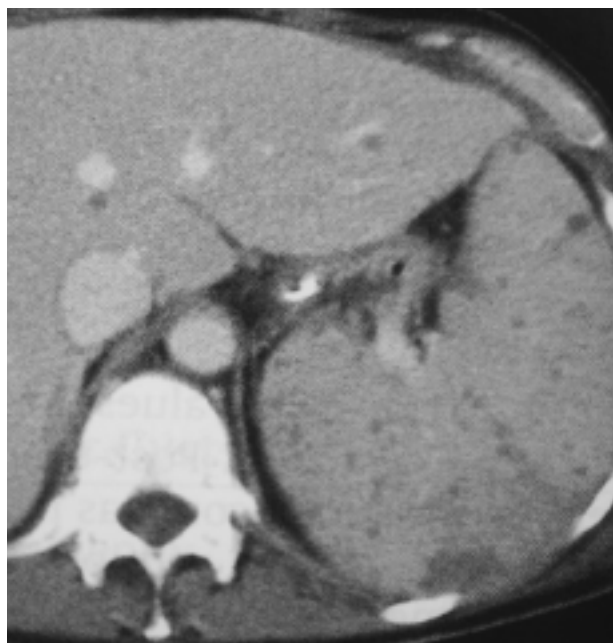
Σε ασθενείς με AIDS, η στοματική καντιντίαση είναι διάσπαρτη με συχνή προσβολή του οισοφάγου και του γυναικείου κόλπου. Τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας κοιλίας περιλαμβάνουν μικρές υπόπυκνες εστίες στο ήπαρ, στον σπλήνα και τους νεφρούς χωρίς τη παρουσία διογκωμένων λεμφαδένων, ευρήματα όμοια με αυτά της καντιντίασης που συναντάται σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια λόγω χρήσης κυτταροστατικών (εικ. 4,5).

Η προσβολή των νεφρών στη συστηματική καντιντίαση είναι συχνή. Εμφανίζεται με τρεις μορφές:

- α) Οξεία πυελονεφρίτιδα - οι μύκητες αναπτύσσονται στα σωληνάρια δημιουργώντας φλοιώδη και



Εικόνα 4. Αποστημάτια ήπατος.



Εικόνα 5. Αποστημάτια σπληνός.

μυελώδη αποστημάτια, προκαλώντας διάμεσο οίδημα και τελικά νεφρική ανεπάρκεια.

β) Χρόνια μορφή - ευρήματα είναι η υδρονέφρωση και η χρόνια πυελονεφρίτιδα.

γ) Διάχυτη καντιντίαση - προσβάλλει πολλά όργανα.

Η απεκκριτική ουρογραφία μπορεί να αναδείξει πολλαπλά μυκητώματα στη νεφρική πύελο και στο ανώτερο τριτημόριο του ουρητήρα σε ασθενείς με πυελονεφρίτιδα. Επειδή η νεφρική λειτουργία μπορεί να είναι επηρεασμένη, ο μόνος τρόπος απεικόνισης των αλλοιώσεων είναι μέσω της παλίνδρομης ουρογραφίας. Η πύελος εμφανίζει ακτινωτή και ανώμαλη παρυφή με ακανόνιστα ελλείμματα πλήρωσης. Η οξεία σωληναριακή νέκρωση που οφείλεται στη καντιντίαση έχει την ίδια ακτινολογική εικόνα με την νέκρωση που οφείλεται σε άλλα αίτια, ωστόσο μπορεί να υπάρχουν περισσότερα υπολείμματα στους κάλυκες και την πύελο. Τα ευρήματα αυτά αντιστοιχούν σε νεκρωμένες θηλές με μυκητώματα εντός αυτών (mycelial masses). Τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας είναι παρόμοια(12,26).

Ο βλαστομύκητας μπορεί να προσβάλλει το γεννητικό σύστημα του άνδρα με αποτέλεσμα διάχυτη διόγκωση του προστάτη και ορχεοεπιδυμίτιδα, παθολογία η οποία μπορεί να αξιολογηθεί και παρακολουθηθεί με την υπερηχοτομογραφία. Η επιδιδυμίδα ελέγχεται διογκωμένη με μεικτή ηχογένεια, οι υπόηχες περιοχές αντιστοιχούν σε οίδημα και οι υπερηχογενείς σε αιμορραγικές εστίες. Πιθανά να συνυπάρ-

χει και υδροκήλη με υλικό το οποίο επιπλέει εντός. Σε προχωρημένες περιπτώσεις μπορεί να ανευρεθούν μικροαποστημάτια τα οποία απεικονίζονται ως υπόχες περιοχές με εκφυλισμένο κέντρο ενώ, εάν ραγούν, τότε δημιουργείται πυοκήλη με υδρο-υδρικό επίπεδο. Το Doppler απεικονίζει διατεταμένα αγγεία στην επιδιδυμίδα(12,28).

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ

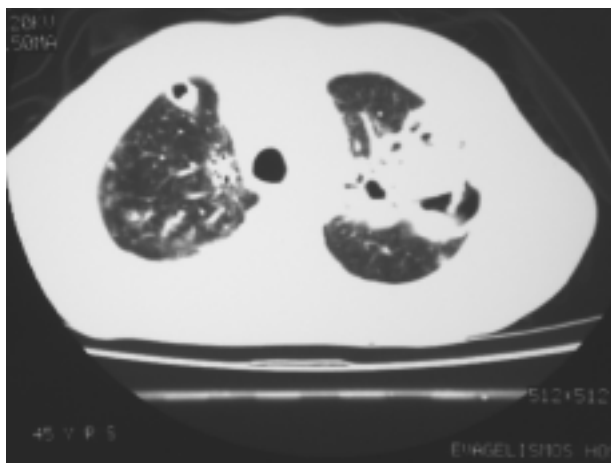
Α) Ασπεργίλλος

Η διηθητική ασπεργίλλωση είναι συχνή λοίμωξη σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, όπως ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας αν και συχνότερα προσβαλλόμενοι ασθενείς είναι αυτοί μετά από παρατεταμένη θεραπεία λευχαιμίας(29).

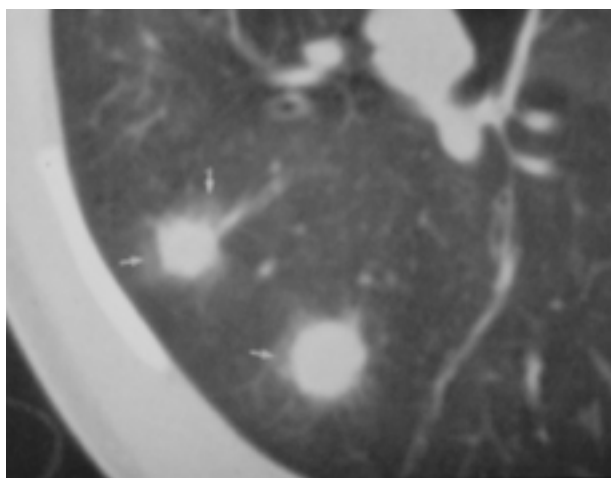
Παθολογοανατομικά, υπάρχουν δυο τύποι διηθητικής ασπεργίλλωσης, η διηθητική των αεραγωγών και η αγγειοδιηθητική ασπεργίλλωση. Η αγγειοδιηθητική προκαλεί απόφραξη των μεσαίων και μεγάλων διαμέτρου αγγείων από βύσματα μυκηλίων με αποτέλεσμα τη δημιουργία εμφράκτων. Η διηθητική μορφή των αεραγωγών αφορά στο 30% των περιπτώσεων.

Τα ακτινολογικά ευρήματα της διηθητικής ασπεργίλλωσης είναι μη ειδικά, παρατηρούνται ασαφή οζίδια, διηθήματα με συμπαγή στοιχεία, τμηματικές και υποτμηματικές πυκνώσεις(30-33) (εικ. 6). Το μόνο ειδικό ακτινολογικό σημείο είναι το ασπεργίλλωμα το οποίο αφορά στην ανάπτυξη του μύκητα σε προεπάρχουσα κοιλότητα, με χαρακτηριστικό το σημείο του μηνίσκου(34,35) (εικ. 8). Το χαρακτηριστικό του ασπεργίλλωματος σε ασθενείς με AIDS είναι ότι οι προεπάρχουσες κοιλότητες αφορούν σε προηγηθείσα λοίμωξη από PCP και όχι στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης(36-39).

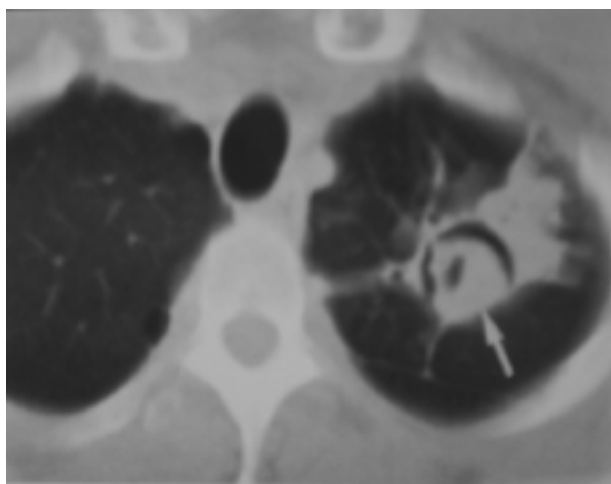
Στην αξονική τομογραφία υψηλής διακριτικότητας, ένα αρχικό εύρημα που απεικονίζεται είναι το σημείο της άλω. Αυτό αφορά στη παρουσία πυκνού παρεγχυματικού όζου με διήθημα του τύπου της θολής ύαλου πέριξ αυτού. Η θολή ύαλος οφείλεται σε νέκρωση ή αιμορραγία περιφερικά του όζου ή στην παρουσία εμφράκτου. Μελέτες αναφέρουν την παρουσία του σημείου της άλω από 0% σε ασθενείς με AIDS μέχρι 73% σε άλλους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς(37,38). Επίσης, ορισμένοι ερευνητές αναφέρουν ότι σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με ευρήματα στην αξονική τομογραφία ενδεικτικά διηθητικής ασπεργίλλωσης με το παρόν σημείο της άλω, η εικόνα είναι χαρακτηριστική και δικαιολογεί την διάγνωση και έναρξη της θεραπείας(37,38). Σε μια άλλη μελέτη αναφέρεται ότι το σημείο της άλω είχε 100% ειδικότητα για τη διάγνωση της διηθητικής ασπεργίλλωσης (εικ. 7). Ωστόσο-



Εικόνα 6. Ασπεργίλλωση.



Εικόνα 7. Σημείο της άλω σε διηθητική ασπεργίλλωση.



Εικόνα 8. Σημείο μηνίσκου σε μυκήτωμα.

σο, το σημείο εμφανίζεται, σύμφωνα και με άλλες μελέτες, και σε λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό, τον ιό του έρπητα, σάρκωμα Kaposi, μεταστατικό αγγειοσάρκωμα και τη κοκκιωμάτωση του Wegener(40).

Ακτινολογικά ευρήματα που επίσης συναντώνται στη διηθητική ασπεργίλλωση είναι τμηματικές και υποτμηματικές πυκνώσεις, εστιακές ή πολυεστιακές, πάχυνση των τοιχωμάτων των βρόγχων και το σημείο του σπόγγου που αφορά σε μικρές φυσαλίδες αέρος περιφερικά ενός αποστήματος που οφείλεται σε ασπέργιλλο(41). Το χαρακτηριστικό εύρημα στην αξονική τομογραφία υψηλής διακριτικότητας στη διηθητική μορφή των αεραγωγών είναι η περιβρογχική πύκνωση, εύρημα που υποδηλώνει τη παρουσία βρογχοπνευμονίας από ασπέργιλλο ή παρουσία κεντρολοβιδιακών όζων 2-5 χιλ, εύρημα το οποίο οφείλεται σε βρογχιολίτιδα(42).

Η αξονική τομογραφία είναι περισσότερο ευαίσθητη από την ακτινογραφία θώρακος σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς για την ανάδειξη και τον χαρακτηρισμό της παθολογίας των πνευμόνων. Ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας είναι επικουρικός, πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε επιλεκτικές περιπτώσεις. Μελέτες αναφέρουν ότι το χαμηλό μαγνητικό σήμα του κέντρου στον όζο και το υψηλότερο στη περιφέρεια στην T2 ακολουθία (σημείο στόχου) συνηγορεί στη διάγνωση της ασπεργίλλωσης(43).

Η αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση είναι μια αντίδραση υπερευαισθησίας σε ασπέργιλλο που συχνά ανευρίσκεται στο έδαφος. Σχεδόν πάντα προσβάλλει ασθενείς που έχουν άσθμα ή κυστική ίνωση, 1-2% και 10% αντίστοιχα(44).

Τα ακτινολογικά ευρήματα, συγκεκριμένα αυτά της αξονικής τομογραφίας, έχουν ανακοινωθεί σε αρκετές μελέτες. Τυπικά ευρήματα είναι η διάταση των βρόγχων και οι κυλινδρικές βρογχεκτασίες. Αλλα ακτινολογικά ευρήματα είναι, διατεταμένα κεντρολοβιδιακά βρογχιόλια με εικόνα διακλαδιζόμενων κλαδιών (tree-in-bud), πυκνώσεις, ατελεκτασίες, κοιλότητες, εμφυσηματικές κύστες, ινώδη στοιχεία και ανωμαλίες στη πυκνότητα του πνευμονικού παρεγχύματος, όπως η εικόνα του μωσαϊκού και η παγίδευση αέρος στις λήψεις υψηλής διακριτικότητας σε φάση εισπνοής-εκπνοής. Οι προαναφερθείσες αλλοιώσεις εντοπίζονται κυρίως στους άνω λοβούς.

Η μορφή της χρόνιας νεκρωτικής ασπεργίλλωσης που προσβάλλει ασθενείς με άλλα υποκείμενα νοσήματα των πνευμόνων καθώς και με άλλες υποκείμενες παθήσεις έχει ως πρώτο εύρημα συνήθως τη χρόνια πύκνωση του άνω λοβού με συνοδό παχυπλευρίτιδα. Η κοιλοποίηση είναι συχνή επιπλοκή και περίπου το 50% αναπτύσσει απεργίλλωμα. Η διαφοροδιάγνωση μεταξύ ασθενών με χρόνια νεκρωτική

ασπεργίλλωση από ασθενείς με ασπεργίλλωμα είναι ενίοτε δύσκολη λόγω της αναφερόμενης επιπλοκής στη πρώτη περίπτωση(44,45).

B) Κρυπτόκοκκος

Υπάρχουν δύο τύποι *Cryptococcus neoformans*, ο *varneofomans* και ο *var gattii* - ο πρώτος προσβάλλει ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς ενώ ο δεύτερος ανοσοεπαρκείς πληθυσμούς. Τα πιο συχνά ακτινολογικά ευρήματα είναι η παρουσία μονήρους ή πολλαπλών όζων, με σαφή ή ασαφή όρια, λοβώδη ή τμηματική πύκνωση συνήθως των κάτω λοβών και δικτυοζιδιακά διηθήματα. Ενίοτε, όταν οι όζοι συρρέουν, μπορεί να πάρουν και τη μορφή μάζας. Συνοδά ακτινολογικά ευρήματα είναι η παρουσία κοιλοτήτων σε ασθενείς με AIDS, λεμφαδενοπάθεια και πλευριτικές συλλογές(46-49).

Γ) Ιστοπλάσμα

Η ιστοπλάσμωση είναι η πιο συχνή μυκητιασική λοίμωξη στις ΗΠΑ. Εμφανίζεται στο 5% των ασθενών με AIDS σε ενδημικές περιοχές. Τα ακτινολογικά ευρήματα είναι αρκετά και μη ειδικά. Τα οζίδια του πνεύμονα είναι το πιο συχνό εύρημα, συνήθως <3χιλ. Συνοδά ακτινολογικά ευρήματα είναι γραμμοειδή διηθήματα, πυκνώσεις, μικρές πλευριτικές συλλογές και λεμφαδενοπάθεια. Τα ευρήματα της ιστοπλάσμωσης συχνά μιμούνται αυτά της φυματίωσης(50,51).

Δ) Κάντιντα

Η καντιδίαση προσβάλλει ουδετεροπενικούς ασθενείς ή κατακεκλιμένους. Μπορεί να μεταδοθεί αιματογενώς ή μέσω εισρόφησης. Η αιματογενής διασπορά δημιουργεί διάχυτα οζίδια με σαφή όρια 2-10χιλ και προσβάλλει αμφοτέρους τους πνεύμονες. Η εισρόφηση του μύκητα προκαλεί τοπική ή διάχυτη βρογχοπνευμονία. Σπάνια σε παιδιά μπορεί να δημιουργηθούν κοιλότητες και να αναπτυχθεί ασπέργιλλος εντός αυτών. Προσοχή χρειάζεται σε περίπτωση προεξάρχουσας εμφυσηματικής κύστης διότι μπορεί να υποδυθεί συμμετοχή στη νόσο. Ενίοτε συνυπάρχει λεμφαδενοπάθεια των πυλών(52).

E) Παρακοκκιδιοειδομύκητας

Η παρακοκκιδιοειδομύκωση είναι η πιο συχνή ενδημική συστηματική μυκητίαση στη Λατινική Αμερική. Ενεργό πνευμονική προσβολή με υπολειπόμενα ινώδη στοιχεία απαντάται στο 70% των ασθενών με παρακοκκιδιοειδομύκωση. Οι πνεύμονες είναι το κύριο

όργανο στόχος και η βασική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς.

Τα ακτινολογικά ευρήματα είναι η μεσολοβιδιακή διάμεση πάχυνση, διηθήματα του τύπου της θολής υάλου, οζίδια ενίοτε κοιλοποιημένα, εμφυσηματικές περιοχές και πάχυνση των τοιχωμάτων των βρόγχων (εικ. 9). Νεότερες μελέτες αναφέρουν και το σημείο της ανάστροφης άλω (reversed halo sign) που αφορά σε εστιακή αλλοίωση θολής υάλου η οποία περιβάλλεται από δακτυλιοειδή ή ημισελινοειδή πυκνωτική άλω. Η θολή υάλος αντιστοιχεί σε φλεγμονή των κυψελίδων με κυτταρικά υπολείμματα ενώ ο δακτύλιος αντιστοιχεί σε περιοχές οργανωμένης πνευμονίας μέσα στους κυψελιδικούς πόρους (53-54).

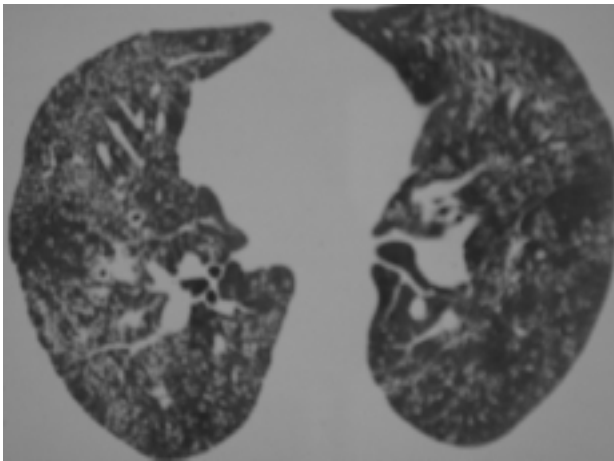
ΣΤ) Κοκκιδιοειδομύκτηας

1. Πρωτοπαθής πνευμονική κοκκιδιοειδομύκωση

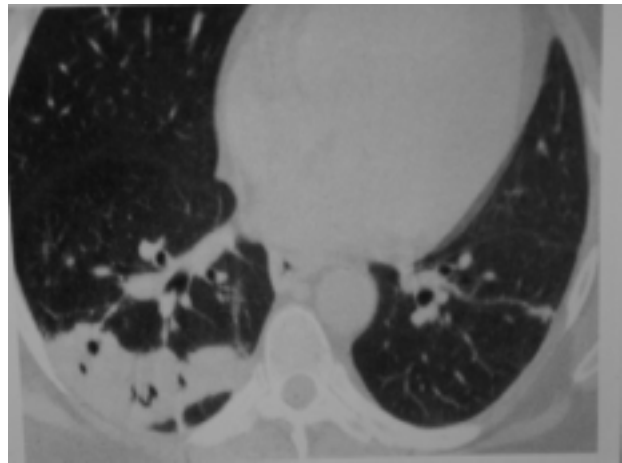
Τα πιο συχνά ακτινολογικά ευρήματα της πρωτοπαθούς πνευμονικής κοκκιδιοειδομύκωσης είναι η λοβώδης πνευμονία, η οποία απαντάται στο 50% των περιπτώσεων. Περίπου το 30% των ασθενών εμφανίζει ήπια περιφερικά διηθήματα και το 20% αυτών παρουσιάζει πυλαία λεμφαδενοπάθεια ή πλευριτική συλλογή. Σπάνια ευρήματα είναι τα πολλαπλά οζίδια, κοιλότητες με λεπτά ή παχιά τοιχώματα, και μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια (55) (εικ. 10).

2. Χρόνια πνευμονική κοκκιδιοειδομύκωση

Περίπου στο 5% των ασθενών παραμένουν υπολειμματικά στοιχεία. Σε ορισμένες περιπτώσεις ανα-



Εικόνα 9. Διάσπαρτα μικροοζίδια που κατά τόπους συρρέουν και περιβρογχική πάχυνση σε παρακοκκιδιοειδομύκωση.



Εικόνα 10. Πυκνωτικές εστίες δεξιού κάτω λοβού – κοιλοποίηση σε πρωτοπαθή κοκκιδιοειδομύκωση.

πτύσσονται συμπαγή οζίδια εντός των διηθημάτων τα οποία όμως είναι καλοήθη. Σε άλλους ασθενείς αναπτύσσονται λεπτοτοιχωματικές κοιλότητες οι οποίες όμως μπορεί να εξαφανιστούν μέσα σε δύο χρόνια. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι κοιλότητες μεγάλωνουν και μπορεί να ραγούν εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας, με αποτέλεσμα τη δημιουργία βροχοπλευρικού συριγγίου ή εμπυήματος. Η χρόνια προοδευτική πνευμονία μπορεί να προσβάλλει ασθενείς οι οποίοι δεν είναι ανοσοκατεσταλμένοι ή κατακεκλιμένοι. Τα ακτινολογικά ευρήματα μιμούνται αυτά της φυματίωσης, παρατηρούνται ινοδοσκληρυντικές αλλοιώσεις και όζοι με μικρές κοιλότητες στις κορυφές (56).

ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ (ΣΣ)

Η μυκητιασική λοίμωξη της σπονδυλικής στήλης και των οστών παρουσιάζει τα ίδια ακτινολογικά ευρήματα με αυτά των κοινών μικροβίων ή του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης. Η διάγνωση τίθεται αρκετές φορές μετά από διαδερμική παρακέντηση υπό την καθοδήγηση του αξονικού τομογράφου (57, 58).

ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ

Ο ασπέργιλλος και η κάντιντα μπορούν να προσβάλλουν το μυοκάρδιο αιματογενώς ενώ η μυοκαρδίτιδα από κάντιντα μπορεί να οφείλεται και σε επιπλοκή ενδοκαρδίτιδας. Μέχρι και το 15% των ασθενών που πεθαίνουν από διάσπαρτη ασπεργίλλωση έχει βρεθεί ότι έχουν προσβεβλημένο μυοκάρδιο. Τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας είναι η απεικόνιση οίδηματώδους μυοκαρδίου με αυξημένο μαγνητικό σήμα

στη T2 ακολουθία. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας μπορεί να απεικονισθούν μικροαποστημάτια εντός του μυοκαρδίου ή έντονη σκιαγραφική ενίσχυση του ενδοκαρδίου. Εχει παρατηρηθεί και μείωση της συσταλτικότητας των περιοχών που εμφανίζουν την σκιαγραφική ενίσχυση. Συνήθως συνυπάρχει περικαρδιακή συλλογή(59-61).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Sze G, Zimmerman RD. The magnetic resonance imaging of infections and inflammatory diseases. *Radiol Clin North Am* 1988; 26: 839-859.
- Bazan C, Rinaldi MG, Rauch R, et al. Fungal infections of the brain. *Neuroimaging Clin North Am* 1991; 1:57-88.
- Thurnher MM, Thurnher SAA, Schindler E. CNS involvement in AIDS: spectrum of CT and MR findings. *Eur Radiol* 1997; 7:1091-1097.
- Ostrow TD, Hudgins PA. Magnetic resonance imaging of intracranial fungal infections. *Top Magn Reson Imaging* 1994; 6(1):22-31.
- Jenkins JR, Siqueira E, Al-Kawi MZ. Cranial manifestations of aspergillosis. *Neuroradiology* 1987; 29:181-185.
- Andreula CF, Burdi N, Carella A. CNS cryptococcosis in AIDS: spectrum of MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17:438-441.
- Matheus VP, Alo PL, Glass JD, et al. AIDS related cryptococcosis. *AJNR* 1992; 13:1477-1478.
- Popovich MJ, Arthur RH, Helmer E. CT of intracranial cryptococcosis. *AJNR* 1990; 11:139-142.
- Tan CT, Kuan BB. Cryptococcus meningitis, clinical and CT considerations. *Neuroradiology* 1987; 29:43-46.
- Tien RD, Chu PK, Hesselink JR. Intracranial cryptococcosis in immunocompromised patients: CT and MRI findings in 29 cases. *AJNR* 1991; 12:283-289.
- Balakrishnan J, Becker PS, Kumar AJ, et al. Acquired immunodeficiency syndrome: correlation of radiologic and pathologic findings in the brain. *Radiographics* 1990; 10(2):201-215.
- Chang KH, Han MH, Roh JK, et al. Gd-DTPA enhanced MR imaging of the brain in patients with meningitis: Comparison with CT. *AJNR* 1990; 11:69-76.
- Chrysikopoulos HS, Press GA, Grafe MR, et al. Encephalitis caused by human immunodeficiency virus: CT and MR imaging manifestations with clinical and pathologic correlation. *Radiology* 1990; 175:185-191.
- Rosenblum MC, Hoff JT, Norman D, et al. Decreased mortality from brain abscesses since the advent of computerized tomography. *J Neurosurg* 1978; 49:658-668.
- Chong Wk, Sweeney B, Wilkinson ID, et al. Proton spectroscopy of the brain in HIV infection: correlation with clinical, immunologic, and MR imaging findings. *Radiology* 1993; 188(1):119-124.
- Jarvik JG, Lenkinski RE, Grossman RI, et al. Proton MR spectroscopy of HIV-infected patients: characterization of abnormalities with imaging and clinical correlation. *Radiology* 1993; 186(3):739-744.
- Pierce MA, Johnson MD, Maciunas RJ, et al. Evaluating contrast-enhancing brain lesions in patients with AIDS by using positron emission tomography. *Ann Intern Med* 1995; 123(8):594-598.
- Jenkins JR, Siqueira E, Al-Kawi Mz. Cranial manifestations of aspergillosis. *Neuroradiology* 1987; 29:181-185.
- Press GA, Weindling SM, Hesselina JR, et al. Rhinocerebral mucormycosis: MR manifestations. *J Comput Assist Tomogr* 1988; 12:744-749.
- Gamba JL, Woodruff WW, DJang WT, et al. Craniofacial mucormycosis: Assessment with CT. *Radiology* 1986; 160:207-212.
- Frager D, Kotler DP, Baer J. Idiopathic oesophageal ulceration in the acquired immunodeficiency syndrome: radiologic reappraisal in 10 patients. *Abdom Imaging* 1994; 19:2-5
- Rabeneck L, Popovic M, Gartner S, et al. Acute HIV infection presenting with painful swallowing and oesophageal ulcers. *JAMA* 1990; 262:2318-2322.
- Mathieson R, Dutta S. Candida oesophagitis. *Dig Dis Sci* 1983 ; 28 ;365-370.
- Berk RN, Wall SD, McArdlw CB, et al. Cryptosporidiosis of the stomach and small intestine in patients with AIDS. *AJR* 1984; 143:549-554.
- Radin DR. HIV infection: analysis in 259 consecutive patients with abnormal abdominal CT findings. *Radiology* 1995; 197:712-722.
- Shirkhoda A. CT findings in hepatosplenic and renal candidiasis. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11:795-798.
- Radin DR. Disseminated histoplasmosis: abdominal CT findings in 16 patients. *AJR* 1991; 157:955-958.
- See WA, Mack LA, Krieger Jm. Scrotal ultrasonography: a predictor of complicated epididymitis requiring orchidectomy. *J Urol* 1988; 139:55.
- Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings of CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985; 157: 611-614.
- Hruban RH, Meziane MA, Zerhouni EA, et al. Radiologic-pathologic correlation of the CT halo sign in invasive aspergillosis. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11:534-536/
- Logan PM, Primack PL, Miller RR, et al. Invasive aspergillosis of the airways: radiographic, CT and pathologic findings. *Radiology* 1994; 193:383-388.
- Blum U, Windfuhr M, Buitrago-Tellez C, et al. Invasive aspergillosis. MRI, CT and plain radiographic findings and their contribution for early diagnosis. *Chest* 1994; 106:1156-1161.
- Rosenow EC III, et al. Pulmonary disease in the immunocompromised host. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:473-87.
- Gefter WB. The spectrum of pulmonary aspergillus. *J Thorac Imag* 1992; 7:56-74.
- Curtis AMB, Smith GJW, Ravin CE. Air crescent sign of invasive pulmonary aspergillosis. *Radiology* 1979; 133:17-21.
- Klapholz A, Solomon N, Perman DC, et al. Aspergillosis

- in the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1991; 100:1614-1618.
37. Denning DW, Follanshbee SE, Scolaro M, et al. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324:645-662.
 38. Addrizzo-Harris D, Harkin TJ, McGuinness G, et al. Pulmonary aspergilloma and AIDS: a comparison of HIV-infected and HIV-negative individuals. *Chest* 1997; 111:612-618.
 39. Pursell KJ, Telzak EE, Armstrong D. Aspergillus species colonization and invasive disease in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 41:141-148.
 40. Primack SL, Hartman TE, Lee KS, et al. Pulmonary nodules and the CT halo sign. *Radiology* 1994; 190:513-515.
 41. Lorcher U, Ferretti G, Brodt H, et al. Chest Imaging in HIV-Positive Patients, [Syllabus], *Radiology in AIDS*. European Congress of Radiology, Vienna, Austria, 1997.
 42. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch Pa, et al. CT of invasive pulmonary aspergillosis. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150:1015-1020.
 43. Herold CJ, Kramer J, Sertl K, et al. Invasive pulmonary aspergillosis: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1989; 173:717-723.
 44. Batteman ED. A new look at the natural history of aspergillus hypersensitivity in asthmatics. *Respir Med* 1994; 88:325-327.
 45. Elliot MW, Newman Taylor AJ. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Exp Allergy* 1997; 27[Suppl 1]: 55-59.
 46. Fox D, Muller N. Pulmonary Cryptococcosis in Immunocompetent Patients: CT findings in 12 patients. *AJR* 2005; 185:622-626.
 47. Roebuck DJ, Fisher DA, Currie BJ. Cryptococcosis in HIV negative patients: findings on chest radiography. *Thorax* 1998; 53:554-557.
 48. Nadrous HC, Antonios VS, Terrell CL, et al. Pulmonary cryptococcosis in immunocompromised patients. *Chest* 2003; 124:2143-2147.
 49. Zinck SE, Leung AN, Frost M, et al. Pulmonary cryptococcosis: CT and pathologic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 6:330-334.
 50. Conces DJ, Stockberger SM, Tarver RD, et al. Disseminated histoplasmosis in AIDS: findings on chest radiographs. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160:15-19.
 51. Salzman SH, Smith RC, Aranda CP. Histoplasmosis in patients at risk for the acquired immunodeficiency syndrome in a nonendemic setting. *Chest* 1988; 93:916-921.
 52. McLoud TC. Radiographic Techniques. In Shelhamer J, Pizz PA, Parillo JE, et al(eds): *Respiratory Disease in the Immunosuppressed Host*. Philadelphia, JB Lippincott, 1991, p39.
 53. Emerson GL, Dante EL, Davaus T. Reversed Halo Sign in Pulmonary Paracoccidiodomycosis. *AJR* 2005; 184:1932-1934.
 54. Voloudaki AE, Bouros DA, Froudarakis ME, et al. Crescentic and ring-shaped opacities: CT features in two cases of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *Acta Radiol* 1996; 37:889-892.
 55. McLoud T, Naidich D. Thoracic Disease in the Immunocompromised Patient. *Radiol Clin N Am* 1992; 30(3):525-554.
 56. Jamison HW. A roentgen study of chronic pulmonary coccidiodomycosis. *AJR* 1946; 55:398-412.
 57. Carragee EJ. Pyogenic vertebral osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79:874-880.
 58. Desai SS. Early diagnosis of spinal tuberculosis by MRI. *J Bone Joint Surg Br* 1994; 76:863-869.
 59. Kim JR, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343:1445-1453.
 60. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis. A comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004; 109:1250-1258.
 61. Bogaert J, Dymarkowski S. Delayed contrast-enhanced MRI: use in myocardial viability assessment and other cardiac pathology [Suppl 2] *European Radiology* 2005; 15:B52-B57.

Θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων

Β. Παπασταμόπουλος

Εισαγωγή

Η συχνότητα των εν τω βάθει μυκητιάσεων έχει αυξηθεί δραματικά στη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών ως αποτέλεσμα των ιατρικών εξελίξεων στη χημειοθεραπεία, τη θεραπεία με ευρέως φάσματος αντιβιοτικά και την τοποθέτηση εμφυτευόμενων ιατρικών συσκευών, τις μεταμοσχεύσεις μυελού οστών και συμπαγών οργάνων, την επιδημία από τον HIV και την αύξηση της ηλικίας του πληθυσμού. Η θνητότητα που οφείλεται στις μυκητιάσεις αυξήθηκε στις ΗΠΑ 3,4 φορές από το 1987 έως το 1997, οφειλόμενη σε σημαντικό βαθμό στις λοιμώξεις από κρυπτόκοκκο και *Pneumocystis carinii* στους HIV(+) ασθενείς(1). Παρόλη τη μείωση αυτών των λοιμώξεων με τη χρήση προφύλαξης και αποτελεσματικής αντιρετροϊκής θεραπείας, οι εν τω βάθει καντινιόσεις και ασπεργίλλωσις παραμένουν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε HIV(-) ασθενείς(2).

Η αιτιολογία των εν τω βάθει μυκητιάσεων έχει αλλάξει. Έτσι, ενώ κυριαρχούσε η *Candida albicans*, τώρα κυριαρχεί ο ασπέργιλλος, άλλα είδη *Candida* και μύκητες, όπως το *Fusarium* και οι ζυγομύκητες(3).

Στο παρόν άρθρο θα δοθεί έμφαση στις λοιμώξεις από *Candida* και *Aspergillus* και τη θεραπεία τους με τα νεώτερα αντιμυκητιασικά φάρμακα (κασποφουγκίνη και βορικοναζόλη) καθώς και στα δεδομένα που υπάρχουν για τη θεραπεία των σοβαρών μυκητιασικών λοιμώξεων με συνδυασμούς αντιμυκητιασικών φαρμάκων.

Ασπεργίλλωση

Η θνητότητα που οφείλεται στην εν τω βάθει ασπεργίλλωση εξακολουθεί να παραμένει μεγάλη και φθάνει στο 58% κατά μέσο όρο, ενώ είναι πολύ μεγαλύτερη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού(87%) ή ασθενείς με λοίμωξη στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα ή διάσπαρτη(90%)(2). Επι-

πλέον απομονώνονται και είδη *Aspergillus* διαφορετικά από τον *A. fumigatus*, όπως ο *A. terreus*(4), που συχνά είναι ανθεκτικός στην αμφοτερικίνη Β, ενώ εμφανίζεται ευαίσθητος στις νεότερες αζόλες και τις εχινοκανδίνες(5). Τέλος, η επιδημιολογία φαίνεται να αλλάζει και εκτός από τους ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού προσβάλλονται από *Aspergillus* και ασθενείς που έχουν υποστεί μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, πάσχουν από AIDS ή λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, *infliximab*(6,7) ή *alemtuzumab*(8).

Από τα νεώτερα αντιμυκητιασικά φάρμακα κλινικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί με την κασποφουγκίνη και τη βορικοναζόλη. Η κασποφουγκίνη στη θεραπεία διάσωσης ασθενών με εν τω βάθει ασπεργίλλωση που είχαν αποτύχει ή δεν ανεχόντουσαν τη θεραπεία με AMB, λιποσωματική AMB ή τριαζόλες, είχε ικανοποιητική απάντηση στο 45% των ασθενών (38/73 ασθενείς)(9).

Η θεραπεία με βορικοναζόλη σε τυχαίοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με εν τω βάθει ασπεργίλλωση ήταν ανώτερη από την AMB όσο αφορά στην ανταπόκριση (μερική ή ολική) στη θεραπεία και στην επιβίωση(10), σε σύγκριση δε με τη λιποσωματική AMB ήταν ισοδύναμη, με λιγότερες όμως παρενέργειες(11).

Καντινιόση

Η *Candida* περιλαμβάνεται μεταξύ των συχνότερων συστηματικών (bloodstream) λοιμώξεων παγκοσμίως(12,13). Αν και οι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι γνωστοί – αποικισμός από *Candida*, χρόνος νοσηλείας, χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά, και χρήση παρεντερικής διατροφής, αντιβιοτικών ή κεντρικών αγγειακών γραμμών – είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ο πληθυσμός των ασθενών που βρίσκεται πραγματικά σε μεγάλο κίνδυνο. Η *Candida* αποτελεί σημαντικό αίτιο σήψης στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Η θνητότητα από καντινιαιμία κυμαίνεται από 30-61%. Η επιδημιολογία των λοιμώξεων από *Candida* μεταβάλλεται και ενώ στο παρελθόν η *C. albicans* ήταν το σύνθητες παθογόνο, σήμερα αποτελεί λιγότερο από το 50% (3,13), λόγω της αύξησης των

candida non-albicans.

Από τα νεώτερα αντιμυκητιασικά φάρμακα κλινικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί με την κασποφουγκίνη και τη βορικοναζόλη. Σε τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη η κασποφουγκίνη είχε παρόμοια αποτελεσματικότητα, αλλά σημαντικά χαμηλότερη τοξικότητα από την AMB, σε ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη από *Candida* ή καντινταιμία(14). Σε σχέση με τη λιποσωματική AMB, η κασποφουγκίνη ήταν ισοδύναμη ως εμπειρική αντιμυκητιασική θεραπεία σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με πυρετό(11). Τέλος, η κασποφουγκίνη ήταν το ίδιο αποτελεσματική με τη φλουκοναζόλη σε HIV(+) ασθενείς με οισοφαγίτιδα από *Candida*(15).

Σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με καντινταιμία, η βορικοναζόλη ήταν το ίδιο αποτελεσματική με τη φλουκοναζόλη (16) ή με τη χορήγηση AMB ακολουθούμενης από φλουκοναζόλη *per os*(17).

Ζυγομύκητες

Το ενδιαφέρον μας έχει αναζωπυρωθεί μετά από αναφορές για λοιμώξεις από ζυγομύκητες σε βαριά ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, ιδιαίτερα σε αυτούς που έχουν λάβει προφύλαξη ή θεραπεία για μακρύ χρονικό διάστημα με βορικοναζόλη (18-21) ή και εχινοκανδίνες(18,22). Η εμφάνιση μίας λοίμωξης σε ασθενή που βρίσκεται σε θεραπεία ή προφύλαξη με βορικοναζόλη ή και άλλα αντιμυκητιασικά φάρμακα, θα πρέπει να θέσει την υποψία μιας ασυνήθιστης λοίμωξης και να καταβληθεί κάθε προσπάθεια για να τεθεί η ορθή διάγνωση.

Εξέλιξη στην αντιμυκητιασική θεραπεία

Η δεοξυχολική αμφοτερικίνη B (AMB) για περισσότερες από τέσσερις δεκαετίες έχει αποτελέσει την κλασική θεραπευτική επιλογή για τις εν τω βάθει μυκητιάσεις. Η χρησιμότητά της όμως περιορίζεται από τη μεγάλη τοξικότητά της που σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα σε βαριά ασθενείς και αυξημένο κόστος νοσηλείας(23).

Τα νεώτερα αντιμυκητιασικά φάρμακα περιλαμβάνουν τις λιπιδικές μορφές της AMB, τις νεώτερες αζόλες και μια καινούργια κατηγορία, τις εχινοκανδίνες. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται συγκριτικά τα φαρμακολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά επιλεγμένων αντιμυκητιασικών φαρμάκων(24).

Λιπιδικές μορφές αμφοτερικίνης B

Οι λιπιδικές μορφές της AMB είναι λιγότερο τοξικές, αλλά έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα με

την μητρική μορφή(23). Το θεωρητικό πλεονέκτημα ενός λιπιδικού συστήματος απελευθέρωσης AMB είναι η εκλεκτική εναπόθεση του φαρμάκου στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα(ήπαρ, σπλήνα, λεμφαδένες) και σε πολύ μικρότερο βαθμό στα νεφρά και στο μυελό των οστών. Στην Ελλάδα είναι διαθέσιμες δύο μορφές, η λιποσωματική AMB (L-AMB, AMBISOME) και η AMB σε σύμπλεγμα λιπιδίων (ABCL, AMB Lipid Complex, ABELCET). Οι λιπιδικές μορφές της AMB έχουν φαρμακοκινητικές ιδιότητες που διαφέρουν σημαντικά σε σχέση με αυτές της συμβατικής, αλλά και μεταξύ τους. Η κλινική σημασία των διαφορών αυτών είναι ασαφής, δεδομένου ότι καμία φαρμακοκινητική παράμετρος δεν έχει συσχετισθεί με την κλινική ανταπόκριση ή την τοξικότητα.

Caspofungin(25) (CANCIDAS)

Μηχανισμός δράσης:

Το caspofungin acetate είναι μία ημισυνθετική λιποπεπτιδική ένωση (echinocandin), η οποία συντίθεται από ένα προϊόν ζύμωσης του *Glearea lozoyensis*. Το caspofungin acetate αναστέλλει τη σύνθεση της βήτα (1,3)-D-γλυκάνης που είναι βασικό συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος πολλών νηματοειδών μυκήτων και ζυμομυκήτων. Η βήτα (1,3)-D γλυκάνη δεν υπάρχει στα κύτταρα των θηλαστικών. Μυκητοκτόνος δραστηριότητα με το caspofungin έχει αποδειχτεί έναντι μυκήτων *Candida*. Μελέτες *in vitro* και *in vivo* έδειξαν ότι η έκθεση του *Aspergillus* στο caspofungin οδήγησε σε λύση και θάνατο των κορυφαίων άκρων και των σημείων διακλάδωσης των υφών, όπου εμφανίζεται κυτταρική ανάπτυξη και διαίρεση.

Το caspofungin έχει *in vitro* δραστηριότητα έναντι των ειδών *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus*, και *Aspergillus candidus*). Το Caspofungin έχει επίσης δραστηριότητα *in vitro* έναντι των ειδών *Candida* (*Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida lipolytica*, *Candida lusitaniae*, *Candida parapsilosis*, *Candida rugosa* και *Candida tropicalis*, συμπεριλαμβανομένων και αυτών με επίκτητο ή ενδογενή ανθεκτικότητα σε flucanazole, amphotericin B, και 5-flucytosine.

Θεραπευτικές ενδείξεις

- Θεραπεία της εν τω βάθει καντιντίασης σε ενήλικες ασθενείς.
- Θεραπεία της εν τω βάθει ασπεργίλλωσης σε ενήλικες ασθενείς που είναι ανθεκτικοί ή δεν ανέχονται την αμφοτερικίνη B, λιπιδικές μορφές της αμφοτε-

Πίνακας 1. Σύγκριση φαρμακολογικών και κλινικών χαρακτηριστικών επιλεγμένων αντιμυκητιασικών φαρμάκων(24)

Χαρακτηριστικό	AmBd	ABLc	L-AmB	FCZ	ICZ	VCZ	CAS
Αντιμυκητιασικό φάσμα							
<i>Aspergillus</i> sp	Μυκητοκτόνο	Μυκητοκτόνο	Μυκητοκτόνο	Μη δραστικό	Μυκητοκτόνο	Μυκητοκτόνο	Μυκοστατικό
<i>Candida albicans</i>	Μυκητοκτόνο	Μυκητοκτόνο	Μυκητοκτόνο	Μυκοστατικό	Μυκοστατικό	Μυκοστατικό	Μυκητοκτόνο
Non- <i>albicans</i> sp	Μυκητοκτόνο	Μυκητοκτόνο	Μυκητοκτόνο	Περιορισμένο	Περιορισμένο	Μυκοστατικό	Μυκητοκτόνο
Αποτελεσματικότητα αποδειγμένη	IA, IC, FN	IA, IC	IA, IC, FN	IC	IC, IA, FN	IA	IA, IC
Ανεπιθύμητες ενέργειες (%)							
Νεφροτοξικότητα ^a	23-53	11-42	0-21	1-2	5	7	1-7
Σχετιζόμενες με την έγχυση	30-87	30-80	5-30	1	10	3-13	1-5
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	1-16	4-27	5-26	1-14 ^b	1-7 ^b	7-18 ^b	2-8
Οπτικές	4	-	-	8	-	20-45	-
Εξάνθημα	1-3	4	2	4-5	9	6-8	1-7
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	Ελάχιστες	Ελάχιστες	Ελάχιστες	Λίγες-μέτριες	Μέτριες	Πολλές	Λίγες
Φαρμακοκινητική							
Βιοδιαθεσιμότητα per os	Ελάχιστη	Ελάχιστη	Ελάχιστη	> 80%	20-60%	96%	Ελάχιστη
Διείσδυση στο ΚΝΣ	Ελάχιστη	> 70%	Ελάχιστη	96%	Ελάχιστη	20-50%	Άγνωστη
Κύρια οδός αποβολής	Άγνωστη	Άγνωστη	Άγνωστη	Νεφρική	Ηπατικό κυττόχρωμα P450	Ηπατικό κυττόχρωμα P450	Υδρόλυση, N-ακετυλίωση
Δόση	0.5-1.5 mg/kg q.d.	5 mg/kg q.d.	3-6 mg/kg q.d.	400 mg q.d.	200 mg b.i.d.	LD 6 mg/kg b.i.d., MD 3-4 mg/kg b.i.d.	LD 70 mg, MD 50 mg q.d.

AmBd = amphotericin B deoxycholate; ABLc = amphotericin B lipid complex; L-AmB = liposomal amphotericin B; FCZ = fluconazole; ICZ = itraconazole; VCZ = voriconazole; CAS = caspofungin; IA = εν τω βάθει ασπεργίλλωση; IC = εν τω βάθει καντιντίαση; FN = εμπύρετη ουδετεροπενία; LD = δόση φόρτισης; MD = δόση συντήρησης.

^a Η συχνότητα ποικίλει ανάλογα με τον ορισμό και την ημερήσια ή συνολική δόση που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη.

^b Ηπατίτιδα (σπάνια)

ρικής Β και/ή την ιτρακοναζόλη. Η ανθεκτικότητα ορίζεται ως η εξέλιξη της φλεγμονής ή η αποτυχία βελτίωσής της μετά από προηγηθείσα αποτελεσματική αντιμυκητιασική θεραπεία με θεραπευτικές δόσεις διάρκειας τουλάχιστον 7 ημερών.

- Εμπειρική θεραπεία για λοιμώξεις που θεωρούνται μυκητιασικές (όπως *Candida* ή *Aspergillus*) σε εμπύρετους, ουδετεροπενικούς ενήλικες ασθενείς.

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Είναι διαθέσιμα δύο φιαλίδια, των 70 mg και των 50 mg. Μια εφ' άπαξ δόση εφόδου 70 mg θα πρέπει να χορηγηθεί την Ημέρα -1, ακολουθούμενη στη

συνέχεια από 50 mg την ημέρα. Σε ασθενείς που έχουν βάρος πάνω από 80 kg, μετά την αρχική δόση εφόδου 70 -mg, συνιστάται CANCIDAS 70 mg ημερησίως. δόσεις μεγαλύτερες από 70 mg ημερησίως δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς.

Η διάρκεια της εμπειρικής θεραπείας πρέπει να βασίζεται στην κλινική ανταπόκριση του ασθενούς.

δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας που να βασίζεται στο γένος, τη φυλή ή την νεφρική δυσλειτουργία. Για ήπια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh score 5 έως 6), δεν είναι αναγκαία αναπροσαρμογή της δοσολογίας

Το caspofungin acetate δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. δεν συνιστάται η χρήση του σε

ασθενείς κάτω των 18 ετών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

αναιμία, υπομαγνησαιμία, κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, φλεβίτις/θρομβοφλεβίτις, ερυθρίαση, δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, ναυτία, διάρροια, έμετος, εξάνθημα, κνίδωση, εφίδρωση, πυρετός.

Αυξημένες τιμές των ηπατικών ενζύμων (AST, ALT, αλκαλική φωσφατάση, άμεση και ολική χολερυθρίνη) αυξημένη κρεατινίνη ορού, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένος αιματοκρίτης, μειωμένη τιμή του καλίου στο πλάσμα, υπομαγνησαιμία, χαμηλή τιμή αλβουμίνης, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, αυξημένος αριθμός ηωσινόφιλων, χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, αυξημένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων στα ούρα, αυξημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστικής, μειωμένη ολική πρωτεΐνη στο πλάσμα, αυξημένη πρωτεΐνη στα ούρα, αυξημένος χρόνος προθρομβίνης, χαμηλή τιμή του νατρίου, αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων στα ούρα, και χαμηλή τιμή του ασβεστίου.

Έχει αναφερθεί αναφυλαξία κατά την διάρκεια της χορήγησης του caspofungin, εξάνθημα, οίδημα, κνησμός, αίσθημα καύσου ή βρογχόσπασμος.

Στους ασθενείς με εν τω βάθει ασπεργίλλωση αναφέρθηκαν επίσης πνευμονικό οίδημα, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS), και ακτινολογικές διηθήσεις.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου: Ηπατοχολικές διαταραχές, εξοίδηση και περιφερικό οίδημα, υπερασβεσταίμια.

Βορικοναζόλη(26) (VFEND)

Μηχανισμός δράσης:

Η βορικοναζόλη παρουσιάζει in vitro ένα ευρύ φάσμα αντιμυκητιασικής δράσης, με αντιμυκητιασική ισχύ έναντι ειδών *Candida* (συμπεριλαμβανομένης της ανθεκτικής στη φλουκοναζόλη *C. krusei* και ανθεκτικών στελεχών των *C. glabrata* και *C. albicans*) και μυκητοκτόνο δράση έναντι όλων των ειδών *Aspergillus* που μελετήθηκαν. Επιπροσθέτως, η βορικοναζόλη παρουσιάζει in vitro μυκητοκτόνο δράση έναντι παθογόνων μυκήτων που απαιτούν άμεση αντιμετώπιση, συμπεριλαμβανομένων εκείνων, όπως *Scedosporium* ή *Fusarium*, που παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία στους υπάρχοντες αντιμυκητιασικούς παράγοντες. Ο τρόπος δράσης είναι η αναστολή της εξαρτημένης από το κυτόχρωμα P450 14α-στερολο-απο-

μεθυλίωσης, ενός απαραίτητου βήματος στη βιοσύνθεση της εργοστερόλης στο μύκητα.

Μικροβιολογία

Κλινική αποτελεσματικότητα (με μερική ή πλήρη ανταπόκριση) έχει αποδειχθεί για είδη *Aspergillus*, συμπεριλαμβανομένων των *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, είδη *Candida*, συμπεριλαμβανομένων των *C. albicans* και περιορισμένων αριθμών των *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. inconspicua*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, και *C. guilliermondii*, είδη *Scedosporium*, συμπεριλαμβανομένων των *S. apiospermum*, *S. prolificans* και είδη *Fusarium*.

Άλλες θεραπευθείσες μυκητιασικές λοιμώξεις (με συχνά μερική ή πλήρη ανταπόκριση) συμπεριλαμβάνουν μεμονωμένες περιπτώσεις ειδών *Alternaria*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, ειδών *Cladosporium*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserholium rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, ειδών *Penicillium*, συμπεριλαμβανομένου του *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* και ειδών *Trichosporon*, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων από το *T. beigeli*.

Έχει παρατηρηθεί in vitro δραστηριότητα έναντι κλινικά απομονωθέντων στελεχών ειδών *Acremonium*, ειδών *Alternaria*, ειδών *Bipolaris*, ειδών *Cladophialophora*, του *Histoplasma capsulatum*, με τα περισσότερα στελέχη να αναστέλλονται σε συγκεντρώσεις βορικοναζόλης εύρους από 0,05 έως 2 μg/ml.

Έχει εμφανιστεί in vitro δραστηριότητα στα ακόλουθα παθογόνα, αλλά η κλινική της σημασία είναι άγνωστη: είδη *Curvularia* και είδη *Sporothrix*

Θεραπευτικές ενδείξεις

Το VFEND, βορικοναζόλη, είναι μια τριαζόλη, ένας αντιμυκητιασικός παράγοντας ευρέως φάσματος και ενδείκνυται στις ακόλουθες λοιμώξεις:

- Θεραπεία της καντινταμίας σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς.
- Θεραπεία της εν τω βάθει ασπεργίλλωσης.
- Θεραπεία σοβαρών εν τω βάθει, ανθεκτικών στην φλουκοναζόλη, λοιμώξεων από *Candida* (συμπεριλαμβανομένης της *C. krusei*).
- Θεραπεία σοβαρών μυκητιασικών λοιμώξεων που προκαλούνται από είδη *Scedosporium* και *Fusarium*.

Το VFEND πρέπει να χορηγείται κατά κύριο λόγο σε ασθενείς με εξελισσόμενες, πιθανώς επαπειλούσες τη ζωή λοιμώξεις.

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης βορικοναζόλης

Ενδοφλέβια		Από του στόματος	
		Ασθενείς 40 kg και άνω	Ασθενείς κάτω των 40 kg
Δόση Εφόδου (εντός των πρώτων 24 ωρών)	6 mg/kg κάθε 12 ώρες (κατά τις πρώτες 24 ώρες)	400 mg κάθε 12 ώρες (κατά τις πρώτες 24 ώρες)	200 mg κάθε 12 ώρες (κατά τις πρώτες 24 ώρες)
Δόση Συντήρησης (μετά τις πρώτες 24 ώρες)	4 mg/kg δύο φορές ημερησίως	200 mg δύο φορές ημερησίως	100 mg δύο φορές ημερησίως

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οπτικές διαταραχές, πυρετός, εξάνθημα, εμετός, ναυτία, διάρροια, κεφαλαλγία, περιφερικό οίδημα και κοιλιακό άλγος.

Η βορικοναζόλη μεταβολίζεται από τα ισoenζυμα του κυτοχρώματος P450, CYP2C19, CYP2C9 και CYP3A4. Παρουσιάζει μεγάλο αριθμό αλληλεπιδράσεων με φάρμακα που μεταβολίζονται από το ίδιο ενζυμικό σύστημα.

Συνδυασμένη αντιμυκητιασική θεραπεία

Η ανάπτυξη πολλών αντιμυκητιασικών φαρμάκων και η δυσκολία στη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων έχει αναζωπυρώσει το ενδιαφέρον για τη θεραπεία τους με συνδυασμούς φαρμάκων, παρά κάποιες αρχικές ενδείξεις για ανταγωνισμό *in vitro* μεταξύ των ιμιδαζολών και της AMB. Φαίνεται ότι δεν υπάρχει ανταγωνισμός με τις αζόλες της νεώτερης γενιάς(23).

Η χρήση συνδυασμών έχει καθιερωθεί στις λοιμώξεις του ΚΝΣ από κρυπτόκοκκο, όπου η χορήγηση συνδυασμού AMB και 5-φθοριοκυτοκίνης αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπεία(27).

Για τις λοιμώξεις από *Candida*, οι Rex et al(28) απέδειξαν ότι ο συνδυασμός AMB και φλουκοναζόλης συνεπάγεται ταχύτερη αρνητικοποίηση των αιμοκαλλιεργίων από τη φλουκοναζόλη ως μονοθεραπεία, παρόλο που δεν υπήρχε διαφορά στην επιβίωση.

Μεγάλο είναι το ενδιαφέρον σήμερα για τη θεραπεία με συνδυασμό αντιμυκητιασικών της εν τω βάθει ασπεργίλλωσης. Μια πρόσφατη μη τυχαιοποιημένη μελέτη(29) που συνέκρινε θεραπεία διάσωσης με βορικοναζόλη μόνη ή συνδυασμό βορικοναζόλης και κασποφουγκίνης σε ασθενείς που ήδη είχαν λάβει θεραπεία με AMB, απέδειξε ότι η θνητότητα ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με βορικοναζόλη. Επίσης υπάρχουν μικρές μελέτες για τη χρήση συνδυασμού λιποσωματικής AMB

και κασποφουγκίνης, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα(30,31). Είναι φανερό ότι απαιτούνται τυχαιοποιημένες μελέτες για να αξιολογηθεί η θεραπεία με συνδυασμό αντιμυκητιασικών φαρμάκων ως θεραπεία επιλογής για την εν τω βάθει ασπεργίλλωση[*Viscoli C.*, 2004 39 /id].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis* 2001 Sep 1;33(5):641-7.
2. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001 Feb 1;32(3):358-66.
3. Eggiman P GJPD. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3:685-702.
4. Steinbach WJ BDKDeal. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis* 2004;39:192-8.
5. Pfaller MA MSHRJRN. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: Report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1032-7.
6. Patterson TF KWWMeal. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. 2000; 79: 250-60. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:250-60.
7. Warris A BAGP. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001; 344:1099-100.
8. Nath DS, Kandaswamy R, Gruessner R, Sutherland DE, Dunn DL, Humar A. Fungal infections in transplant recipients receiving alemtuzumab. *Transplant Proc* 2005 Mar;37(2):934-6.
9. Maertens J, Raad I, Petrikos G, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004 Dec 1;39(11):1563-71.
10. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Vorico-

- nazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002 Aug 8; 347(6):408-15.
11. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004 Sep 30;351(14):1391-402.
 12. Gudlaugsson O, Keal. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1172-7.
 13. Pappas PG, J. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:634-43.
 14. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002 Dec 19;347(25):2020-9.
 15. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002 Sep;113(4):294-9.
 16. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001 Nov 1;33(9):1447-54.
 17. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005 Oct 22;366(9495):1435-42.
 18. Kontoyannis DP. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005;191:1350-9.
 19. Siwek GT. Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2004;39:584-7.
 20. Pagano L, Gleissner B, Fianchi L. Breakthrough zygomycosis and voriconazole. *J Infect Dis* 2005 Oct 15;192(8):1496-7.
 21. van Well GT, van G, I, Ossenkopp YJ, van Furth AM, Zwaan CM. Zygomycete infection following voriconazole prophylaxis. *Lancet Infect Dis* 2005 Sep;5(9): 594.
 22. Kauffman CA. Zygomycosis: reemergence of an old pathogen. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 588-90.
 23. Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet* 2005 Sep 17;366(9490): 1013-25.
 24. Wong-Beringer Annie KJ. Systemic Antifungal Therapy: New Options, New Challenges. *Pharmacotherapy* 2003;23:1441-62.
 25. European Medicines Agency. CANCELAS. Περίληψη χαρακτηριστικών Προϊόντος(Rev 3). <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/cancelas/cancelas.htm> 2005 September 9 [cited 2005 Oct 10];
 26. European Medicines Agency. Vfend. Περίληψη χαρακτηριστικών Προϊόντος(Rev 3). <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/vfend/vfend.htm> 2005 August 30 [cited 2005 Oct 10];
 27. Saag MS. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000; 30:710-8.
 28. Rex JH. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003;36:1221-8.
 29. Marr KA. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:797-802.
 30. Kontoyannis DP. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer* 2003;98:292-9.
 31. Aliff TB. Refractory Aspergillus pneumonia in patients with acute leukemia: successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin. *Cancer* 2003;97:1025-32.
 32. Viscoli C. Combination therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:803-5.

ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ: Ι. Βλαχογιαννάκος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επιστημονική έρευνα τις τελευταίες δεκαετίες έχει οδηγήσει σε επαναστατική αύξηση της κατανόησης της παθογενετικής και ανοσοβιολογικής δράσης των ιών που προκαλούν οξεία ηπατική βλάβη στον άνθρωπο. Μέχρι σήμερα, 5 ιοί έχουν αναγνωρισθεί, οι οποίοι πρωτογενώς εκδηλώνονται κλινικά με οξεία ηπατίτιδα. Οι ιοί της ηπατίτιδας Α, Β, C, D και Ε. Η λοίμωξη με τους ιούς Α και Ε προκαλεί συχνά οξεία ικτερική ηπατίτιδα που ακολουθείται από ίαση με ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Αντιθέτως, οι ιοί Β και C καθώς και ο ελλειμματικός ιός D (δέλτα) που χρειάζεται την παρουσία του ιού Β για να ασκήσει την παθογόνο δράση του, μπορούν να πετύχουν τη μη εξουδετέρωσή τους από το ανοσολογικό σύστημα και την παραμονή τους στο ήπαρ, με συνέπεια την ενδεχόμενη εξέλιξη της οξείας ηπατικής βλάβης σε χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση του ήπατος ή/και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ).

Η επιδημιολογία, η παθογένεση, η φυσική πορεία, η διαγνωστική προσέγγιση και οι στρατηγικές θεραπευτικής αντιμετώπισης των χρονίων ηπατιτίδων που οφείλονται στους ιούς Β και C θα αποτελέσουν το αντικείμενο της στρογγύλης τράπεζας που ακολουθεί.

Η χρόνια ηπατίτιδα Β αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα υγείας αφού υπάρχουν 360 εκατομμύρια πάσχοντες σε όλο τον κόσμο και 500.000 περίπου πεθαίνουν ετησίως από κίρρωση του ήπατος και ΗΚΚ. Ο ιός της ηπατίτιδας Β μεταδίδεται με τα μολυσμένα υγρά του σώματος και αυτό μπορεί να γίνει περιγεννητικά, παρεντερικά ή με τη σεξουαλική οδό. Η ανακάλυψη του εμβολίου, ο εντατικός έλεγχος των εγκύων γυναικών και ο συστηματικός εμβολιασμός των νηπίων αποτέλεσαν σταθμό στην αντιμετώπιση της ηπατίτιδας Β και οδήγησαν σε σημαντική μείωση των νέων περιστατικών.

Ο ιός Β δεν είναι άμεσα κυτταροτοξικός στα ηπατοκύτταρα. Φαίνεται ότι η ανεπάρκεια της αρχικής ανοσολογικής απάντησης μπορεί να οδηγήσει σε επιμένουσα HBV λοίμωξη. Το 5%-10% των ενηλίκων θα μεταπέσουν σε χρονιότητα και εξ αυτών το 70% θα αναπτύξουν χρόνια ηπατίτιδα. Από αυτούς, 20% περίπου θα εξελιχθούν σε κίρρωση με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα.

Η ανακάλυψη του αντιγόνου επιφανείας (HbsAg) στα τέλη της δεκαετίας του 1960 αποτέλεσε σταθμό στην ορολογική διάγνωση της ηπατίτιδας Β. Σήμερα, η διάγνωση και η εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου βασίζεται στον έλεγχο όλων των ορολογικών δεικτών του ιού Β, στην εκτίμηση της ηπατικής βιοχημείας, στα ευρήματα της βιοψίας ήπατος αλλά, κυρίως, στον ποσοτικό προσδιορισμό των επιπέδων DNA του ιού (HBVDNA) με ευαίσθητες μεθόδους PCR.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας Β σημείωσε εντυπωσιακή πρόοδο την τελευταία 10ετία με την ανακάλυψη νέων φαρμάκων με έντονη αντιική δράση, εύκολη χορήγηση, ασφάλεια και υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης. Χρησιμοποιείται η ιντερφερόνη α (κλασσική ή πεγκυλιωμένη), η λαμβουντίνη και η αντεφοβίρη. Τα αποτελέσματα είναι εντυπωσιακά ενώ η έρευνα συνεχίζεται με εφαρμογή συνδυασμένων θεραπευτικών αγωγών αλλά και την προσθήκη στη θεραπευτική φαρέτρα νέων νουκλεοσιδικών αναλόγων όπως η εντεκαβίρη, η εμπρισιταμπίνη, η τενοφοβίρη, η τελμπιβουντίνη και η κλεβουντίνη, που αναμένεται να αντιμετωπίσουν αποτελεσματικά τις περιπτώσεις ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών του ιού.

Δεκαπέντε χρόνια μετά την απομόνωσή του, ο ιός της ηπατίτιδας C αποτελεί σήμερα το συχνότερο αίτιο χρόνιας ηπατίτιδας, κίρρωσης, ηπατικής ανεπάρκειας και μεταμόσχευσης ήπατος στο Δυτικό κόσμο. Υπολογίζεται ότι 170 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν μολυνθεί από τον ιό. Μεταδίδεται παρεντερικά και η επίπτωση

της λοίμωξης είναι αυξημένη σε χρήστες ψυχοτρόπων ουσιών, σε πολυμεταγγιζόμενους και σε αιμοκαθαιρόμενους. Η πιθανότητα περιγεννητικής και σεξουαλικής μετάδοσης είναι μικρή. Επίσης, το 1/3 περίπου των ασθενών με HIV λοίμωξη έχουν επίσης μολυνθεί με τον ιό C. Ο HCV δεν είναι άμεσα κυτταροτοξικός και η ανεπαρκής ανοσολογική απάντηση φαίνεται ότι ευθύνεται για τη συντήρηση και εξέλιξη της ηπατικής βλάβης. Επίσης, η έκβαση της λοίμωξης επηρεάζεται από άλλους παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η κατανάλωση αλκοόλ και η συλλοίμωξη με τον HIV. Μόνο 15% των ασθενών με οξεία ηπατίτιδα C ανακάμπτουν αυτόματα. Επιπλέον, 25% παραμένουν ασυμπτωματικοί με σταθερά φυσιολογικές τρανσαμινάσες και ηπιότατες ιστολογικές βλάβες. Στους υπόλοιπους η λοίμωξη εξελίσσεται αργά και υπολογίζεται ότι 20% θα αναπτύξουν κίρρωση μετά από 10-20 χρόνια.

Σήμερα διαθέτουμε αξιόπιστες ορολογικές δοκιμασίες ανίχνευσης αντισωμάτων έναντι του ιού της ηπατίτιδας C. Επίσης, υπάρχει η δυνατότητα ποσοτικού προσδιορισμού του RNA του ιού με μεθόδους PCR και καθορισμού του ιικού γονοτύπου. Αμφότερα είναι απαραίτητα για να καθοριστεί η διάρκεια της θεραπείας και η πρόγνωση.

Ο θεραπευτικός στόχος πρέπει να είναι η εξάλειψη του ιού και η πλήρης ίαση. Αυτό επιτυγχάνεται σήμερα σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς με το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης. Η έρευνα για την ανεύρεση νέων και πιο αποτελεσματικών θεραπειών συνεχίζεται εντατικά. Ήδη δοκιμάζονται διάφοροι αναστολείς των ιικών ενζύμων (πρωτεάση, ελικάση και πολυμεράση) με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η ανάπτυξη όμως αποτελεσματικού εμβολίου παραμένει ο πιο φιλόδοξος αλλά παράλληλα ο πλέον επιτακτικός στόχος για το μέλλον.

Επιδημιολογία ιογενών ηπατίτιδων

Χ. Τριάντος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ιογενείς ηπατίτιδες αποτελούν σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας και αντικείμενο εντατικής επιστημονικής έρευνας. Οι ιοί της ηπατίτιδας Β και C έχουν τη δυνατότητα να προκαλούν χρόνια ηπατίτιδα με επακόλουθα τη δημιουργία κίρρωσης του ήπατος και την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ). Η μελέτη της επιδημιολογίας της χρόνιας ηπατίτιδας επιτρέπει την κατανόηση της φυσικής ιστορίας και οδηγεί στον καλύτερο προγραμματισμό των θεραπευτικών προσπαθειών.

Χρόνια Ηπατίτιδα Β

Ο ιός της ηπατίτιδας Β είναι DNA ιός, ανήκει στους Ηepadna-ιούς και καλύπτεται από πρωτεϊνικό περίβλημα που αποτελείται από την πρωτεΐνη επιφανείας με τον αντιγονικό επίτοπο HbsAg και τις πρωτεΐνες προ-S1 και προ-S2. Ο νουκλεοκαψιδικός πυρήνας αποτελείται από το DNA του ιού, την πολυμεράση και την πυρηνική πρωτεΐνη c με επίτοπο HbcAg. Στο αίμα έχουν απομονωθεί σωματίδια του ιού (σωμάτια Dane), καθώς και σωληνίσκοι και σφαίρες που αποτελούνται από τις πρωτεΐνες του περιβλήματος που παράγονται σε περίσσεια.

Η ηπατίτιδα Β είναι γνωστή από την εποχή του Ιπποκράτη και τους βαβυλωνιακούς παπύρους τον 5^ο πχ αιώνα. Η λοίμωξη από τον ιό είναι μία από τις πιο διαδομένες παγκοσμίως. Σύμφωνα με το Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 1/3 του πληθυσμού στη Γη έχει μολυνθεί από τον ιό και περίπου 5% πάσχει από χρόνια λοίμωξη (1). Ασθενείς με χρόνια λοίμωξη παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης και Ηπατοκυτταρικού Καρκίνου (ΗΚΚ) (2;3). Περισσότεροι από το 1/4 των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β θα αποβιώσουν από νόσο του ήπατος (4) ενώ υπολογίζεται ότι 500.000 με 1.2 εκατομμύρια ασθενείς πεθαίνουν ετησίως εξαιτίας της λοίμωξης

(4;5). Η παρασκευή εμβολίων έχει αποδειχτεί σωτήρια ιδιαίτερα σε περιοχές υψηλής ενδημικότητας του ιού (6).

Η ενδημικότητα του ιού παρουσιάζει ποικίλη γεωγραφική κατανομή (7).

Υψηλή θεωρείται στις περιοχές εκείνες στις οποίες ο επιπολασμός του ιού είναι >8%. Τέτοιες περιοχές είναι η Κίνα, η ΝΑ Ασία, η Μέση Ανατολή, η κεντρική Αφρική, περιοχές του Αμαζονίου και η Αλάσκα. Στις περιοχές αυτές ορολογικοί δείκτες παρελθούσης ή παρούσης λοίμωξης ανευρίσκονται σε ποσοστό 70-90% του πληθυσμού. Η μετάδοση είναι κάθετη από τη μητέρα στο νεογνό ή οριζόντια τα πέντε πρώτα χρόνια της ζωής. Κάθετη μετάδοση συμβαίνει κυρίως στην Ασία όπου το 30-50% των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας είναι HbsAg (+), ενώ εξ αυτών ποσοστό 30-50% ευρίσκονται HbeAg (+). Οριζόντια μετάδοση συμβαίνει στη Μ.Ανατολή και την Αφρική όπου ποσοστό μικρότερο από το 20% των HbsAg (+) μητέρων είναι HbeAg (+). Καθώς οι περισσότερες λοιμώξεις στα παιδιά είναι ασυμπτωματικές καταγράφεται μικρό ποσοστό οξείας λοίμωξης, η οποία να σχετίζεται με τον ιό της ηπατίτιδας Β, αλλά ο ρυθμός μετάπτωσης της σε χρονιότητα είναι υψηλός.

Μέση ενδημικότητα παρατηρείται στις περιοχές όπου ο επιπολασμός του HbsAg κυμαίνεται από 2-7%. Τέτοιες περιοχές είναι η Ιαπωνία, η Ρωσία, η Ινδία, η Μέση Ανατολή, η Κεντρική και Νότια Ευρώπη και περιοχές της Κεντρικής και Νότιας Αμερικής. Οξεία λοίμωξη η οποία συνδέεται με τον ιό της ηπατίτιδας Β είναι συχνή σε αυτές τις περιοχές, παρόλα αυτά υψηλοί δείκτες χρόνιας λοίμωξης ανευρίσκονται κυρίως σε ασθενείς που απέκτησαν τη λοίμωξη κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας (8). Ορολογικοί δείκτες παρελθούσας λοίμωξης ανευρίσκονται σε ποσοστό 10-60% του πληθυσμού. Η μετάδοση του ιού μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία.

Χαμηλή είναι η ενδημικότητα στις περιοχές εκείνες όπου ο επιπολασμός του HbsAg είναι <2% (9). Τέτοιες περιοχές είναι η Β.Αμερική, η Δ.Ευρώπη και η

Αυστραλία. Ορολογικοί δείκτες παρελθούσης λοίμωξης ανιχνεύονται στο 5-7% του πληθυσμού, παρατηρούνται σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες, ενώ η μετάδοση αφορά κυρίως ομάδες υψηλού κινδύνου (χρήστες ενδοφλεβίως ψυχοτρόπων ουσιών, ομοφυλόφιλους, εργαζόμενους σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης, και πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς).

ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

Ο ιός της ηπατίτιδας Β μεταδίδεται με μολυσμένα υγρά του σώματος. Το αίμα αποτελεί την πιο σημαντική οδό μετάδοσης αλλά και άλλα υγρά του σώματος έχουν ενοχοποιηθεί, όπως το σπέρμα και ο σίελος (10). Τρεις τρόποι μετάδοσης έχουν αναγνωριστεί, η περιγεννητική, η σεξουαλική και η παρεντερική.

Τα γεγονότα τα οποία σημάδευσαν την επιδημιολογία της ηπατίτιδας Β τα τελευταία 20 χρόνια, είναι η ανακάλυψη του εμβολίου, ο συστηματικός έλεγχος των εγκύων γυναικών και ο συστηματικός εμβολιασμός των νέων παιδιών. Η ανακάλυψη και ταυτοποίηση της HIV λοίμωξης οδήγησε σε αλλαγή συμπεριφοράς σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπου πάρθηκαν ιδιαίτερα μέτρα προφύλαξης, με αποτέλεσμα να μειωθεί η επίπτωση της νόσου σε ομοφυλόφιλους και σε άτομα με επικίνδυνες σεξουαλικές συμπεριφορές, ενώ τέλος μειώθηκε η επίπτωση σε χρήστες ενδοφλέβιων (εφ) ψυχοτρόπων ουσιών με την ευρεία χρησιμοποίηση συρίγγων μίας χρήσης.

Περιγεννητική μετάδοση

Μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας Β από την μητέρα στο νεογνήτο μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της περιγεννητικής περιόδου και φαίνεται να αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα του επιπολασμού της λοίμωξης σε περιοχές υψηλής ενδημικότητας όπως η Κίνα και η Νοτιανατολική Ασία. Το ποσοστό των βρεφών που γίνονται φορείς του ιού είναι περίπου 10-30% σε μητέρες HBsAg (+), HBeAg (-). Ωστόσο η επίπτωση της περιγεννητικής μετάδοσης είναι πολύ μεγαλύτερη, περίπου 70-90%, όταν η μητέρα είναι HBsAg (+), HBeAg (+) (11;12).

Υπάρχουν 3 πιθανοί τρόποι μετάδοσης του ιού περιγεννητικά, η διαπλακουντιακή οδός (αιματογενής ή κυτταρική μεταφορά) (13;14), κατά τη διάρκεια του τοκετού και κατά τη διάρκεια της μητρικής φροντίδας και του θηλασμού. Χαρακτηριστικό γνώρισμα της λοίμωξης αποτελεί το γεγονός ότι ο κίνδυνος μετάπτωσης σε χρονιότητα εξαρτάται από την ηλικία κατά την οποία η λοίμωξη αποκτήθηκε (15).

Νεογνά και νήπια που μολύνονται από τον ιό της ηπατίτιδας Β παρουσιάζουν μετάπτωση σε χρονιότητα σε ποσοστό 90%. Ο κίνδυνος σε παιδιά ηλικίας 1-5 ετών είναι 30% και σε παιδιά μεγαλύτερα από 5 έτη και ενήλικες ο κίνδυνος ελαττώνεται σε ποσοστό 2% (15). Στη βιβλιογραφία υπάρχει έντονη συζήτηση σχετικά με την αιτία του υψηλού ποσοστού μετάπτωσης της οξείας λοίμωξης σε χρόνια σε νεογνά και παιδιά. Παρά το γεγονός ότι η μετάδοση του HBV ε αντιγόνου από τη μητέρα στο έμβρυο πιθανώς να επάγει ανοσολογική ανοχή στον ιό (16), αποτελέσματα από μία πρόσφατη μελέτη σε πειραματόζωα δείχνουν ότι ο πλακούντας αποτελεί ικανοποιητικό φραγμό για την μεταφορά του HBV ε αντιγόνου (17).

Σεξουαλική μετάδοση

Η σεξουαλική μετάδοση φαίνεται να είναι σημαντική ιδιαίτερα σε περιοχές χαμηλής ενδημικότητας. Οι ομοφυλόφιλοι άνδρες θεωρείτο ότι είναι υψηλού κινδύνου (70% μόλυνση με τον ιό της ηπατίτιδας Β μετά 5 έτη σεξουαλικής δραστηριότητας). Παρόλα αυτά η ετεροσεξουαλική μετάδοση ευθύνεται στις μέρες μας για σημαντικό ποσοστό HBV λοιμώξεων. Παράγοντες που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης του ιού περιλαμβάνουν τον αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων, το ιστορικό σεξουαλικά μεταδιδόμενων νόσων και θετικών ορολογικών δοκιμασιών για σύφιλη. Σε πρόσφατη ανασκόπηση (18) αναφέρεται ότι οι ετεροσεξουαλικές σχέσεις ευθύνονται για το 42% των περιπτώσεων ηπατίτιδας Β, οι ομοφυλοφιλικές σχέσεις για το 15% και η λήψη εφ ψυχοτρόπων ουσιών για ποσοστό 21%.

Παρεντερική μετάδοση

Η παρεντερική μετάδοση περιλαμβάνει την εφ χρήση ψυχοτρόπων ουσιών, τις μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων του, την αιμοκάθαρση, ατυχήματα σε εργαζόμενους στους χώρους υγείας και χρήση μολυσμένων με τον ιό βελόνων τατουάζ. Στις ΗΠΑ και τη Δυτική Ευρώπη η εφ χρήση ψυχοτρόπων ουσιών παραμένει σημαντικός τρόπος μετάδοσης του ιού (26% όλων των ασθενών) (7). Ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού εξαρτάται από τη χρονική διάρκεια της χρήσης. Νοσοκομειακή μετάδοση του ιού σε χώρους Υγειονομικής περίθαλψης και ιδιαίτερα σε μονάδες αιμοκάθαρσης και οδοντιατρικές επεμβάσεις έχουν περιγραφεί (7). Το ποσοστό μετάδοσης του ιού με τις μεταγγίσεις έχει μειωθεί σημαντικά μετά την διακοπή της επί πληρωμής αιμοδοσίας και τον

συστηματικό έλεγχο των αιμοδοτών για την παρουσία του HbsAg.

Γεωγραφική κατανομή των γονοτύπων του ιού της Ηπατίτιδας Β

Έχουν περιγραφεί 7 γονότυποι (Α-Η) του ιού. Η γεωγραφική κατανομή που παρουσιάζουν είναι η εξής: Α (Βόρεια Ευρώπη, Αφρική), Β (Ασία, Ιαπωνία, Κίνα), C (Ασία), D (Νότια Ευρώπη, Ρωσία, Μέση Ανατολή, Ινδία), Ε (Κεντρική Αφρική), F (Νότια και Κεντρική Αμερική), G (αναμένεται να καθοριστεί), Η (Κεντρική Αμερική). Οι 4 πιά σημαντικοί γονότυποι Α,Β,С, D παρουσιάζουν επιπολασμό 1,2%, 41%, 52,5%, και 4,3% αντίστοιχα. Αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει τους γονοτύπους με την κάθαρση του ΗΒeAg, την ηπατική βλάβη και την απάντηση στη θεραπεία με ιντερφερόνη (19-21). Παρόλα αυτά, ακόμη η συσχέτιση του γονοτύπου με την κλινική σημασία αποτελεί θέμα έρευνας.

Ιός της Ηπατίτιδας Β και ΗΚΚ

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει αιτιολογική σχέση μεταξύ της λοίμωξης του ιού Ηπατίτιδας Β και του ΗΚΚ. Σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ ήταν 100 φορές υψηλότερος από ότι από στους μη μολυσμένους με τον ιό (2). Η παγκόσμια γεωγραφική κατανομή του ΗΚΚ συμπίπτει με αυτή της ηπατίτιδας Β. Σε μία προοπτική μελέτη από την Ταϊβαν (22) παρακολούθηθηκαν 22707 άνδρες εκ των οποίων οι 3.453 ήταν HbsAg (+). Μετά παρακολούθηση 9 ετών ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ στους HBV (+) ασθενείς ήταν 98,4. Στη χώρα μας η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β παριστά τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα της ανάπτυξης ΗΚΚ, αλλά ο ρόλος του υποχωρεί τα τελευταία χρόνια. Αντιθέτως σημαντική αύξηση παρατηρείται στον αριθμό των ΗΚΚ που συνδέεται με τον ιό της ηπατίτιδας C (23).

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Μετά το έτος 1989 απαγορεύθηκε η επί πληρωμή αιμοδοσία, ενώ ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού από μετάγγιση αίματος είναι πρακτικά αμελητέος. Μέχρι το 1998 εφαρμόστηκαν προγράμματα εμβολιασμού σε ομάδες υψηλού κινδύνου, ενώ μετά το 1998 εμβολιάζονται όλα τα παιδιά. Παρότι στη χώρα μας υπάρχει σαφής μείωση του επιπολασμού τη τελευταία δεκαετία, η ηπατίτιδα Β αποτελεί την κύρια αιτία οξείας ικτερικής ηπατίτιδας σε ποσοστό περίπου 70% και

είναι υπεύθυνη για το 50-80% των αναπτυσσόμενων ηπατωμάτων.

Οι καλύτερα μελετημένοι ασθενείς είναι οι αιμοδότες. Σε μία πρόσφατη μελέτη (24) σε 288.129 αιμοδότες, που διήρκεσε από το 1991 έως το 1996 υπήρξαν τα ακόλουθα αποτελέσματα: α) ο επιπολασμός ήταν < 1% σε νεοσύλλεκτους αιμοδότες και μόνιμο προσωπικό των ενόπλων δυνάμεων β) το ποσοστό αυτό ήταν ακόμη μικρότερο στους κατ'εμπανάληψη εθελοντές αιμοδότες και γ) παρατηρήθηκε μείωση του επιπολασμού ιδιαίτερα μετά το 1995. Σημαντική επίσης είναι η παρατήρηση του υψηλού επιπολασμού σε ομάδες οικονομικών μεταναστών στη χώρα μας (25-27), παρατήρηση που υπογραμμίζει την ανάγκη της εφαρμογής προγραμμάτων εμβολιασμού στις πληθυσμιακές αυτές ομάδες.

Χρόνια Ηπατίτιδα C

Ο ιός της ηπατίτιδας C ανακαλύφθηκε το 1989 (28). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας 170 εκατομμύρια άνθρωποι (3% του πληθυσμού) έχουν μολυνθεί από τον ιό. Πριν από το 1989 είχε παρατηρηθεί σχέση μεταξύ της ανάπτυξης ηπατίτιδας και της μετάγγισης αίματος καθώς και της εφ'εξής χρήσης ψυχοτρόπων ουσιών. Το 1989 που απομονώθηκε ο ιός της ηπατίτιδας C θεωρήθηκε ως ο υπεύθυνος παράγοντας για τις περισσότερες NANB ηπατίτιδες.

Ο ιός της ηπατίτιδας C είναι ένας ηπατοτρόπος RNA ιός, με σφαιρικό περίβλημα περίπου 50 nm, που αποτελείται από δύο πρωτεΐνες περιβλήματος, ένα νουκλεοκαψίδιο και ένα γονιδίωμα μονής RNA αλύσου θετικής κατεύθυνσης. Η περίοδος επώασης είναι 7-8 εβδομάδες, ενώ στην οξεία ηπατίτιδα κλινικά σημεία είναι εμφανή μόνο στο 20-30% των περιπτώσεων. Η μετάπτωση της οξείας ηπατίτιδας C σε χρόνια παρατηρείται στο 70-80% των περιπτώσεων. Το 15-20% των ασθενών αυτών θα αναπτύξει κίρρωση του ήπατος και/ή ΗΚΚ μετά 20-30 έτη (29).

Η νόσος εμφανίζει αξιοσημείωτη γεωγραφική ποικιλία. Στις Ην. Πολιτείες αντισώματα του ιού ανευρίσκονται σε ποσοστό 1,8% του γενικού πληθυσμού αντιπροσωπεύοντας 3,9 εκ. ασθενείς, ενώ καταγράφονται 8-10000 θάνατοι/έτος (30).

Τα περισσότερα δεδομένα αφορούν μονάδες αιμοδοσίας. Στην Αγγλία και στη Σκανδιναβία αναφέρονται τα χαμηλότερα ποσοστά (0,01-0,1%). Ελαφρώς υψηλότερα καταγράφονται στη Δυτική Ευρώπη, στις περισσότερες περιοχές της Κεντρικής και Νότιας Αμερικής, στην Αυστραλία και στη Ν.Αφρική (0,2 - 0,5%). Στην Ανατολική Ευρώπη, στη Μεσό-

γείο, στη Βραζιλία, στην Ινδία, και στη Μέση Ανατολή ανευρίσκεται ποσοστό 1-5%, στην Ουκρανία και στη Λιβύη 7%, ενώ στην Αίγυπτο αναφέρεται το μεγαλύτερο ποσοστό 17-26% (31).

Στους αιμοκαθαιρόμενους καταγράφεται ποσοστό 20-30% και σε χρήστες εφ ψυχοτρόπων ουσιών περίπου 80% (32).

Έχουν περιγραφεί τρεις τύποι γεωγραφικής και ηλικιακής κατανομής (31).

Στον πρώτο ο επιπολασμός της λοίμωξης είναι μικρός σε άτομα κάτω των 20 ετών, αυξάνεται στη μέση ηλικία και στη συνέχεια μειώνεται απότομα σε άτομα άνω των 50 ετών. Αυτό τον τύπο τον συναντούμε στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Αυστραλία, αντιστοιχεί σε μόλυνση από τον ιό στο σχετικά πρόσφατο παρελθόν (προ 10-30 ετών) και αφορά νεαρούς ενήλικες. Στις περιοχές αυτές ο επιπολασμός ήταν χαμηλός πριν το 1965, αυξήθηκε και παρέμεινε υψηλός μέχρι το 1989, και στη συνέχεια καταγράφηκε σταδιακή πτώση.

Στον δεύτερο τύπο ο επιπολασμός είναι χαμηλός στα παιδιά και στους νεαρούς ενήλικες, αλλά αυξάνει απότομα σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς. Τον τύπο αυτόν το συναντούμε στην Ιαπωνία και την Ιταλία, όπου ο κίνδυνος μόλυνσης ήταν μεγαλύτερος προ 30-50 ετών.

Στον τρίτο τύπο ο επιπολασμός αφενός μεν είναι υψηλός σε όλες τις ηλικίες, αφετέρου αυξάνει με την πάροδο των ετών. Συναντάται στην Αίγυπτο, όπου ο κίνδυνος μόλυνσης ήταν μεγάλος στο απώτερο παρελθόν και συνεχίζει μέχρι το παρόν.

Στα μέσα της δεκαετίας του 80 σχεδόν ποσοστό 40% όλων των περιπτώσεων ηπατίτιδας C οφειλόταν στην μετάγγιση αίματος. Έτσι λοιπόν στο παρελθόν τη σημαντικότερη αιτία μετάδοσης αποτελούσε η μετάγγιση αίματος και παραγώγων αυτού, αλλά στις μέρες μας κύριες αιτίες αποτελούν η εφ χρήση ψυχοτρόπων ουσιών και η σεξουαλική επαφή. Στις Ην. Πολιτείες ο αριθμός των καινούργιων περιστατικών ανά έτος μειώθηκαν από 230000 στα μέσα της δεκαετίας του 80, σε 28-36000 το 2000 (33).

ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

Η παρεντερική έκθεση στον ιό αποτελεί την κύρια οδό μετάδοσης.

Χρήστες εφ ψυχοτρόπων ουσιών

Η ουσιαστικά ανύπαρκτη μετάδοση με τις μεταγίσεις αίματος και παραγώγων του, ανέδειξε τη χρήση εφ ψυχοτρόπων ουσιών σε έναν από τους πιο

σημαντικούς τρόπους μετάδοσης του ιού. Ο αριθμός των οξείων ηπατίτιδων C σε χρήστες εφ ψυχοτρόπων ουσιών παραμένει υψηλός (34).

Σε ορισμένες χώρες όπως η Αυστραλία και οι Ην. Πολιτείες, όπου οι περισσότερες μολύνσεις από τον ιό αφορούν νέους ασθενείς, ο τρόπος αυτός της μετάδοσης αντιπροσωπεύει το 60 - 80 %. Στις χώρες όπου η λοίμωξη αφορά ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας το ποσοστό είναι αρκετά μικρότερο. 50-80% των νέων χρηστών θα αναπτύξουν αντισώματα του ιού 6-12 μήνες μετά την έναρξη της χρήσης (34).

Μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του.

Τις δεκαετίες του 70 και 80 η NANB ηπατίτιδα ήταν το συχνότερο αίτιο ηπατίτιδας μετά τη μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του (20). Στις αναπτυγμένες χώρες τα ποσοστά μετάδοσης του ιού C - μετά μετάγγιση - από 0,45% ανά φιάλη αίματος πριν το 1986 μειώθηκαν σε 0,19% ανά φιάλη αίματος τη χρονική περίοδο από 1986 μέχρι 1990. Η μείωση αυτή οφείλεται στο σταδιακό αποκλεισμό των θετικών ασθενών για τους δείκτες της ηπατίτιδας B από τις μονάδες αιμοδοσίας. Η χρησιμοποίηση στις μέρες μας πιο ευαίσθητων μεθόδων μας οδήγησε σε ακόμη πιο ικανοποιητικά ποσοστά, αντιστοιχώντας σε μετάδοση του ιού σε 1 περίπτωση ανά 103.000 φιάλες αίματος (29). Το χαμηλό ποσοστό το οποίο παραμένει, πιθανώς να οφείλεται στη μη ανίχνευση των αντισωμάτων σε περιπτώσεις πρόσφατης λοίμωξης από τον ιό, θέτοντας προς συζήτηση την αναγκαιότητα χρησιμοποίησης πιο ευαίσθητων μεθόδων στις αιμοδοσίες, όπως η PCR.

Αντισώματα έναντι του ιού εμφανίζονται σε ποσοστό 80% των ασθενών με ομόζυγο β μεσογειακή αναιμία και στο 90% των αιμορροφιλικών ασθενών, οι οποίοι κατέχουν και το υψηλότερο ίσως ποσοστό της λοίμωξης (34).

Ιατρικές και νοσηλευτικές πράξεις

Σε αρκετές περιοχές της γης η μετάδοση έχει συσχετισθεί με ιατρικές και νοσηλευτικές πράξεις (35-38). Παρόλα αυτά οι αναφορές που προέρχονται από τις Ην. Πολιτείες δεν βρήκαν καμμία συσχέτιση ανάμεσα στις συνηθισμένες ιατρικές και νοσηλευτικές πράξεις και στη μετάδοση του ιού (31). Κίνδυνος μετάδοσης του ιού, μέσω ενδοσκοπήσης, πρακτικά δεν υπάρχει. Φαίνεται ότι σε αυτά τα λίγα περιστατικά - που έχει αναφερθεί μετάδοση του ιού - η αιτία βρίσκεται στη μη τήρηση των κανόνων απολύμανσης αφενός των ενδοσκοπίων, αφετέρου των λαβίδων

βιοψίας (39). Λογικό επακόλουθο οι συστάσεις για καλύτερη εκπαίδευση του προσωπικού των ενδοσκοπικών τμημάτων και η σωστή τους ενημέρωση.

Επαγγελματική έκθεση

Οι εργαζόμενοι σε μονάδες υγείας αποτελούν ομάδες υψηλού κινδύνου. Ιδιαίτερη επαγρύπνηση πρέπει να υπάρχει σε εργαζομένους σε τμήματα αιμοκάθαρσης και στο προσωπικό που κάνει αιμοληψίες. Σε εργαζομένους σε Νοσοκομεία το ποσοστό μόλυνσης με τον ιό υπολογίζεται σε 1% (31). Η μετάδοση του ιού μετά τρύπημα με βελόνη κυμαίνεται από 0 – 2,8% (40-42). Εξαρτάται από την ποσότητα του αίματος που μεταφέρθηκε με τη βελόνη, το επίπεδο των ιϊκών συγκεντρώσεων και το βάθος του νυγμού. Στη συνέχεια θα απαιτηθεί παρακολούθηση του γονιδιώματος του ιού με σκοπό την άμεση ανίχνευσή του και την εφαρμογή αντι-ιικής θεραπείας εάν αυτό είναι αναγκαίο. Πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν σημαντικό όφελος της χορήγησης αντι-ιικής θεραπείας σε οξεία ηπατίτιδα C (43). Έχει υποστηριχθεί η μη αναγκαιότητα της αναζήτησης του ιού, παρά μόνο των αντισωμάτων του και των τρανσαμινασών λαμβάνοντας υπ' όψη τη σχέση κόστους – αποτελέσματος (44). Μετάδοση μετά από επαφή με αίμα των επιπεφυκότων έχει περιγραφεί (45), αλλά δεν υπάρχει ανάλογη αναφορά για μετάδοση του ιού διαμέσου του δέρματος.

Χρόνια αιμοκάθαρση

Ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση παρουσιάζουν αντισώματα έναντι του ιού σε ποσοστό 20%. Τα χαμηλότερα αναφερόμενα ποσοστά προέρχονται από την Αγγλία και τη Νότια Αφρική (1-5%), και τα υψηλότερα από την Ανατολική Ευρώπη. Στη Βόρεια Αμερική, στη Σκανδιναβία, στη Δυτική και Ανατολική Ευρώπη και στην Ασία τα ποσοστά κυμαίνονται από 10-50%. Ανάμεσα στους ασθενείς που κάνουν αιμοκάθαρση και δεν έχουν άλλους παράγοντες κινδύνου το ποσοστό μόλυνσης είναι 2-2,6%/έτος (34). Στην Ελλάδα έχουν αναφερθεί ποσοστά από 15% έως 24%. Η συχνότητα της αιμοκάθαρσης, καθώς και τα έτη που κάποιος ασθενής υποβάλλεται σε αυτή αποτελούν παράγοντες κινδύνου μόλυνσης από τον ιό της ηπατίτιδας C, ανεξάρτητα από τις μεταγίσεις που συχνά συνυπάρχουν. Ο άνθρωπος παράγοντας φαίνεται να είναι υπεύθυνος για την μετάδοση (46).

Περιγεννητική μετάδοση

Μετάδοση του ιού από τη μητέρα στο νεογέννητο μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως επίσης και του τοκετού. Η μετάδοση αφορά αποκλειστικά μητέρες οι οποίες είναι HCV RNA θετικές, ο κίνδυνος δε της μετάδοσης σχετίζεται με το ύψος της συγκέντρωσης του ιού στο αίμα. Ανιχνεύεται σε ένα ποσοστό 6% περίπου (0-7%) των περιπτώσεων, όπου οι μητέρες είναι HCV RNA θετικές και ανέρχεται στο 17-20% των περιπτώσεων όπου οι μητέρες παρουσιάζουν συλλοίμωξη HCV και HIV (31;47).

Σε μία πρόσφατη ανασκόπηση (48), περιελήφθησαν 77 ανακοινώσεις από το 1992 έως το 2000, με καταγεγραμμένες 363 περιπτώσεις μετάδοσης του ιού από τη μητέρα στο παιδί. Το αναφερόμενο ποσοστό κυμαίνεται από 0 έως 35% σε μητέρες αντι HCV (+) και 5,6% σε μητέρες HCV RNA (+). Από τη χώρα μας μελέτη 2408 εγκύων γυναικών (anti HCV (+) σε ποσοστό 1,95%), επιβεβαίωσε τη μικρή πιθανότητα μετάδοσης του ιού η οποία και σχετίζεται με την παρουσία HCV RNA στην έγκυο (49).

Ακόμη το είδος του τοκετού φαίνεται ότι δεν επηρεάζει το ποσοστό μετάδοσης, το οποίο είναι 10% μετά τοκετό δια της κοιλικής οδού και 8,4% μετά καισαρική τομή (50-53). Τέλος, ο μητρικός θηλασμός φαίνεται να μην είναι παράγοντας κινδύνου (54), καθώς οι περισσότεροι των συγγραφέων αναφέρουν ότι ο ιός είναι μη ανιχνεύσιμος στο μητρικό γάλα και επομένως δεν πρέπει να αποφεύγεται.

Σεξουαλική μετάδοση

Το ζήτημα της σεξουαλικής μετάδοσης του ιού είναι από τα πλέον αμφιλεγόμενα στην επιδημιολογία της νόσου. Είναι σημαντικό ότι το γονιδίωμα του ιού δεν ανιχνεύθηκε στο σπέρμα, στο κοιλικό υγρό, στα ούρα, στα κόπρανα και στη σίελο, πλην μίας μελέτης που αναφέρει χαμηλά επίπεδα HCV RNA στη σίελο (55). Υπάρχουν ουσιαστικά δύο αντικρουόμενες απόψεις, μία που υποστηρίζει τη σεξουαλική μετάδοση και μια δεύτερη, η οποία την απορρίπτει (54-57).

Οι υποστηρικτές της πρώτης άποψης επικεντρώνουν τα επιχειρήματά τους σε μελέτες οι οποίες αναζητήσαν τα ποσοστά μόλυνσης σε επιλεγμένες κατηγορίες ατόμων: Α) Ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα C και ιστορικό σεξουαλικής επαφής. Σεξουαλική επαφή το τελευταίο εξάμηνο αναφέρεται στο 15% των ασθενών που αναπτύσσουν αντισώματα του ιού, τα δε 2/3 εξ αυτών είχαν σεξουαλική επαφή με άτομα αντι

HCV θετικά άτομα β) Νοσηλεύόμενοι σε κλινικές σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων. Τα ποσοστά κυμαίνονται από 4% έως 7% και τέλος δ) Εκδιδόμενες γυναίκες με ποσοστά που φθάνουν το 12 %.

Οι υποστηρικτές της άποψης της μη ικανής μετάδοσης με τη σεξουαλική επαφή στηρίζονται στη βιβλιογραφία, στην οποία αναφέρονται σε δημοσιεύσεις στη βιβλιογραφία, οι οποίες αναφέρουν χαμηλά ποσοστά 0-6,3% σε ετεροσεξουαλικούς συντρόφους ατόμων με χρόνια λοίμωξη. Επίσης, ο γονότυπος του ιού είναι διαφορετικός στους συντρόφους σε αρκετές των περιπτώσεων. Στις περιπτώσεις όμως εκείνες που κατέστη δυνατή η μακροχρόνια παρακολούθηση ερωτικών συντρόφων ατόμων με χρόνια ηπατίτιδα C, στην ουσία δεν απεδείχθη μετάδοση και αυτό αποτελεί το ισχυρότερο επιχείρημα της ομάδας αυτής (58).

Συμπερασματικά, η επικρατούσα γενική άποψη είναι ότι υπάρχει κάποιος κίνδυνος μετάδοσης, αλλά αυτός είναι μικρός.

HIV ΚΑΙ HCV

Ο τρόπος μετάδοσης είναι παρόμοιος (52,53). Η συλλοίμωξη κυμαίνεται από 8% έως 51% σε HIV θετικούς ασθενείς. Το ποσοστό ανέρχεται στο 75%, όταν πρόκειται για χρήστες εφ ψυχοτρόπων ουσιών. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η παρουσία αντι HCV αντισωμάτων ελαττώνεται σε ανοσοανεπάρκεια, με επακόλουθη την ανάγκη συνεκτιμήσεως του HCV RNA. Τέλος η πρόοδος της ανάπτυξης ίνωσης είναι μεγαλύτερη σε άτομα με συνλοίμωξη.

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Τα δεδομένα από τον Ελληνικό πληθυσμό είναι περιορισμένα (25;59-67). Στη Ζάκυνθο έχει αναφερθεί επιπολασμός του ιού 1,25% (61). Στην Κρήτη σε έναν πληθυσμό 65219 αιμοδοτών το ποσοστό ήταν 0,49% στις γυναίκες και 0,37% στους άντρες (63). Σε μία πρόσφατη μελέτη (68) σε πληθυσμό 434 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, 167 είχαν ιστορικό μετάγγισης αίματος, 80 ήταν χρήστες εφ ψυχοτρόπων ουσιών και σε 187 ο τρόπος μετάδοσης του ιού ήταν αδιευκρίνιστος. Η κατανομή των γονοτύπων 1,2,3 και 4 ήταν 47, 8,3, 27 και 15,2 % αντίστοιχα. Ο επιπολασμός του ιού είναι 13,8% σε ασθενείς HIV θετικούς, 8,1%, σε ομοφυλόφιλους, 58,3% σε χρήστες εφ ψυχοτρόπων ουσιών, και 45,5% σε μεταγγιζόμενους (60).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, et al. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 362(9401):2089-2094.
- Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61(10):1942-1956.
- McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, et al. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001; 135(9):759-768.
- Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337(24):1733-1745.
- Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12(2):351-366.
- Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336(26):1855-1859.
- Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Semin Liver Dis* 1991; 11(2):84-92.
- Toukan A. Strategy for the control of hepatitis B virus infection in the Middle East and North Africa. The Middle East Regional Study Group. *Vaccine* 1990; 8 Suppl:S117-S121.
- McQuillan GM, Townsend TR, Fields HA, et al. Seroprevalence of hepatitis B virus infection in the United States. 1976 to 1980. *Am J Med* 1989; 87(3A):5S-10S.
- Scott RM, Snitbhan R, Bancroft WH, et al. Experimental transmission of hepatitis B virus by semen and saliva. *J Infect Dis* 1980; 142(1):67-71.
- Xu ZY, Liu CB, Francis DP, et al. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine: preliminary report of a randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. *Pediatrics* 1985; 76(5):713-718.
- Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, et al. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979; 3(3):237-241.
- Xu DZ, Yan YP, Zou S, et al. Role of placental tissues in the intrauterine transmission of hepatitis B virus. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(4):981-987.
- Ohto H, Lin HH, Kawana T, et al. Intrauterine transmission of hepatitis B virus is closely related to placental leakage. *J Med Virol* 1987; 21(1):1-6.
- Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995; 20(4):992-1000.
- Milich DR, Jones JE, Hughes JL, et al. Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87(17):6599-6603.
- Reifenberg K, Deuschle T, Wild J, et al. The hepatitis B

- virus e antigen cannot pass the murine placenta efficiently and does not induce CTL immune tolerance in H-2b mice in utero. *Virology* 1998; 243(1):45-53.
18. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000—summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120(7):1828-1853.
 19. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology* 2002; 122(7):1756-1762.
 20. Lindh M, Hannoun C, Dhillon AP, et al. Core promoter mutations and genotypes in relation to viral replication and liver damage in East Asian hepatitis B virus carriers. *J Infect Dis* 1999; 179(4):775-782.
 21. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 118(3):554-559.
 22. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2(8256):1129-1133.
 23. Raptis I, Koskinas J, Emmanouil T, et al. Changing relative roles of hepatitis B and C viruses in the aetiology of hepatocellular carcinoma in Greece. Epidemiological and clinical observations. *J Viral Hepat* 2003; 10(6):450-454.
 24. Kyriakis KP, Foudoulaki LE, Papouli EI, et al. Seroprevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) among first-time and sporadic blood donors in Greece: 1991-1996. *Transfus Med* 2000; 10(3):175-180.
 25. Dalekos GN, Zervou E, Karabini F, et al. Prevalence of viral markers among refugees from southern Albania: increased incidence of infection with hepatitis A, B and D viruses. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7(6):553-558.
 26. Malamitsi-Puchner A, Papacharitonos S, et al. Prevalence study of different hepatitis markers among pregnant Albanian refugees in Greece. *Eur J Epidemiol* 1996; 12(3):297-301.
 27. Roussos A, Goritsas C, Pappas T, et al. Prevalence of hepatitis B and C markers among refugees in Athens. *World J Gastroenterol* 2003; 9(5):993-995.
 28. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244(4902):359-362.
 29. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345(1):41-52.
 30. Williams I. Epidemiology of hepatitis C in the United States. *Am J Med* 1999; 107(6B):2S-9S.
 31. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000; 20(1):1-16.
 32. Touzet S, Kraemer L, Colin C, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in seven European Union countries: a critical analysis of the literature. HENCORE Group. (Hepatitis C European Network for Co-operative Research. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(6):667-678.
 33. Wong JB, McQuillan GM, McHutchison JG, et al. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health* 2000; 90(10):1562-1569.
 34. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26(3 Suppl 1):62S-65S.
 35. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000; 355(9207):887-891.
 36. Lindh M, Hannoun C, Dhillon AP, et al. Core promoter mutations and genotypes in relation to viral replication and liver damage in East Asian hepatitis B virus carriers. *J Infect Dis* 1999; 179(4):775-782.
 37. Esteban JI, Gomez J, Martell M, et al. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996; 334(9):555-560.
 38. Duckworth GJ, Heptonstall J, Aitken C. Transmission of hepatitis C virus from a surgeon to a patient. The Incident Control Team. *Commun Dis Public Health* 1999; 2(3):188-192.
 39. Bronowicki JP, Venard V, Botte C, et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997; 337(4):237-240.
 40. Puro V, Petrosillo N, Ippolito G. Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers. Italian Study Group on Occupational Risk of HIV and Other Bloodborne Infections. *Am J Infect Control* 1995; 23(5):273-277.
 41. Lanphear BP, Linnemann CC, Jr., Cannon CG, et al. Hepatitis C virus infection in healthcare workers: risk of exposure and infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15(12):745-750.
 42. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 1992; 16(5):1109-1114.
 43. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345(20):1452-1457.
 44. Torres M, Campins M, Esteban JI, et al. Is it useful to perform the RNA test for hepatitis C in health care workers after an accidental needlestick? *J Hepatol* 2000; 33(4):686.
 45. Sartori M, La Terra G, Aglietta M, et al. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. *Scand J Infect Dis* 1993; 25(2):270-271.
 46. Okuda K, Hayashi H, Kobayashi S, et al. Mode of hepatitis C infection not associated with blood transfusion among chronic hemodialysis patients. *J Hepatol* 1995; 23(1):28-31.
 47. Conte D, Fraquelli M, Prati D, et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000; 31(3):751-755.
 48. Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001; 34(2):223-229.

49. Raptopoulou-Gigi M, Orphanou E, Lalla TH, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in a cohort of pregnant women in northern Greece and transmission of HCV from mother to child. *Eur J Epidemiol* 2001; 17(3):263-266.
50. Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH, et al. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics* 1998; 102(2 Pt 1):355-359.
51. Paccagnini S, Principi N, Massironi E, et al. Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(3):195-199.
52. Papaevangelou V, Pollack H, Rochford G, et al. Increased transmission of vertical hepatitis C virus (HCV) infection to human immunodeficiency virus (HIV)-infected infants of HIV- and HCV-coinfected women. *J Infect Dis* 1998; 178(4):1047-1052.
53. Spencer JD, Latt N, Beeby PJ, et al. Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J Viral Hepat* 1997; 4(6):395-409.
54. Dienstag JL. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26(3 Suppl 1):66S-70S.
55. Hsu HH, Wright TL, Luba D, et al. Failure to detect hepatitis C virus genome in human secretions with the polymerase chain reaction. *Hepatology* 1991; 14(5):763-767.
56. Booth JC, O'Grady J, Neuberger J. Clinical guidelines on the management of hepatitis C. *Gut* 2001; 49 Suppl 1:11-21.
57. Wejstal R. Sexual transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1:92-95.
58. Meisel H, Reip A, Faltus B, et al. Transmission of hepatitis C virus to children and husbands by women infected with contaminated anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1995; 345(8959):1209-1211.
59. Dalekos GN, Zervou E, Merkouropoulos MH, et al. Prevalence of hepatitis B and C viruses infection in chronic alcoholics with or without liver disease in Ioannina, Greece: low incidence of HCV infection. *Eur J Epidemiol* 1996; 12(1):21-25.
60. Dimitrakopoulos A, Takou A, Haida A, et al. The prevalence of hepatitis B and C in HIV-positive Greek patients: relationship to survival of deceased AIDS patients. *J Infect* 2000; 40(2):127-131.
61. Goritsas C, Plerou I, Agaliotis S, et al. HCV infection in the general population of a Greek island: prevalence and risk factors. *Hepatogastroenterology* 2000; 47(33):782-785.
62. Hadziyannis SJ, Giannoulis G, Hadziyannis E, et al. Hepatitis C virus infection in Greece and its role in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1993; 17 Suppl 3:S72-S77.
63. Koulentaki M, Spanoudakis S, Kantidaki E, et al. Prevalence of hepatitis B and C markers in volunteer blood donors in Crete. A 5-year study. *J Viral Hepat* 1999; 6(3):243-248.
64. Lionis C, Frangoulis E, Koulentakis M, et al. Prevalence of hepatitis A, B, and C markers in school children of a rural area of Crete, Greece. *Eur J Epidemiol* 1997; 13(4):417-420.
65. Malliori M, Sypsa V, Psychogiou M, et al. A survey of bloodborne viruses and associated risk behaviours in Greek prisons. *Addiction* 1998; 93(2):243-251.
66. Tsianos EV, Dalekos GN, Elisaf M, et al. High frequency of antibodies to Hantaan virus and hepatitis C virus in chronic haemodialysis patients. Coincidence or cross-reaction? *J Intern Med* 1993; 234(6):607-610.
67. Gogos CA, Fouka KP, Nikiforidis G, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in the general population and selected groups in South-Western Greece. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(6):551-557.
68. Savvas SP, Koskinas J, Sinani C, et al. Changes in epidemiological patterns of HCV infection and their impact on liver disease over the last 20 years in Greece. *J Viral Hepat* 2005; 12(5):551-557.

Παθογένεση και φυσική πορεία ιογενών ηπατίτιδων

Ν.Γ. Μάθου

Η πλειοψηφία των ενηλίκων προσβάλλεται από τέσσερεις ή περισσότερες ιικές λοιμώξεις ετησίως. Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις, αμυντικοί αντιϊικοί μηχανισμοί αναγνωρίζουν και επιτυχώς αδρανοποιούν τον ιό, έτσι ώστε η λοίμωξη να είναι ασήμαντη και μικρής διάρκειας.

Η λοίμωξη από τους χρόνιους ηπατοτρόπους ιούς συμπεριφέρεται διαφορετικά, προσβάλλοντας το αμυντικό σύστημα του οργανισμού και οδηγώντας σε επίμονη, μακροχρόνια λοίμωξη. Η παρατεταμένη φύση της προσβολής δίνει την δυνατότητα συνεχούς μετάδοσης του ιού σε νέους ασθενείς καταλήγοντας έτσι στην εξάπλωση της λοίμωξης. Τρεις ιοί είναι τα αίτια της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας: ο ιός Β (HBV), ο ιός C (HCV) και ο ιός D (HDV). Ιολογικά οι τρεις αυτοί ηπατοτρόποι ιοί είναι διαφορετικοί, άλλα όλοι έχουν αναπτύξει μηχανισμούς που οδηγούν σε χρόνια λοίμωξη, προσβάλλοντας περισσότερα από 500 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως.

Ποιοι είναι όμως οι μηχανισμοί της χρόνιας και επιμένουσας ηπατικής λοίμωξης και πώς οι ηπατοτρόποι ιοί προκαλούν χρόνια ηπατίτιδα?

Για να συντηρηθεί χρόνια φλεγμονή ο ιός πρέπει να ξεφύγει από τις συνδυσασμένες ενέργειες τόσο του εγγενούς (innate), όσο και του επίκτητου (acquired) αμυντικού, ανοσολογικού συστήματος του οργανισμού. Το **εγγενές ανοσολογικό σύστημα** αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας και αποτελείται από προσχηματισμένες πρωτεΐνες και από κυτταρικούς υποδοχείς, οι οποίοι όταν ενεργοποιούνται πυροδοτούν την απελευθέρωση κυτοκινών. Ο πιο σημαντικός αντιϊικός μηχανισμός είναι οι τύπου I ιντερφερόνες, οι οποίες δημιουργούν στα προσβεβλημένα από τον ιό κύτταρα αντι-ϊικό περιβάλλον από την μία και διευκολύνουν την αναγνώριση των ανοσιακών αμυντικών μηχανισμών από την άλλη. Δεν είναι σαφής ο ακριβής τρόπος δράσης των ηπατοτρόπων ιών στο εγγενές αμυντικό σύστημα. Εντούτοις, έχει αναφερ-

θεί ότι η πυρηνική πρωτεΐνη και η πρωτεΐνη της πολυμεράσης του HBV, και οι πυρηνική, E2, NS4 και NS5A πρωτεΐνες του HCV αναστέλλουν σε πολλές περιπτώσεις την παραγωγή και την δράση των ιντερφερονών.

Το **επίκτητο ανοσολογικό σύστημα** προσφέρει μακροχρόνια, ειδική ανοσία και περιλαμβάνει την παραγωγή αντισωμάτων και τον σχηματισμό αντιϊκών Τ λεμφοκυττάρων που αναστέλλουν τον ιικό πολλαπλασιασμό. Τα αντισώματα και τα κυκλοφορούντα Τ λεμφοκύτταρα, αναγνωρίζουν και προσκολλώνται σε ειδικές περιοχές των ιικών πρωτεϊνών (epitopes). Εάν αυτές οι περιοχές τροποποιηθούν ο ιός μπορεί να αντισταθεί στο αμυντικό σύστημα. Αυτό συμβαίνει με τις μεταλλάξεις των ιικών πρωτεϊνών, μηχανισμός που χρησιμοποιείται από πολλούς ιούς, όπως και από τους ηπατοτρόπους με υψηλή συχνότητα μεταλλάξεων της πρωτεΐνης του περιβλήματος (envelope) στον HCV και της πρωτεΐνης e (HBeAg) στον HBV που οδηγεί σε πλήρη αναστολή της σύνθεσης της πρωτεΐνης. Εκτός από τις μεταλλάξεις όμως οι ιοί μπορούν να απενεργοποιήσουν το ανοσολογικό σύστημα από την αρχή. Έτσι ο HBV παράγει μικρή πρωτεΐνη ((HBeAg), που περνά τον πλακούντα. Επειδή το ανοσολογικό σύστημα έχει έρθει σε επαφή με την ιική πρωτεΐνη πολύ νωρίς στην ζωή, παραπλανάται, αναγνωρίζει την πρωτεΐνη σαν "δική του", και δεν δημιουργεί αποτελεσματική ανοσιακή απάντηση. Ο HCV με την προσβολή των δενδριτικών κυττάρων φαίνεται επίσης ότι καταφέρνει να επηρεάσει την ανάπτυξη μιας ικανοποιητικής ανοσιακής απάντησης.

HBV ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Παθογένεση

Οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους εγκαθίσταται η χρόνια ηπατική βλάβη στην HBV λοίμωξη είναι άγνωστοι. Οι περισσότερες εντούτοις μελέτες συγκλίνουν στην άποψη ότι ο ιός Β δεν είναι ο ίδιος άμεσα κυτταροτοξικός στα ηπατοκύτταρα, όπως

φαίνεται από την παρουσία ασυμπτωματικών φορέων της ηπατίτιδας Β με φυσιολογική ηπατική βιοχημεία και ιστολογική εικόνα του ήπατος. Φαίνεται λοιπόν ότι η ηπατική βλάβη από τον HBV, συντηρείται από ειδική κυτταρική ανοσιακή απάντηση, μέσω ανοσολογικών μηχανισμών.

• Οξεία ηπατίτιδα HBV

Σε περισσότερους από 95% των ενηλίκων, η ανοσιακή απάντηση είναι έντονη, πολυκλωνική και ειδική καταλήγοντας σε οξεία, αυτοπεριοριζόμενη ηπατίτιδα με μείωση του ιικού φορτίου και ανάπτυξη μακροχρόνιας χυμικής και κυτταρικής ανοσίας. Η φυσική ανάρρωση από την οξεία προσβολή εξαρτάται από πολλαπλά στοιχεία της κυτταρικής ανοσίας, συμπεριλαμβανομένου των φονικών κυττάρων (NK), των φονικών Τ κυττάρων (NK Τ), των ειδικών CD4(+) Τ λεμφοκυττάρων και CD8(+) κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων (CTLs). Τα ειδικά CD4(+) Τ λεμφοκυττάρια και τα CTLs συνεισφέρουν αμοιβαία στον έλεγχο του πολλαπλασιασμού του ιού τόσο με άμεση κυτταρόλυση των προσβεβλημένων κυττάρων όσο και διαμέσου μηχανισμού παραγωγής κυτοκινών.

Το HBcAg είναι ιδιαίτερα ανοσογόνο κατά την διάρκεια της λοίμωξης και μετά από εμβολιασμό. Το IgM – αντι HBc είναι το πρώτο αντίσωμα που ανιχνεύεται. Στην ανάρρωση, οι τίτλοι του μειώνονται ενώ παράλληλα αυξάνει ο τίτλος των IgG. Η ανάπτυξη του αντι-HBs ακολουθεί την εξαφάνιση του αντιγόνου επιφανείας και σηματοδοτεί την ανάρρωση από την HBV λοίμωξη. Το αντι-HBs είναι επίσης επαρκές για να προσφέρει προστασία από την HBV λοίμωξη, ακόμη και εάν δεν είναι ο μοναδικός μηχανισμός κάθαρσης της οξείας λοίμωξης.

• Χρονία ηπατίτιδα HBV

Η ανεπάρκεια της αρχικής ανοσιακής απάντησης μπορεί να οδηγήσει σε επιμένουσα HBV λοίμωξη. Σε νεογνά που μολύνονται στην διάρκεια του τοκετού, χαρακτηριστικά τόσο του ιού όσο και του ξενιστή παίζουν σημαντικό ρόλο στην δημιουργία της χρόνιας λοίμωξης. Η παρουσία του HBeAg και ο τίτλος του ιικού φορτίου στην μητέρα συνδέονται άμεσα με την αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης νεογνικής λοίμωξης.

Ενήλικες που δεν κατάφεραν να οδηγηθούν σε κάθαρση από την οξεία λοίμωξη παρουσιάζουν ασθενείς και πολύ περιορισμένες CD4(+) Τ λεμφοκυττάρων και CTLs ανοσιακές απαντήσεις. Φαίνεται έτσι ότι η κυτταροτοξικότητα των ανοσολογικών αυτών

κυττάρων είναι ικανή να προκαλέσει ηπατική βλάβη αλλά όχι ικανή να καταστρέψει τον ιό από όλα τα μολυσμένα ηπατοκύτταρα. Γενετική προδιάθεση του ξενιστή (όπως δηλώνει η παρουσία ειδικών HLA), το μέγεθος του αρχικού ιικού φορτίου μόλυνσης και ειδικά χαρακτηριστικά του ιού (κινητική) ίσως είναι κάποιες από τις αιτίες που οδηγούν στην “εξόντωση” του ανοσολογικού, αμυντικού συστήματος και την “κυριαρχία” του ιού.

Φυσική πορεία HBV λοίμωξης

Η ηπατίτιδα Β είναι μια πολυποίκιλλη νόσος. Η έκβασή της επηρεάζεται από πολλούς γνωστούς και άγνωστους παράγοντες όπως η ηλικία του ξενιστή κατά την μόλυνση με τον ιό, οι ιικές μεταλλάξεις, τα επίπεδα της ιαιμίας, το φύλο, η ανοσολογική κατάσταση του ξενιστή, η χρήση αιθανόλης, η παράλληλη λοίμωξη με άλλους ηπατοτρόπους ιούς. Το κλινικό φάσμα επίσης είναι ευρύ και κυμαίνεται μεταξύ της οξείας νόσου (υποκλινική, ικτερική, κεραυνοβόλος), του “ανενεργού” φορέα (χαμηλά επίπεδα ιαιμίας) και της χρόνιας ηπατίτιδας με την δυνητικά μοιραία πορεία (κίρρωση, ΗΚΚ).

Ο ιός της ηπατίτιδας Β πολλαπλασιάζεται σχεδόν αποκλειστικά στα ηπατοκύτταρα. Τα μολυσμένα ηπατοκύτταρα ανέχονται συχνά τον ιό θεαματικά καλά, δεν καταστρέφονται από αυτόν και έτσι οι ασθενείς ζουν χωρίς σημαντικές ηπατικές βλάβες.

Τέσσερις είναι οι φάσεις της φυσικής ιστορίας της περιγεννητικά αποκτηθείσας HBV λοίμωξης:

A) Φάση ανοσοανοχής (immunotolerant phase) HBV λοίμωξης.

Στις περισσότερες χώρες η μόλυνση από τον HBV γίνεται κατά την διάρκεια του τοκετού ή τα πρώτα έτη της ζωής. Μετά από την μόλυνση, υπάρχει μειωμένη απάντηση του ξενιστή και ο ιός πολλαπλασιάζεται φθάνοντας υψηλά επίπεδα ιαιμίας. Τα αντιγόνα HBsAg και HBeAg ανιχνεύονται σε πολύ υψηλούς τίτλους, ενώ το HBV DNA φθάνει στα 10⁹ copies/ml. Επειδή δεν υπάρχει ανοσολογική απάντηση, δεν υπάρχει ηπατική φλεγμονή και οι ηπατικές δοκιμασίες είναι φυσιολογικές ή σχεδόν φυσιολογικές.

B) Ενεργός φάση (immunoactive phase) HBV λοίμωξης.

Ο ιός αναγνωρίζεται τελικά από το ανοσολογικό σύστημα στους περισσότερους ασθενείς. Αυτό οδηγεί σε ηπατική βλάβη, με παράλληλη αύξηση των

επιπέδων των αμινοτρανσφερασών. Κατά την διάρκεια αυτής της φάσης το ανοσολογικό σύστημα είτε καταφέρνει να ελέγξει αποτελεσματικά τον ιό και η νόσος υποστρέφεται, είτε αποτυγχάνει και έτσι ο ασθενής οδηγείται σε παρατεταμένη περίοδο ηπατικής φλεγμονής που συχνά καταλήγει στην ανάπτυξη κίρρωσης. Στην πρώτη περίπτωση παρατηρείται απώλεια του HBeAg και εμφάνιση του HBeAb. Το HBsAg παραμένει ανιχνεύσιμο. Η "ορομετατροπή" αυτή οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα ιαιμίας (συνήθως 10^5 copies/ml). Στην δεύτερη περίπτωση, που το ανοσολογικό σύστημα δεν καταφέρνει να ελέγξει την λοίμωξη, ακολουθεί παρατεταμένη περίοδος με κυμαινόμενες τιμές αμινοτρανσφερασών. Τα HBsAg και HBeAg επιμένουν και το HBV DNA κυμαίνεται σε υψηλά επίπεδα (10^6 - 10^9 copies/ml).

Γ) Φάση ανοσοεπιτήρησης (immunosurveillance) HBV λοίμωξης.

Η φάση αυτή ακολουθεί τον επιτυχή έλεγχο της λοίμωξης από το ανοσολογικό σύστημα. Κατά την διάρκειά της ο ασθενής έχει χαμηλά επίπεδα ιαιμίας, μη ανιχνεύσιμο HBeAg και ανιχνεύσιμο HBsAg.

Εφόσον τα επίπεδα ιαιμίας είναι χαμηλά ο ασθενής έχει χαμηλή μολυσματικότητα και η μετάδοση είναι πολύ σπάνια. Η ομάδα αυτή των ασθενών χαρακτηρίζεται, ίσως με ανακρίβεια, με τον όρο του "χρόνιου ασυμπτωματικού φορέα" (χρόνιος ανενεργός φορέας, inactive carrier). Το 70-80% των ανενεργών φορέων θα παραμείνουν στην ανενεργή αυτή μορφή της νόσου δια βίου. Ένα ποσοστό 10-20% θα θετικοποιήσει εκ νέου το HBeAg, ενώ αδιευκρίνιστο είναι το ποσοστό που θα μεταπέσει σε χρόνια αντι HBe θετική ηπατίτιδα. Ένα τέλος μικρό ποσοστό των ασθενών αυτών θα εξαλείψουν τελικά το HBsAg και θα μπορούσαν να θεωρηθούν θεραπευμένοι. Παρόλα αυτά όμως ακόμα και σε αυτούς τους ασθενείς σε καταστάσεις σοβαρής ανοσοκαταστολής (πχ χημειοθεραπεία) μπορεί να παρατηρηθεί υποτροπή.

Δ) Φάση ανοσολογικής διαφυγής (immunoescape) HBV λοίμωξης

Δυστυχώς σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με HBsAg αντιγοναιμία, ο ιός γίνεται εκ νέου ενεργός. Τα επίπεδα της ιαιμίας αυξάνονται (>10⁵ copies/ml) και η ηπατίτιδα υποτροπιάζει με αύξηση των τιμών των αμινοτρανσφερασών. Το HBeAg παραμένει μη ανιχνεύσιμο με το αντίσωμα HBeAg να επιμένει. Προσεκτική ιολογική ανάλυση αποκαλύπτει με-

ταλλαγμένα στελέχη του ιού που έχουν χάσει την δυνατότητα να παράγουν HBeAg. Οι πιο συχνές μεταλλάξεις αφορούν την προπυρηνική/ πυρηνική περιοχή του ιού (precore/core promoter mutant). Οι ασθενείς με HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β είναι συνήθως άντρες, ηλικίας 36-45 ετών. Η ηπατική νόσος σύμφωνα με την βιβλιογραφία είναι περισσότερο ενεργός και προχωρημένη συγκριτικά με την HBeAg θετική χρόνια ηπατίτιδα Β. Επίσης είναι συνήθως προοδευτικά επιδεινούμενη και αυτόματη υποστροφή παρατηρείται σπάνια. Τα κύρια χαρακτηριστικά της χρόνιας αυτής ηπατίτιδας Β είναι ο συνεχής και διαλείπων ιικός πολλαπλασιασμός, η σοβαρή νεκροφλεγμονώδης ηπατική βλάβη και η προοδευτική ίνωση που οδηγεί σύμφωνα με μελέτες το 40% των ασθενών με HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β σε ιστολογικά αποδεδειγμένη κίρρωση. Η HBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β αποτελεί την επικρατέστερη μορφή ηπατίτιδας Β στην Ελλάδα.

Ενήλικες που μολύνονται τώρα με τον ιό HBV, αναπτύσσουν συνήθως οξεία, αυτοπεριοριζόμενη νόσο, η οποία διαδράμει υποκλινικά σε ποσοστό 70%, ενώ 30% των ασθενών αναπτύσσουν ικτερική ηπατίτιδα. Στην πλειοψηφία των ασθενών (90-95%) η νόσος υποχωρεί χωρίς συνέπειες. Σε ένα πολύ μικρό ποσοστό (<1%), η λοίμωξη οδηγεί σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια (fulminant hepatitis). Σπάνια η οξεία νόσος μεταπίπτει σε χρονιότητα (5-10%).

Η χρόνια HBV λοίμωξη (παραμονή του HBsAg πέραν των 6 μηνών) οδηγεί σε ασυμπτωματική φορεία (30%) ή σε χρόνια ηπατίτιδα (70%) (Σχήμα 1). Στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα θα αναπτυχθεί κίρρωση σε ποσοστό 12-20% σε χρονικό διάστημα 5 ετών. Από τους ασθενείς αυτούς με κίρρωση, θα



Σχήμα 1. Φυσική πορεία ηπατίτιδας Β.

οδηγηθεί σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση ένα ποσοστό 20-23% και σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο 6-15% σε 5 έτη, με σημαντική νοσηρότητα και υψηλή θνησιμότητα.

HDV Ηπατίτιδα

Ο HDV είναι ο μοναδικός παθογόνος οργανισμός που έχει ανάγκη τον HBV για να προκαλέσει μόλυνση στα κύτταρα. Ο ιός αυτός δεν είναι ικανός να προκαλέσει λοίμωξη από μόνος του γιατί δεν έχει μια πρωτεΐνη περιβλήματος και χρησιμοποιεί αντ' αυτής το αντιγόνο επιφανείας του HBV προκειμένου να αναπαραχθεί στον ξενιστή.

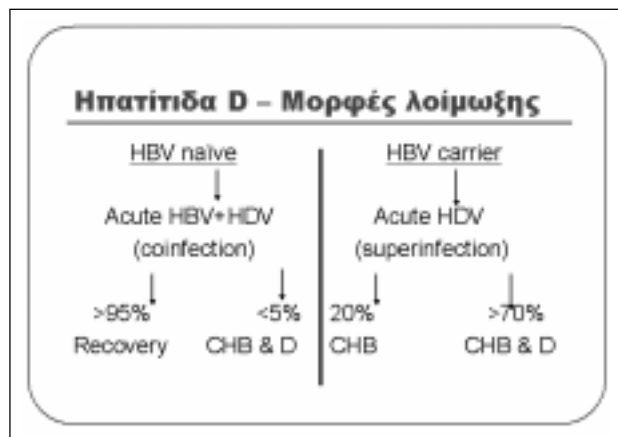
Παθογένεση

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της HDV λοίμωξης παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Επειδή είναι γνωστό ότι ο HBV δεν είναι άμεσα κυτταροτοξικός στα ηπατοκύτταρα, η σοβαρότητα με την οποία εκφράζεται η διπλή HDV/HBV λοίμωξη θα μπορούσε να αποδοθεί είτε σε άμεση κυτταροτοξικότητα του HDV, είτε σε επαυξημένη ανοσολογική απόκριση στους δύο ιούς. Η παρουσία μικροφουσσαλιδώδους στεάτωσης σε ασθενείς με HDV λοίμωξη και κυτταροπλασματικής ηωσινοφιλίας θα μπορούσαν να ενισχύσουν την υπόθεση της κυτταροτοξικότητας του HDV. Επιπρόσθετα όμως, η παρουσία λοβιακής διήθησης με λεμφοκύτταρα και ήπατος/νεφρών μικροσωματικών αντισωμάτων (liver/kidney microsomal antibodies, LKM) πιθανολογούν ότι το ανοσιακό σύστημα του ξενιστή διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην πρόκληση ηπατικής βλάβης στην HDV λοίμωξη. Η κλινική σημασία των αντισωμάτων που ανιχνεύονται στην HDV λοίμωξη δεν είναι σαφής και δεν υπάρχει συσχετισμός του τίτλου των αντισωμάτων και της βαρύτητας της ηπατικής νόσου.

Φυσική πορεία HDV λοίμωξης

Δύο τύποι προσβολής από τον HDV είναι πιθανοί (Σχήμα 2). Ο ένας είναι συλλοίμωξη (co-infection) από ταυτόχρονη μόλυνση με τους δύο ιούς (HDV και HBV) και ο δεύτερος επιλοίμωξη (superinfection) στην οποία ο HDV προσβάλλει ξενιστή που ήδη πάσχει από χρόνια HBV λοίμωξη. Εξαιτίας της αναγκαστικής εξάρτησης από την HBV λοίμωξη, η φυσική πορεία της HDV λοίμωξης εξαρτάται από την κλινική έκβαση της HBV λοίμωξης.

Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η HDV λοίμωξη επιδεινώνει την πορεία της ηπατίτιδας Β και



Σχήμα 2. Ηπατίτιδα D – Μορφές λοίμωξης.

ότι οι ασθενείς με την συνδυασμένη λοίμωξη έχουν ταχύτερα επιδεινούμενη κλινική πορεία, εάν συγκριθούν με τους ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον HBV μόνο. Παρόλα αυτά υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα από πολλές μελέτες που δεν επιβεβαιώνουν τα ανωτέρω και αντίθετα υποστηρίζεται η άποψη ότι πολλοί ασθενείς με συνλοίμωξη HBV και HDV, έχουν φυσιολογική ηπατική βιοχημεία και ιστολογική εικόνα, δεν επηρεάζεται η πρόγνωση της νόσου τους, και ότι η HDV λοίμωξη δεν αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας. Έτσι γίνεται αντιληπτό ότι η HDV λοίμωξη επηρεάζει ποικιλοτρόπως την πορεία της ηπατίτιδας Β και ότι διάφοροι παράγοντες όπως η ενδημικότητα της HDV λοίμωξης σε μια συγκεκριμένη περιοχή, το επίπεδο της HBV ιαιμίας και πιθανότατα οι γονότυποι των δύο ιών συμβάλλουν στην διαμόρφωση της κλινικής πορείας της συλλοίμωξης.

Η ταυτόχρονη οξεία προσβολή από τους δύο ιούς (co-infection) οδηγεί συνήθως στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (95%) σε πλήρη κάθαρση και των δύο ιών, ενώ μικρό ποσοστό (<5%) μεταπίπτει σε χρόνια λοίμωξη με τους δύο ιούς. Η οξεία HDV λοίμωξη εντούτοις φαίνεται ότι επιδεινώνει την πορεία της οξείας HBV λοίμωξης καταλήγοντας συχνότερα σε κεραυνοβόλο μορφή. Τα αποτελέσματα Ευρωπαϊκής μελέτης που περιελάμβανε 28 ασθενείς με οξεία κεραυνοβόλο ηπατίτιδα Β, έδειξε ότι HDV λοίμωξη υπήρχε σε 14 (50%) ασθενείς, σε αντίθεση με 13 μόνο από τους 71 ασθενείς (18%) με μη κεραυνοβόλο οξεία ηπατίτιδα Β.

Στην επιλοίμωξη (superinfection) της χρόνιας HBV λοίμωξης με τον HDV, η HDV ιαιμία είναι πολύ υψηλή και μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή οξεία ηπατίτιδα και μερικές φορές και σε κεραυνοβόλο μορφή. Όταν

η HDV αιμία φθάσει το υψηλότερο επίπεδο, το HBV DNA συνήθως μειώνεται, ενώ φαίνεται ότι και η απώλεια του HBeAg είναι μεγαλύτερη στους HBV φορείς μου προσβάλλονται από τον HDV.

Μετά από την επιλοίμωξη, 70% των ασθενών οδηγούνται σε χρόνια HDV λοίμωξη. Η κλινική τους έκβαση ποικίλλει. Οι περισσότεροι (70%) παρουσιάζουν προοδευτική ηπατίτιδα που καταλήγει σε λίγα έτη στην ανάπτυξη κίρρωσεως. Σπάνια, ιδία σε χρήστες ναρκωτικών ουσιών, η πορεία είναι ταχύτατη οδηγώντας σε τελικού σταδίου ηπατική νόσο σε χρονικό διάστημα 2 ετών (<10%). Σε μια μειοψηφία, τέλος, ασθενών (5-10%) η νόσος παρουσιάζει αργή επιδείνωση.

HCV Ηπατίτιδα

Ο HCV, μετά την ανακάλυψή του το 1989, αποτελεί συνήθη αιτία οξείας και χρόνιας ηπατίτιδας. Εντούτοις η ερευνητική πρόοδος ήταν αργή λόγω έλλειψης μικρού, πειραματικού, ζωικού μοντέλου. Κύριο χαρακτηριστικό του ιού είναι οι ποικίλλες παραλλαγές που παρουσιάζει στην αλληλουχία του γονιδιώματος, που έχει σαν αποτέλεσμα ο HCV να κυκλοφορεί όχι σαν μια μοναδική RNA αλληλουχία, αλλά σαν μια συλλογή διαφορετικών αν και παρομοίων αλληλουχιών (quasi-species). Χαρακτηριστικό επίσης της φυσικής πορείας της HCV λοίμωξης είναι ότι, αντίθετα με ότι συμβαίνει με την οξεία ηπατίτιδα Β στους ενήλικες, η πιθανότητα μετάπτωσης σε χρονιότητα είναι ιδιαίτερα υψηλή μετά από την οξεία ηπατίτιδα C (85%).

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η πορεία και η πρόγνωση της HCV λοίμωξης επηρεάζονται από παράγοντες που χαρακτηρίζουν τόσο τον ιό όσο και τον ξενιστή. Ο HCV φαίνεται ότι δεν είναι άμεσα κυτταροτοξικός στα ηπατοκύτταρα. Η ανοσολογική έτσι απάντηση στον ιό πιστεύεται ότι είναι αυτή που ευθύνεται για την εξέλιξη της ηπατικής βλάβης.

Κατά την διάρκεια της οξείας προσβολής, πειραματικά δεδομένα από χιμπατζήδες που μολύνθηκαν με τον ιό, έδειξαν πρώιμες αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων στο ήπαρ, αντανακλώντας ενεργοποίηση του εγγενούς (innate) ανοσολογικού συστήματος.

Επιπρόσθετα το επίκτητο σκέλος του ανοσολογικού συστήματος στην ηπατίτιδα C, περιλαμβάνει ειδικές αποκρίσεις Β και Τ λεμφοκυττάρων, ανάπτυξη αντισώματος στον HCV και αντιγόνο-ειδική CD4 και CD8 αντίδραση.

Χυμική ανοσία στην ηπατίτιδα C

Πολύπλοκος και ασαφής είναι ο ρόλος του αντισώματος στον καθορισμό της έκβασης της ηπατίτιδας C. Μετά την οξεία προσβολή περισσότεροι από 90% των ασθενών θα αναπτύξουν anti-HCV σε κάποια χρονική στιγμή. Το αντίσωμα δεν είναι απαραίτητο ούτε για την ανάρρωση από την νόσο, ούτε φαίνεται να προστατεύει επαρκώς από επαναμόλυνση. Μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών που κατάφεραν να αντιμετωπίσουν τον ιό δείχνει ότι τα επίπεδα των αντισωμάτων μειώνονται σταδιακά και μπορεί να μην ανιχνεύονται καθόλου μετά από χρόνια από την μόλυνση. Αντίθετα, τα επίπεδα των anti-HCV παραμένουν υψηλά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, εάν και ο τίτλος τους δεν συσχετίζεται με την σοβαρότητα της νόσου.

Κυτταρική ανοσία

Η κυτταρική ανοσία και τα Τ λεμφοκύτταρα φαίνεται ότι διαδραματίζουν σπουδαιότερο ρόλο από τα αντισώματα και τα Β λεμφοκύτταρα στην έκβαση της ηπατίτιδας C. Έτσι στην οξεία ηπατίτιδα C, η πλήρης υποχώρηση της λοίμωξης συσχετίζεται με ιδιαίτερα έντονη και ευρεία CD8 κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων απάντηση. Ανοσολογικές απαντήσεις Τ λεμφοκυττάρων ανιχνεύονται έναντι πολλαπλών, δομικών και μη δομικών επιτόπων, κατά την διάρκεια της ιικής κάθαρσης, σαν αποτέλεσμα πιθανότατα κυτταρολυτικών και μη κυτταρολυτικών (μέσω κυτοκινών) μηχανισμών. Σημαντικές επίσης φαίνονται και οι απαντήσεις των CD4 Τ λεμφοκυττάρων τόσο στην κάθαρση του ιού που παρουσιάζονται ιδιαίτερα έντονες, όσο και στην χρόνια ηπατίτιδα που ασθενώς ανιχνεύονται.

Και οι δύο, CD4 και CD8, ανοσολογικές απαντήσεις επιμένουν για δεκαετίες μετά από την οξεία προσβολή, ακόμη και εάν δεν ανιχνεύονται αντισώματα πλέον. Αντίθετα ασθενής και περιορισμένη απάντηση Τ λεμφοκυττάρων συνοδεύει την χρόνια ηπατίτιδα C. Οι ασθενείς αυτές αλλά επίμονες ανοσολογικές απαντήσεις συντηρούν την συνεχιζόμενη ηπατική βλάβη που παρατηρείται στην χρόνια ηπατίτιδα. Οι αιτίες που οδηγούν σε ασθενείς απαντήσεις Τ λεμφοκυττάρων (παρά τις ισχυρές απαντήσεις των Β κυττάρων) δεν είναι γνωστές.

ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C

Η οξεία ηπατίτιδα C διαδράμει υποκλινικά σε ποσοστό 70% των ασθενών, με ήπια, μη ειδική συμπτωματολογία στο 20% των ασθενών και με ικτερική μορφή μόνο στο 10% των ασθενών (μορφή που εί-

να η μόνη συνήθως που γίνεται κλινικά αντιληπτή). Τέλος ποσοστό μικρότερο του 1% εμφανίζεται με κεραυνοβόλο μορφή ηπατίτιδας (Σχήμα 3).

Μετά την οξεία ηπατίτιδα ένα μικρό ποσοστό ασθενών (15-25%) κατορθώνει να αυτοπεριορίσει την λοίμωξη, παραμένοντας με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο και φυσιολογικές ηπατικές δοκιμασίες. Μόνο η παρουσία των αντισωμάτων (anti-HCV) υποδηλώνει παρελθούσα λοίμωξη.

Για τους υπόλοιπους ασθενείς (75-85%), μετά την εγκατάσταση της χρόνιας HCV λοίμωξης, αυτόματη υποστροφή της νόσου είναι σπάνια. Η χρόνια λοίμωξη δεν συνοδεύεται πάντα από προοδευτικά επιδεινούμενη ηπατική νόσο ή από επιπλοκές της κίρρωσης όπως τελικού σταδίου ηπατική ανεπάρκεια και ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ). Μπορεί έτσι η χρόνια νόσος να βελτιώνεται ή να χειροτερεύει αυτόματα όμως η ιαμιά είναι πάντα παρούσα.

Σε μελέτες φυσικής εξέλιξης της χρόνιας ηπατίτιδας C, το HCV RNA ήταν πάντα ανιχνεύσιμο, εκτός από ασθενείς που είχαν αναπτύξει τελικού σταδίου ηπατική ανεπάρκεια. Έτσι σε ένα ποσοστό ασθενών που επρόκειτο να υποβληθούν σε μεταμόσχευση ήπατος, το HCV RNA δεν ανιχνεύονταν στον ορό προμεταμοσχευτικά, ενώ μετά από την μεταμόσχευση οι ίδιοι αυτοί ασθενείς παρουσίασαν επαναμόλυνση στο μόσχευμα, υποδηλώνοντας ότι η μέτρηση του HCV RNA πιθανά δεν είναι αξιόπιστη σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Μελέτες με ασθενείς που έπασχαν από μετα-μετάγχιση χρόνια ηπατίτιδα C, έδειξαν ότι ποσοστό 70-75% ανέπτυξε χρόνια ηπατίτιδα. Από αυτούς μόνο τα δύο τρίτα παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών στον ορό σε όλη την διάρκεια παρακολούθη-

σής τους. Η βιοψία ήπατος στην ομάδα αυτή έδειξε ότι ποσοστό 5-10% ανέπτυξε κίρρωση στα 10 έτη και 20% στα 20 έτη από την μόλυνση. Ο θάνατος από ηπατική ανεπάρκεια ή από ηπατοκυτταρικό καρκίνο ήταν σπάνιος τις δύο πρώτες δεκαετίες από την μόλυνση.

Τα ποσοστά αυτά φαίνεται ότι είναι καλύτερα σε αντίστοιχη μελέτη μετά από χορήγηση μολυσμένης ανοσοσφαιρίνης σε ομάδα νεαρών γυναικών, υποδηλώνοντας έτσι ότι, η χρόνια ηπατίτιδα C έχει ηπιότερη πορεία σε νεότερους ασθενείς και στις γυναίκες συγκριτικά με μεγαλύτερους ασθενείς και άντρες.

Μελέτες φυσικής πορείας σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και κίρρωση έδειξαν όπως αναμένεται χειρότερη εξέλιξη. Σε μελέτη 384 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C και αντιροπούμενη κίρρωση αναπτύχθηκε ηπατική ανεπάρκεια και ΗΚΚ σε ποσοστό 2-4% και 1-2% των ασθενών κάθε έτος αντίστοιχα.

Σε μερικούς ασθενείς η ίνωση αναπτύσσεται ταχύτατα, έτσι ώστε η κίρρωση να εμφανίζεται μέσα σε 10 έτη. Αντίθετα, άλλοι ασθενείς δεν αναπτύσσουν σημαντική ίνωση σε διάστημα 30 ετών. Τέλος η σημαντική πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζει αργή αλλά προοδευτική εξέλιξη, ώστε 30% των ασθενών να αναπτύσσουν κίρρωση σε διάστημα 30 ετών.

Προγνωστικοί παράγοντες που συνδέονται με την ανάπτυξη ίνωσης στην βιοψία ήπατος και κίρρωσης είναι η ηλικία του ασθενούς, η ηλικία του ασθενούς στην έναρξη της μόλυνσης (χειρότερη σε ηλικίες >40 ετών), το αντρικό φύλο και το ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ (κατανάλωση >50-60γρ ημερησίως).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zakim D, Boyer TD. Hepatology. A Textbook of Liver Disease. Saynders, Fourth Edition.
2. Foster GR, Goldin RD. Management of Chronic Viral Hepatitis. Taylor & Francis, Second Edition.
3. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier, Sixth Edition.
4. Χατζηγιάννης Σ. Ηπατίτιδα Β και C 2003.
5. Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. Annu Rev Immunol 1995;13: 29-60.
6. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. Semin Liver Dis 2003;23: 47-58.
7. Farci P. Delta hepatitis: an update. J Hepatol 2003;39: S212-219.
8. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet 1997;349:825-832.
9. Liang TJ, Rehermann B, Seef LB, et al. Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C. Ann Intern Med 2000;132: 296-305.
10. Ostapowicz G, Watson KJ, Locarnini SA, et al. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. Hepatology 1998;27:1730-1735.



Σχήμα 3. Φυσική πορεία ηπατίτιδας C.

Διαγνωστική προσέγγιση ιογενών ηπατιτίδων

A. Σαβεριάδης

Η λοίμωξη από τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C είναι ένα σοβαρό Παγκόσμιο πρόβλημα Δημόσιας Υγείας. Και οι δύο ιοί δύνανται να οδηγήσουν σε χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση ή/και ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Οι πάσχοντες από χρόνια ηπατίτιδα, λόγω της αυξημένης συχνότητας του προβλήματος και των κλινικο-εργαστηριακών χαρακτηριστικών της νόσου, απασχολούν καθημερινά σημαντικό αριθμό ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων.

Στο άρθρο που ακολουθεί γίνεται μια προσπάθεια περιγραφής του ενδεικνυόμενου τρόπου διαγνωστικής προσέγγισης των ασθενών αυτών.

Διαγνωστική προσέγγιση HBV λοίμωξης

Ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) είναι ένας DNA ιός που προκαλεί οξεία και χρόνια λοίμωξη. Ο ασθενής με οξεία ηπατίτιδα προσέρχεται συνήθως με χαρακτηριστική κλινική εικόνα και ο ιατρός θα θέσει τη διάγνωση στηριζόμενος στο ιστορικό, τη φυσική εξέταση και στους ειδικούς δείκτες. Αντίθετα η χρόνια ηπατίτιδα από τον ιό HBV ακολουθεί συνήθως υποκλινική πορεία. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν παρουσιάζουν συμπτώματα, δεν αναφέρουν ικτερικό επεισόδιο στο παρελθόν ή κάποιο σαφή παράγοντα κινδύνου μετάδοσης ιογενούς ηπατίτιδας, ενώ όταν εμφανίζουν συμπτώματα, αυτά είναι ήπια και μη ειδικά. Τις περισσότερες φορές η λοίμωξη διαπιστώνεται στα πλαίσια τυχαίου βιοχημικού ελέγχου του ήπατος ή έπ' ευκαιρία αιμοδοσίας.

Η ανίχνευση του αντιγόνου επιφανείας (HBsAg) στον ορό αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της διάγνωσης της λοίμωξης από τον ιό HBV. Σήμερα με την πρόοδο της μοριακής βιολογίας έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι που διευκολύνουν την αρτιότερη εκτίμηση της βαρύτητας και της εξέλιξης της λοίμωξης, την παρακολούθηση και θεραπεία των ασθενών.

Ορολογικοί δείκτες HBV λοίμωξης

Η ανακάλυψη του αυστραλιανού αντιγόνου (HBsAg) στα τέλη της δεκαετίας του 1960 και η σύνδεση του με ηπατίτιδα (1,2) αποτέλεσε τη βάση της ορολογικής διάγνωσης της ιογενούς ηπατίτιδας.

Ο HBV είναι ένας διπλής αλύσου DNA ιός ο οποίος καλύπτεται από πρωτεϊνικό περίβλημα που αποτελείται από την πρωτεΐνη επιφανείας και τις πρωτεΐνες προ-S1 και S2. Το ιικό πυρηνοκαψίδιο αποτελείται από το DNA, την ιική πολυμεράση και το HBcAg.

HBsAg: Αποτελεί τον αντιγονικό επίτοπο της πρωτεΐνης επιφανείας. Ανιχνεύεται στον ορό ασθενών με οξεία αλλά και χρόνια λοίμωξη. Οι μέθοδοι ανίχνευσής του (ELISA, RIA) είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες (όριο ανίχνευσης 0.02-1.0ng/ml). Τιμές από 10.000 έως 100.000ng/ml αποτελούν το σύννηθες εύρος των μετρήσεων. Οι συγκεντρώσεις του HBsAg στον ορό δεν σχετίζονται με τον ιικό πολλαπλασιασμό και τη βαρύτητα της νόσου ούτε υποδηλώνουν εάν η λοίμωξη είναι οξεία ή χρόνια. Η παρουσία HBsAg χωρίς άλλο ορολογικό δείκτη HBV λοίμωξης μπορεί να οφείλεται σε πρώιμη φάση οξείας λοίμωξης πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων, σε ανοσοκαταστολή ή σε μεταλλαγμένο ιό.

Αντι-HBs: Εμφανίζεται κατά την αποδρομή οξείας HBV ηπατίτιδας από μερικές ημέρες έως και τρεις μήνες μετά την εξαφάνιση του HBsAg (παραθύρο S). Το έναντι του HBsAg αντίσωμα σε συνδυασμό με το αντι-HBc σημαίνει ίαση και ανοσία σε νέα λοίμωξη. Μόνη η παρουσία του αντι-HBs χωρίς άλλο ορολογικό δείκτη μπορεί να σημαίνει ψευδώς θετικό αποτέλεσμα, προηγούμενο εμβολιασμό ή πολύ χαμηλούς τίτλους (μη ανιχνεύσιμους) αντι-HBc. Κατά την περίοδο 'παραθύρου' μπορεί η εμφάνιση του αντι-HBs να καθυστερήσει σημαντικά (αρκετούς μήνες), οπότε η μοναδική μαρτυρία της HBV λοίμωξης να προέρχεται από τα αντισώματα έναντι των πρωτεϊνών του πυρήνα.

Σε ποσοστό 20-30% των ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη έχουμε ταυτόχρονη παρουσία HBsAg και αντι-HBs. Τα αντισώματα αυτά στρέφονται έναντι υποτύπων του ιού άλλων από εκείνο που προκαλεί

τη λοίμωξη και το φαινόμενο αυτό δεν φαίνεται να έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία (3,4).

HBeAg/αντι-HBe: Το αντιγόνο HBe ανιχνεύεται χωρίς στη διάρκεια της οξείας αλλά και χρόνιας λοίμωξης. Το HBeAg αποτελούσε τον καλύτερο δείκτη πολλαπλασιασμού του ιού και είναι άμεσα συνδεδεμένο με αυξημένη μολυσματικότητα. Κατά την οξεία λοίμωξη το HBeAg εμφανίζεται σχεδόν ταυτόχρονα με το HBsAg και εξαφανίζεται πριν από την κάθαρση του HBsAg. Παραμονή του HBe αντιγόνου πέρα των 12εβδομάδων είναι ενδεικτική μετάπτωσης σε χρονιότητα. Στη χρόνια λοίμωξη οι μεταβολές των συγκεντρώσεων του ακολουθούν παράλληλη πορεία με εκείνες των συγκεντρώσεων του HBV DNA.

Το αντι-HBe είναι IgG αντίσωμα που συνήθως υποδηλώνει μειωμένη μολυσματικότητα και καλή έκβαση. Στη λεκάνη της Μεσογείου και στην Άπω Ανατολή οι περισσότεροι ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη είναι HBeAg αρνητικοί και αντι-HBe θετικοί, παρουσιάζουν ενεργό πολλαπλασιασμό του ιού, παθολογικές τρανσαμινάσες, ανιχνεύσιμο HBV DNA στον ορό και δραστήρια νόσο ιστολογικά (5,6). Το φαινόμενο αυτό οφείλεται σε σημειακή μεταλλαγή του ιικού γονιδιώματος στη θέση 1896 που έχει ως αποτέλεσμα τη διακοπή της μετάφρασης και την αναστολή της σύνθεσης της e πρωτεΐνης. Στη χώρα μας οι περισσότεροι ασθενείς ανήκουν στην κατηγορία αυτή. Παρουσιάζουν ταχεία, προοδευτικά εξελισσόμενη νόσο, ενώ ο μεταλλαγμένος στην προπυρηνική περιοχή ίός έχει ενοχοποιηθεί σε αρκετές περιπτώσεις κεραινοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας (7-9).

HBcAg/antiHBc: Το αντιγόνο έναντι της core πρωτεΐνης του ιού δεν ανιχνεύεται στον ορό. Η ανεύρεση του με τη βοήθεια της ανοσοϊστοχημείας ή ανοσοφθορισμού στον ηπατικό ιστό αποτελεί δείκτη ιικού πολλαπλασιασμού. Το έναντι του HBcAg αντίσωμα προσδιορίζεται με ELISA και RIA και μπορεί να είναι IgG ή/και IgM. Υψηλοί τίτλοι IgM αντι-HBc εμφανίζονται στην οξεία HBV λοίμωξη με την έναρξη της συμπτωματολογίας και σταδιακά υποχωρούν δίνοντας τη θέση τους σε IgG αντι-HBc που διατηρούνται εφ' όρου ζωής (10). Έτσι το αντίσωμα μπορεί να συνυπάρχει με το HBsAg στην οξεία και στη χρόνια λοίμωξη ή με το αντι-HBs σε παρελθούσα λοίμωξη. Δεν παρέχει ανοσία, δεν παράγεται με τον εμβολιασμό και αποτελεί ίσως τον κυριότερο ορολογικό δείκτη επαφής με τον ιό. Η ανίχνευση IgM αντι-HBc σε χαμηλούς τίτλους κατά τη διαδρομή της χρόνιας λοίμωξης αποτελεί δείκτη ιικού πολλαπλασιασμού. Ανίχνευση μόνο αντι-HBc χωρίς άλλο δείκτη HBV λοίμωξης μπορεί να οφείλεται σε οξεία HBV λοίμωξη που βρίσκεται σε περίοδο 'παραθύρου', σε αποδρα-

μούσα λοίμωξη, όπου όμως οι τίτλοι του αντι-HBs είναι ιδιαίτερα χαμηλοί (μη ανιχνεύσιμοι) και τέλος σε χρόνια λοίμωξη όπου το HBsAg είναι μη ανιχνεύσιμο λόγω χαμηλών συγκεντρώσεων. Η αναζήτηση των IgM αντι-HBc, η χορήγηση μίας δόσης εμβολίου, η αναζήτηση του HBV DNA με PCR μεθόδους συνιστούν χρήσιμα όπλα για τη διαφορική διάγνωση των παραπάνω περιπτώσεων (πίνακας 1).

HBV DNA: Ο προσδιορισμός των πυρηνικών οξέων του ιού (HBV DNA) στον ορό έχει καταστεί σήμερα αναπόσπαστο τμήμα στην προσέγγιση της χρόνιας HBV λοίμωξης. Οι συγκεντρώσεις του HBV DNA στον ορό ασθενών με χρόνια λοίμωξη αποτελούν σημαντικό παράγοντα που προδικάζει την πορεία της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία (11). Ακόμα τα επίπεδα του HBV DNA συνδέονται με τον ιικό πολλαπλασιασμό και αποτελούν τον ακριβέστερο δείκτη μολυσματικότητας του ασθενούς ειδικά σε περιπτώσεις που η εικόνα από τους ορολογικούς δείκτες είναι ασαφής (12).

Τρεις είναι οι μέθοδοι ποσοτικού προσδιορισμού του HBVDNA (εμπορικά διαθέσιμες): υβριδισμός, τεχνική διακλαδιζόμενου DNA (b-DNA) και πιο πρόσφατα η ποσοτική αλυσωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). Στον υβριδισμό, που αποτέλεσε την πρώτη ουσιαστικά μέθοδο ποσοτικής εκτίμησης του HBVDNA, έχουμε αντίδραση μεταξύ του τμήματος του DNA στόχου με σεσημασμένο εκκινητή συμπληρωματικό της περιοχής του DNA που θα ανιχνευθεί. Η μέθοδος είναι αρκετά ακριβής, έχει όμως περιορισμένη ευαισθησία. Στη b-DNA μέθοδο έχουμε υβριδισμό της αλληλουχίας στόχου με ειδικό ανιχνευτή και το προϊόν αυτό πολλαπλασιάζεται μέσω ειδικού μορίου διακλαδιζόμενου DNA. Η μέθοδος είναι αναπαραγώγιμος και πιο ευαίσθητη από την προηγούμενη (13). Κατά την πρόσφατα περιγραφείσα PCR μέθοδο ποσοτικού προσδιορισμού του HBVDNA έχουμε κατά χιλιάδες φορές πολλαπλασιασμό της αλληλουχίας στόχου. Η μέθοδος είναι πολύ ευαίσθητη (όριο ανίχνευσης 400 αντίγραφα/ml). Λόγω της εξαιρετικής της ευαισθησίας οι περισσότεροι οροί με υψηλές συγκεντρώσεις ιικών σωματιδίων με τη μέθοδο υβριδι-

Πίνακας 1. Δείκτες οξείας - χρόνιας HBV λοίμωξης

	Οξεία	Χρόνια
HBsAg	(+)→ (-)	(+)
Anti-HBs	(-)→ (+)	(-) στο70-80%
HBeAg	(+)→ (-)	(+) ή (-)
Anti-HBc IgM	(+)→ (-)	(+) ή (-)
Anti-HBc	(+)	(+)

σμού ή b DNA θα πρέπει να αραιώνονται προκειμένου να εκτιμηθούν με την ποσοτική PCR (14). Σημειωτέον ότι εξαιτίας της πτωχής συσχέτισης των τιμών αναφοράς που χρησιμοποιούν οι εμπορικά διαθέσιμες μέθοδοι θα πρέπει να αναφέρεται πάντα η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την αποφυγή σφαλμάτων στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων. Ο διαφορετικός βαθμός ευαισθησίας των ανωτέρω μεθόδων καθορίζει και την ικανότητά τους στην ανίχνευση του HBVDNA σε ασθενείς με HBsAg. Έτσι ενώ ο υβριδισμός μπορεί να ανιχνεύει HBVDNA στην πλειονότητα των HBeAg θετικών ασθενών, είναι λιγότερο αποτελεσματικός όταν πρόκειται για anti-HBe θετικούς ασθενείς. Η b-DNA μέθοδος ανιχνεύει σχεδόν όλους τους ασθενείς με HBeAg και του μισούς περίπου anti-HBe. Τέλος η PCR μπορεί και ανιχνεύει όλους σχεδόν τους ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ανεξάρτητα από την εικόνα του HBeAg (15).

Στην οξεία HBV λοίμωξη οι ορολογικοί δείκτες αποτελούν τη βάση τόσο στον τομέα της διάγνωσης όσο και στον καθορισμό της πρόγνωσης, με αποτέλεσμα η μέτρηση των ιικών συγκεντρώσεων να έχει περιορισμένη θέση. Αντίθετα στη χρόνια λοίμωξη ο προσδιορισμός του HBVDNA συνιστά σημαντικότατο όπλο στον καθορισμό και την αιτιολογία της βλάβης, στην παρακολούθηση των ασθενών που υποβάλλονται σε αντιϊκή θεραπεία και των ασθενών που έχουν μεταμοσχευτεί ή είναι ανοσοκατασταλμένοι και αδυνατούν να παράγουν αντισώματα. Πρέπει να τονισθεί επίσης η μεγάλη χρησιμότητα των μεθόδων και ειδικά των PCR μεθόδων στον τομέα της έρευνας και της αποτελεσματικότητας των νέων φαρμάκων (16), όπως επίσης και στην ανακάλυψη των ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη με άτυπη κλινική και εργαστηριακή εικόνα. Αξίζει να σημειωθεί ότι HBV DNA έχει ανιχνευθεί στον ορό ασθενών με HBsAg αρνητικό ή και χωρίς κανέναν άλλο ορολογικό δείκτη HBV λοίμωξης (17-19). Το εάν η ανωτέρω μορφή είναι αποτέλεσμα διαταραχών της ανοσιακής απάντησης ή και μεταλλαγών του ιικού γονιδιώματος παραμένει θέμα υπό διερεύνηση. Ανάλυση και μελέτη του γονιδιώματος έχει αναδείξει πολλαπλές μεταλλαγές στην προπυρηνική/πυρηνική περιοχή, στην πολυμεράση και τα X γονίδια, φαινόμενα που εξηγούν μερικές τουλάχιστον περιπτώσεις.

Εργαστηριακή προσέγγιση ασθενών με HBV λοίμωξη

Όπως προαναφέρθηκε οι ορολογικοί δείκτες είναι χρήσιμοι για τον καθορισμό της φάσης και της

πρόγνωσης της λοίμωξης από τον HBV. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται οι ορολογικοί δείκτες στην οξεία και στη χρόνια ηπατίτιδα Β.

Η οξεία ηπατίτιδα Β μπορεί να εμφανιστεί με την τυπική μορφή της οξείας ικτερικής ηπατίτιδας ή να είναι ασυμπτωματική. Όσο εντονότερη είναι η συμπτωματολογία του οξέος επεισοδίου τόσο λιγότερες είναι οι πιθανότητες ανάπτυξης χρονιότητας. Στην περίπτωση που ο ασθενής προσέρχεται με την χαρακτηριστική κλινική εικόνα της οξείας ηπατίτιδας, ο ιατρός θα θέσει τη διάγνωση στηριζόμενος στο ιστορικό, τη φυσική εξέταση και στους ειδικούς δείκτες. Το ποσοστό μετάπτωσης σε χρονιότητα κυμαίνεται από 5-10% στους ενήλικες ασθενείς, ενώ ανέρχεται στο 90% όταν η μόλυνση αφορά πληθυσμό νεογνών (20,21).

Στη χρόνια HBV λοίμωξη ο άξονας στον οποίο θα στηριχθεί η προσέγγιση των ασθενών είναι ο ιικός πολλαπλασιασμός. Έτσι σε κάθε άτομο με ανιχνεύσιμο HBsAg θα πρέπει πρώτα να επιβεβαιωθεί η διάγνωση με επανάληψη της εξέτασης και ταυτόχρονα να εξετασθεί το θέμα της χρονιότητας, δηλ. η παραμονή του για τουλάχιστον 6 μήνες. Στην περίπτωση που υπάρχει διαθέσιμη βιοψία ήπατος με ευρήματα συμβατά με χρόνια HBV λοίμωξη μπορούμε να τεκμηριώσουμε νωρίτερα τη χρονιότητα. Η κλινική εκτίμηση θεωρείται απαραίτητη και θα βοηθήσει στην εκτίμηση της πηγής της λοίμωξης, στον κατά το δυνατό ακριβή καθορισμό της διάρκειας της νόσου και στην ανεύρεση των εκδηλώσεων χρόνιας προχωρημένης ή ενεργού ηπατικής νόσου (ηπατοσπληνική διόγκωση, αραχνοειδή αιμαγγειώματα, παλαμιαίο ερύθημα). Ακολούθως συνιστάται βιοχημικός και λειτουργικός έλεγχος του ήπατος, έλεγχος των λοιπών ορολογικών δεικτών της HBV λοίμωξης και απεικονιστικός έλεγχος ήπατος και σπληνός καθώς και εκτίμηση του σπληνοπυλαίου άξονα. Σε περίπτωση ενδείξεων κίρρωσης και πυλαίας υπέρτασης απαιτείται ενδοσκοπήση ανώτερου πεπτικού για έλεγχο ύπαρξης γαστροοισοφαγικών κίρσων και πυλαίας γαστροπάθειας (22).

Η περαιτέρω πορεία εξαρτάται κυρίως από το εάν οι τιμές των τρανσαμινασών κυμαίνονται, σε περισσότερες των δύο εξετάσεων, εντός φυσιολογικών ορίων. Οι ασθενείς με **φυσιολογικές τρανσαμινάσες** είναι συνήθως anti-HBe θετικοί, δεν παρουσιάζουν ανιχνεύσιμο HBVDNA στον ορό με τη μέθοδο του υβριδισμού ή/και b-DNA και δεν εμφανίζουν συμπτώματα και σημεία δραστήριας ηπατικής νόσου. Οι ασθενείς αυτοί πολύ συχνά, αλλά όχι ορθά, ονομάζονται 'φορείς'. Σε πολλούς από αυτούς ανιχνεύεται HBVDNA σε χαμηλές συγκεντρώσεις με την πιο ευαίσθητη PCR μέθοδο. Φαίνεται επομένως ότι ο ιός πολλαπλασιάζεται με μειωμένο ρυθμό και κάτω από

ορισμένες συνθήκες μπορεί να επαναδραστηριοποιηθεί. Χαρακτηριστικά έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ενεργοποίησης του ιού μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας (23).

Τα άτομα με HBsAg και φυσιολογικές τρανσαμινάσες εμφανίζουν καλοήγη πορεία και χρήζουν ελέγχου των τρανσαμινασών και του IgM αντι-HBc ανά 6μηνο, καθώς υπάρχει πιθανότητα μελλοντικής ενεργοποίησης του ιού (24).

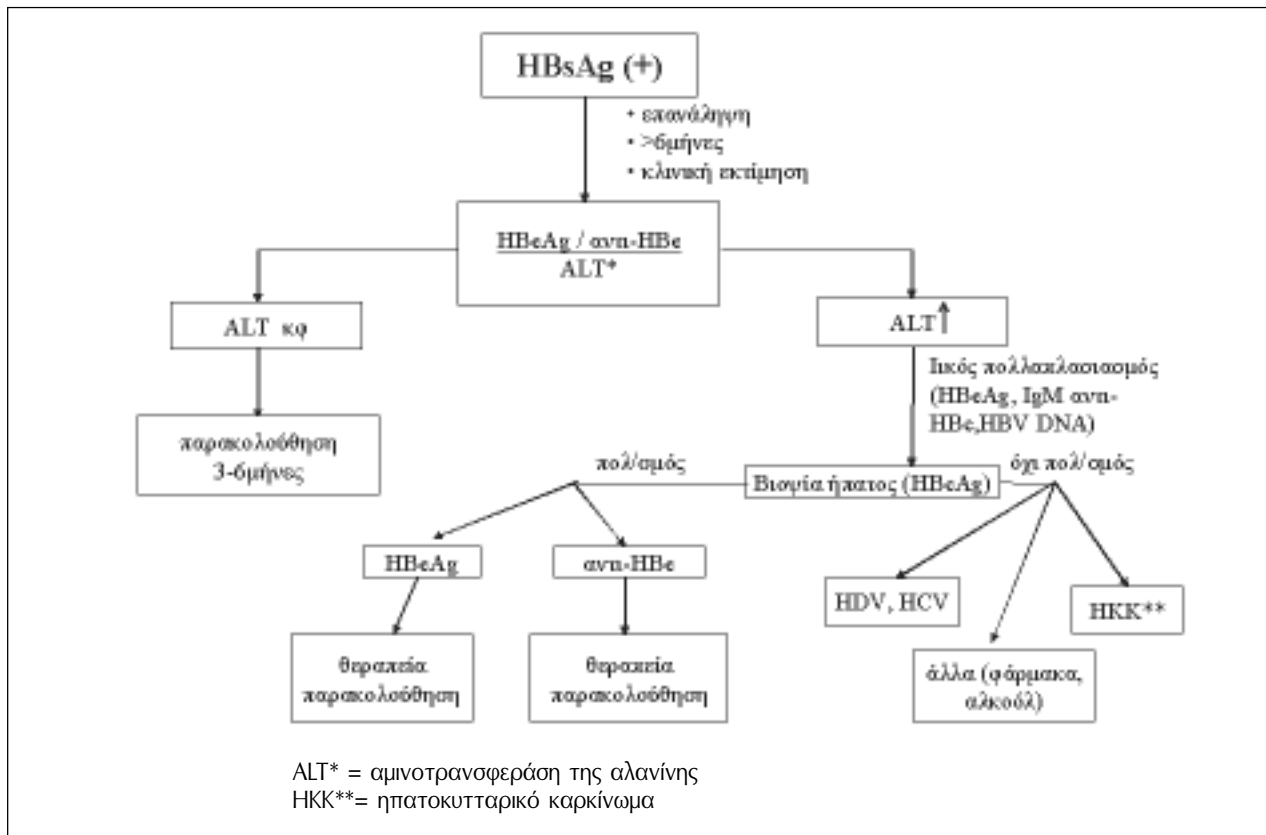
Η βιοψία ήπατος στη φάση αυτή δεν συνιστάται και μάλλον θα πρέπει να αφήνεται για τις περιπτώσεις με δραστήρια νόσο. Έλεγχος για έγκαιρη διάγνωση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος με ανά 3-4μηνο έλεγχο α-φетоπρωτεΐνης και υπερηχογράφημα ήπατος συνιστάται για ασθενείς ηλικίας άνω των 40 ετών και εκείνους με κλινικοεργαστηριακή εικόνα κίρρωσης (25).

Αντίθετα οι ασθενείς με χρόνια λοίμωξη και **παθολογικές τρανσαμινάσες** πρέπει να υποβληθούν σε περαιτέρω έλεγχο, προκειμένου να διερευνηθεί εάν η αύξηση των τρανσαμινασών οφείλεται σε αναζωπύρωση του HBV ή σε άλλα αίτια.

Στην πρώτη περίπτωση εκτιμώνται οι δείκτες ιικού πολλαπλασιασμού (HBeAg, HBVDNA, IgM anti-HBc). Στην ιστολογική μελέτη θα έχουμε νεκροφλεγμονώδεις αλλοιώσεις και ανοσοϊστολογική έκφραση HBeAg στον πυρήνα και το πρωτόπλασμα των μολυσμένων ηπατοκυττάρων. Στην ομάδα αυτών των ασθενών προτείνεται βιοψία ήπατος, γιατί θα επιβεβαιώσει τη διάγνωση, θα αποκλείσει άλλες αιτίες ηπατοκυτταρικής βλάβης και θα καθορίσει με τον πιο ακριβή τρόπο τη βαρύτητα της βλάβης και το στάδιο της νόσου.

Στη δεύτερη περίπτωση (παθολογικές τρανσαμινάσες χωρίς ιικό πολλαπλασιασμό) ο έλεγχος κατευθύνεται σε άλλες αιτίες ηπατοκυτταρικής βλάβης που σχετίζονται ή όχι με την υπάρχουσα HBV λοίμωξη και πιο συγκεκριμένα

- Επιλοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας D (HDV) ή τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV)
- Ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος
- Κατάχρηση αλκοόλ ή λήψη φαρμάκων
- Άλλα παθολογικά αίτια (λιπώδης διήθηση ήπατος, αυτοανοσία, αγγειακές βλάβες).



Σχήμα 1. Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης χρόνιας HBV λοίμωξης

Η αλγόριθμος της διαγνωστικής προσέγγισης ατόμου με θετικό HBsAg φαίνεται στο σχήμα 1.

Διαγνωστική προσέγγιση λοίμωξης από τον ιό HCV

Ο ιός ηπατίτιδας C (HCV) είναι ένας μικρός RNA ιός που πρωτοπεριγράφηκε το 1989. Στις ΗΠΑ ο ιός είναι υπεύθυνος για το 1/5 των περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας και τα 2/3 των περιπτώσεων χρόνιας ηπατίτιδας (26).

Η οξεία λοίμωξη κατά κανόνα είναι ασυμπτωματική. Λίγοι είναι οι ασθενείς που θα ζητήσουν ιατρική βοήθεια. Ήπια μη ειδική συμπτωματολογία ή παντελής απουσία συμπτωμάτων παρατηρείται στο 80% περίπου των περιπτώσεων. Οι τρανσαμινάσες στην οξεία φάση σπάνια ξεπερνούν το επίπεδο που φτάνουν στις περιπτώσεις της οξείας ηπατίτιδας Α και Β. Μερικές ημέρες έως και τρεις εβδομάδες μετά την αρχική έκθεση ανιχνεύεται στον ορό το HCV-RNA (27). Τα ειδικά αντισώματα έναντι του ιού (anti-HCV) ανιχνεύονται μόνο στο 50-70% των ασθενών κατά την έναρξη των συμπτωμάτων, ποσοστό που αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου για να φτάσει το 90% των ασθενών 3 μήνες μετά την έκθεση. Οι τρανσαμινάσες ανευρίσκονται αυξημένες 4-12 εβδομάδες μετά την αρχική έκθεση (27). Σε αντίθεση με τον HBV, η οξεία λοίμωξη από τον HCV μεταπίπτει σε χρονιότητα στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (75-80%).

Ο ασθενής με πιθανή χρόνια ηπατίτιδα C συνήθως προσέρχεται στον ιατρό είτε μετά από ανεύρεση παθολογικών τιμών τρανσαμινασών στα πλαίσια ενός τυχαίου ελέγχου, είτε μετά από ανεύρεση αντισωμάτων έναντι του ιού κατά τον προαιμοδοτικό έλεγχο, είτε επειδή γνωρίζει ότι ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου και επιθυμεί να ελεγχθεί (π.χ. χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών). Από τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C 20% θα αναπτύξει κίρρωση στα επόμενα 10-20 χρόνια (28). Κάθε χρόνο 1-4% των ασθενών που πάσχουν από κίρρωση αναπτύσσει ηπατοκυτταρικό καρκίνο, ενώ η ανάπτυξη καρκίνου είναι σπάνια σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C χωρίς κίρρωση.

Ένδειξη για έλεγχο

Διάφοροι οργανισμοί παρέχουν τις δικές τους οδηγίες σχετικά με το ποίοι πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη από τον ιό HCV. Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος (AASLD) ένδειξη ελέγχου έχουν

- άτομα με πρόσφατο ή παλαιό ιστορικό χρήσης

ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών (ακόμη και αυτοί με μία και μόνο χρήση),

- περιπτώσεις με αυξημένη πιθανότητα λοίμωξης από HCV όπως άτομα με HIV λοίμωξη, αιμοφιλία και λήψη παραγόντων πήξης πριν το 1987, άτομα με ιστορικό αιμοδιάλυσης και άτομα με ανεξήγητα αυξημένες τρανσαμινάσες
- άτομα με μετάγγιση ή μεταμόσχευση οργάνων πριν το 1992
- παιδιά που γεννήθηκαν από HCV θετικές μητέρες
- εργαζόμενοι στο χώρο της υγείας μετά δείγμα βελόνης ή έκθεση βλεννογόνου σε HCV θετικό αίμα
- σεξουαλικοί σύντροφοι HCV θετικών ατόμων

Διαγνωστικά τεστ

Διακρίνονται σε ορολογικές δοκιμασίες που ανιχνεύουν αντισώματα έναντι του ιού HCV και μοριακές δοκιμασίες που ανιχνεύουν ή ποσοτικοποιούν το HCVRNA του ιού.

Ορολογικές δοκιμασίες ανίχνευσης αντισωμάτων έναντι του ιού (29):

- Δοκιμασίες διαλογής: ενζυμικές ανοσοδοκιμασίες (EIA) που ανιχνεύουν αντισώματα έναντι του HCV με υψηλή ευαισθησία και
- Συμπληρωματικές ή επιβεβαιωτικές δοκιμασίες: ανασυνδυασμένες δοκιμασίες ανοσοτύπωσης (RIBA) που σχεδιάστηκαν για να ταυτοποιούν ψευδώς θετικά τεστ διαλογής.

Μοριακές δοκιμασίες αναζήτησης του HCVRNA(30)

- Ποιοτικές δοκιμασίες αναζήτησης HCVRNA με τη μέθοδο της ανάστροφης τρανσκριπτάσης της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR)
- Ποσοτικές δοκιμασίες μέτρησης HCVRNA με τη μέθοδο του διακλαδιζόμενου DNA (branched DNA)

Στην κλινική πράξη η συνήθης τακτική είναι να ελέγχουμε πρώτα την ύπαρξη αντισωμάτων έναντι του ιού (anti-HCV) και στη συνέχεια να αναζητούμε το HCVRNA για να τεκμηριώσουμε την ύπαρξη ιαιμίας. Με δεδομένο ότι τα άτομα με HCV λοίμωξη παρουσιάζουν επίπεδα HCVRNA εντός των ορίων ευαισθησίας των μεθόδων ποσοτικής μέτρησης και με δεδομένο ότι η γνώση της ποσοτικής μέτρησης είναι χρήσιμη τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας (31), αρκετοί ηπατολόγοι προβαίνουν σε ποσοτική μέτρηση παρά ποιοτικό προσδιορισμό του HCVRNA προκειμένου να επιβεβαιώσουν την παρουσία ιαιμίας (32). Όμως οι ποσοτικές μέθοδοι μέτρησης γενικά δεν είναι τόσο ευαίσθητες. Έτσι μερικοί προτιμούν τον ποιοτικό προσδιορισμό του HCVRNA (κατώτερα όρια ανίχνευσης: 50 IU/mL) είτε σαν πρώτο τεστ επιβεβαίωσης είτε για να επιβεβαιώ-

σουν θετικό anti-HCV σε ασθενείς με αρνητικό ποσοτικό προσδιορισμό (33). Αρνητικός ποιοτικός προσδιορισμός RNA σε ασθενή anti-HCV θετικό συνήθως καταδεικνύει υποχώρηση της HCV λοίμωξης. Μπορεί επίσης να υποδηλώνει ότι η ανοσοδοκιμασία αναζήτησης anti-HCV ήταν ψευδώς θετική, ότι το τεστ HCVRNA ήταν ψευδώς αρνητικό ή σπανιότερα την ύπαρξη πολύ χαμηλής μη ανιχνεύσιμης ιαιμίας.

Η ανασυνδυασμένη δοκιμασία ανοσοτύπωσης (RIBA) έχει περιορισμένη πλέον χρήση στην κλινική πράξη. Χρησιμοποιείται για να επιβεβαιώσει τη θετική anti-HCV ανοσοδοκιμασία σε περίπτωση μη ανιχνεύσιμου HCVRNA (34). Αρνητική RIBA καταδεικνύει ότι η θετική ανοσοδοκιμασία ήταν ψευδώς θετική και κανένας επιπλέον έλεγχος δεν απαιτείται. Θετική RIBA συνοδευόμενη από δύο στιγμιότυπα με αρνητικό ποιοτικό προσδιορισμό HCVRNA υποδηλώνει υποχώρηση της λοίμωξης από τον HCV και άρα καμία ανάγκη για περαιτέρω έλεγχο.

Υπάρχουν περιπτώσεις όπου σε ασθενείς με υπονοια ηπατικής νόσου, το αρνητικό anti-HCV δεν αποκλείει την HCV λοίμωξη. Στις περιπτώσεις αυτές περιλαμβάνονται η οξεία λοίμωξη από τον ιό και καταστάσεις ανοσοκαταστολής. Ο προσδιορισμός του HCVRNA μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επιβεβαιώσει οξεία HCV λοίμωξη με δεδομένο ότι αυτό ανιχνεύεται 1-2 εβδομάδες μετά πιθανή έκθεση στον ιό, ενώ τα αντισώματα έναντι του ιού ανιχνεύονται κατά μέσο όρο 8 εβδομάδες μετά (35,36). Επίσης ο προσδιορισμός του HCVRNA μπορεί να χρησιμοποιηθεί για αναζήτηση HCV λοίμωξης σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν καταστάσεις που συνοδεύονται με ελαττωμένη δυνατότητα παραγωγής αντισωμάτων όπως η λοίμωξη από τον ιό HIV, ή η χρόνια αιμοδιάλυση (33).

Γονότυπος του ιού

Παρότι ο γονότυπος του ιού δεν είναι απαραίτητος για τη διάγνωση της λοίμωξης, ούτε και μπορεί να προγνώσει την έκβαση αυτής, μπορεί να καθορίσει τη διάρκεια της θεραπείας καθώς επίσης και να προγνώσει την πιθανότητα απάντησης σε αυτή (37-39). Με αυτά τα δεδομένα ο γονότυπος του ιού πρέπει να αναζητείται σε όλους τους ασθενείς με HCV λοίμωξη που πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία. Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί 6 τύποι και αρκετοί υπότυποι του ιού HCV (40).

Βιοψία ήπατος

Η ιστολογική εξέταση του ήπατος δεν είναι απα-

ραίτητη για τη διάγνωση της HCV λοίμωξης. Οι περισσότεροι ασθενείς υποβάλλονται σε βιοψία ήπατος πριν την έναρξη θεραπευτικής αγωγής για χρόνια ηπατίτιδα C, αν και η χρησιμότητα της διενέργειας της ως ρουτίνα, συνεχίζει να βρίσκεται υπό συζήτηση. Παρά τις συζητήσεις που γίνονται, η βιοψία παρέχει αρκετά πρακτικά πλεονεκτήματα στην αντιμετώπιση ασθενών με HCV λοίμωξη οι οποίοι ενδέχεται να λάβουν θεραπευτική αγωγή

- Η ιστολογική εξέταση είναι χρήσιμη για να καθορίσει το στάδιο της ίνωσης και την πρόγνωση της νόσου. Ασθενείς που παρουσιάζουν στη βιοψία κίρρωση, πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδικό έλεγχο για ηπατοκυτταρικό καρκίνο και γαστροσκόπηση για έλεγχο ύπαρξης κιστών. Από την άλλη λόγω της μεταβλητότητας του δείγματος της ηπατικής βιοψίας, είναι δυνατό σε ένα ποσοστό 15-25% να έχουμε υποσταδιοποίηση της ίνωσης σε ασθενείς με εγκατεστημένη κίρρωση (41,42). Όπως έχει δείχθει προκειμένου να έχουμε ακριβή εκτίμηση της ίνωσης χρειάζεται δείγμα τουλάχιστον 25 χιλιοστών (42).
- Η γνώση της ιστολογίας του ήπατος μπορεί να βοηθήσει μετά την έναρξη της αγωγής στη λήψη αποφάσεων για προσαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς που παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Για παράδειγμα σε ασθενείς με προχωρημένες ιστολογικές βλάβες η απόφαση για διακοπή της θεραπείας θα ληφθεί δυσκολότερα σε σύγκριση με ασθενείς με ηπιότερες βλάβες
- Η ηπατική βιοψία μπορεί να αποδείξει συμπαραμαρτούντα νόσο (όπως αιμοχρωμάτωση, αλκοολική ηπατίτιδα, σαρκοείδωση) καθώς επίσης και το βαθμό στον οποίο η νόσος αυτή συμμετέχει στην ηπατική βλάβη.

Παρά την ύπαρξη εμπορικά διαθέσιμων δεικτών ηπατικής ίνωσης (πλην της βιοψίας), δε συνιστάται η χρήση τους στα πλαίσια ρουτίνας λόγω του ότι προς το παρών η διαγνωστική τους ακρίβεια είναι ανεπαρκής (43). Μέχρι την ανάπτυξη ευαίσθητων ορολογικών δεικτών οι οποίοι θα είναι σε θέση να καθορίζουν όλα τα στάδια της ίνωσης και θα αντικατοπτρίζουν της πληροφορίες που μπορεί να λάβει κάποιος από την βιοψία του ήπατος, η εξέταση αυτή παραμένει το μόνο μέσο για τον καθορισμό της βαρύτητας της βλάβης που έχει προκληθεί από τη λοίμωξη από τον HCV.

Συστάσεις:

Η σειρά των διαγνωστικών τεστ για κάθε ασθενή ξεχωριστά εξαρτάται από την κλινική κατάσταση στην οποία βρίσκεται.

Οι οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος συνιστούν τα ακόλουθα (44):

- Ασθενείς ύποπτοι για χρόνια HCV λοίμωξη πρέπει να ελέγχονται για ύπαρξη αντισωμάτων έναντι του ιού με μέθοδο EIA
- Έλεγχος HCVRNA πρέπει να γίνεται στους ασθενείς με θετικό anti-HCV, σε ασθενείς που αναμένεται να ξεκινήσουν θεραπεία (χρησιμοποιώντας ποσοτική μέθοδο) και σε αυτούς με ανεξήγητη ηπατική νόσο στους οποίους το anti-HCV είναι αρνητικό αλλά οι ασθενείς είναι ανοσοκατασταλμένοι ή ύποπτοι για οξεία λοίμωξη από τον ιό
- Ο γονότυπος του ιού πρέπει να καθορίζεται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής, προκειμένου να καθορισθεί η διάρκεια της θεραπείας και η πιθανότητα απόληξης σε αυτή.

Η προσέγγιση είναι ιδιαίτερη ανάλογα εάν ο ασθενής ανήκει σε ομάδα υψηλού ή χαμηλού κινδύνου για λοίμωξη από τον ιό, εάν παρουσιάζει θετικό anti-HCV και αρνητικό HCVRNA, εάν είναι ανοσοκατασταλμένος ή εάν παρουσιάζει εικόνα πιθανής οξείας λοίμωξης από τον ιό.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Okochi K, Murakami S. Observations on Australia antigen in Japanese. *Vox Sang* 1968; 15:374-386.
2. Sutnick AI, London WT, Gerstly BJ, et al. Anicteric hepatitis associated with Australia antigen. *JAMA* 1968; 205:670-674.
3. Courouce-Pauty A, Dronet JJ, Kleinkecht D. Simultaneous occurrence of hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis B surface antigen of different subtypes. *J Infect Dis* 1979; 140:975-978.
4. Shiels MT, Taswell HF, Czaja AJ, et al. Frequency and significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody in acute and chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993; 4:675-680.
5. Brunneto MR, Stemler M, Schodel F et al. Identification of variants which cannot produce precore derived HBeAg and may be responsible for severe hepatitis. *Ital J Gastroenterol* 1989;21:151-154.
6. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989; ii:588-591.
7. Hadziyannis SJ. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B; from clinical recognition to pathogenesis and treatment. *Viral Hepatitis* 1995;1(1):7-36.
8. Tassopoulos NC, Papaevangelou G, Roumeliotou-Karayannis A, et al. Fulminant hepatitis in asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers in Greece. *J Med Virol* 1986; 20:371-379.
9. Carman WF, Fagan EA, Hadziyannis S, et al. Association of a precore genomic variant of hepatitis B virus with fulminant hepatitis. *Hepatology* 1991; 14:219-222.
10. Papaevangelou G, Roumeliotou-Karayannis A, et al. Diagnostic value of anti-HBc IgM in high HBV prevalence areas. *J Med Virol* 1984; 13:393-399.
11. Main J, Thomas HC. Treatment of chronic hepatitis B. In Zuckerman AJ, Thomas HC eds. *Viral Hepatitis*, 1998; 227-236.
12. Tassopoulos NC, Papaevangelou G, Roumeliotou-Karayannis A et al. Detection of hepatitis B virus DNA in asymptomatic hepatitis B surface carriers: relation to sexual transmission. *Am J Epidemiol* 1987; 126:587-591.
13. Kaple GF, Watson G, Sheffler S, et al. Comparison of the Chiron Quantiplex branched DNA(b DNA) assay and the Abbott Genostics solution hybridization assay for quantification of hepatitis B viral DNA. *J Viral Hepat* 1997;4:67-75.
14. Decker RH. Diagnosis of acute and chronic hepatitis. In Zuckerman AJ, Thomas HC eds. *Viral Hepatitis*, 1998; 201-215
15. Zaaijer HL. Ter Borg F, Cuypers HTM, et al. Comparison of methods for detection of hepatitis B virus DNA. *J Clin Microbiol* 1994; 32:2088-2091.
16. Whalley S, Manolakopoulos S, Brown D, et al. Emergence of lamivudine resistant HBV is not always associated with HBeAg positive status or a high pretreatment viral load in patients with chronic infection. *J Hepatol* 1998; Suppl.1(28):111.
17. Feitelson M, Lega L, Guo J, et al. Pathogenesis of post-transfusion viral hepatitis in children with beta-thalassemia. *Hepatology* 1994; 19:558-568.
18. Liang TJ, Blum HE, Wands JR. Characterization and biological properties of a hepatitis B virus isolated from a patient without hepatitis B serological markers. *Hepatology* 1990; 12:204-212.
19. Rasenack JW, Schlayer H-J, Hettler F, et al. Hepatitis B virus infection without immunological markers after open-heart surgery. *Lancet* 1995;345:355-357.
20. Norkrans G, Hermodsson S, Lundin P, et al. The long term outcome of hepatitis B. *Infection* 1976;4:17-72.
21. Redeker AG. Viral hepatitis: Clinical aspects. *Am J Med Sci* 1975; 270:9-16.
22. Αυγερινός Α., Μανωλακόπουλος Σ. Κίρρωση του ήπατος. Στο Παθολογία, 2002, Τόμος Α: 426-434.
23. Lok AS, Liang RHS, Chiu EKW, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. *Gastroenterology* 1991; 100: 182-188.
24. DeFranchis R, Meucci G, Vecchi M, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993; 118:191-194
25. Main J, Foster GR, Thomas HC. Diagnostic and management algorithms for chronic hepatitis B and C. In Zuckerman AJ, Thomas HC eds. *Viral Hepatitis*, 1998; 621-625.
26. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Semin Liver Dis* 1995;15:5-14.
27. Brown D, Manolakopoulos S, Dusheiko G. Diagnosis of acute and chronic hepatitis. In *Viral Hepatitis*, Zuck-

- erman AJ, Thomas HC, 2nd edition, 1998
28. Alberti A, Chemello L, Benvenuto L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31(Suppl. 1):17-24
 29. Younossi Z, McHutchison J. Serological tests for HCV infection. *Viral Hepatitis Reviews* 1996;2:161.
 30. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002; 122:1554.
 31. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339:1485.
 32. Carithers RL Jr, Marquardt A, Gretch DR. Diagnostic testing for hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2000; 20:159.
 33. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S65.
 34. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998; 27:1700.
 35. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S21.
 36. Puoti M, Zonaro A, Ravaggi A, et al. Hepatitis C virus RNA and antibody response in the clinical course of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1992; 16:877.
 37. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:958.
 38. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975.
 39. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribovirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of the effect of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140:346.
 40. Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1:54.
 41. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2614.
 42. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:1449.
 43. Fontana RJ, Lok AS. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S57.
 44. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39:1147.

Θεραπευτική αντιμετώπιση ιογενών ηπατιτίδων

A. Σαβεριάδης¹, Σ. Μανωλακόπουλος²

Σημαντική πρόοδος επιτεύχθηκε την τελευταία 10ετία στον τομέα της θεραπείας των ιογενών ηπατιτίδων με την ανακάλυψη νέων φαρμάκων με έντονη αντιική δράση που ουσιαστικά έφεραν επανάσταση στη θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Η εύκολη λήψη των φαρμάκων σε συνδυασμό με την ασφάλειά τους και τα υποσχόμενα ποσοστά ανταπόκρισης έδωσαν ελπιδοφόρο μήνυμα στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, άνοιξαν τις πόρτες των κέντρων μεταμόσχευσης για αυτούς και τροποποίησαν τη φυσική πορεία της νόσου. Όσον αφορά τη χρόνια ηπατίτιδα C ομιλούμε πλέον για πρώτη φορά για πλήρη ίαση, αφού ο συνδυασμός της νέας μορφής ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης οδηγεί σε πλήρη κάθαρση του ιού στο αίμα στους περισσότερους ασθενείς.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) αποτελεί ένα σημαντικότερο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Παγκοσμίως δύο δισεκατομμύρια άνθρωποι έχουν μολυνθεί από τον HBV και περί τα 360 εκατομμύρια υπολογίζεται ότι πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β. Περίπου μισό εκατομμύριο άνθρωποι πεθαίνουν κάθε χρόνο από αιτίες που σχετίζονται με τη λοίμωξη από τον HBV. Τα άτομα με χρόνια HBV λοίμωξη παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης, ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας και ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Με τα δεδομένα αυτά έκδηλη είναι η ανάγκη για πρόληψη με την καθολική εφαρμογή του εμβολιασμού και για θεραπεία.

Στόχοι και ενδείξεις θεραπείας

Με βάση τη φυσική πορεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β (ΧΗΒ), διακρίνουμε 2 μορφές της νόσου: την ΗΒεΑg-θετική ΧΗΒ και την ΗΒεΑg-αρνητική/antiΗΒε-

θετική ΧΗΒ. Στη χώρα μας η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών πάσχει από ΗΒεΑg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β. (1)

Στην ΗΒεΑg-θετική ΧΗΒ στόχος της θεραπείας είναι η απώλεια του ΗΒεΑg με ή χωρίς ορομετατροπή προς Anti-ΗΒε, η καταστολή του HBV-DNA (ιολογική ανταπόκριση) σε χαμηλά (<10⁵ αντίγραφα/mL) ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα και η επάνοδος των τρανσαμινασών στο φυσιολογικό (βιοχημική ανταπόκριση).

Στην ΗΒεΑg-αρνητική ΧΗΒ που η ορομετρατροπή του ΗΒεΑg δεν μπορεί να αποτελεί στόχο θα επιδιώξουμε την όσο το δυνατόν μεγαλύτερη καταστολή (ιολογική ανταπόκριση) του ιικού πολλαπλασιασμού (HBV-DNA <10⁴ αντίγραφα/mL) και την επάνοδο των τρανσαμινασών σε φυσιολογικά επίπεδα (βιοχημική ανταπόκριση).

Με τα φάρμακα που έχουμε σήμερα στη διάθεσή μας υπάρχουν δύο διαφορετικές στρατηγικές στη θεραπευτική προσέγγιση της ΧΗΒ. Η πρώτη είναι η επίτευξη μακροχρόνιας ανταπόκρισης, η οποία διατηρείται μετά τη διακοπή θεραπείας περιορισμένης διάρκειας. Αποτελεί το στόχο της θεραπείας με την ιντερφερόνη-άλφα (IFN-α). Η δεύτερη στρατηγική είναι η επίτευξη εμμένουσας ανταπόκρισης, που διατηρείται με τη μακρόχρονη θεραπεία. Αποτελεί το στόχο της θεραπείας με τα νουκλεοσιδικά ή νουκλεοτιδικά ανάλογα.

Με βάση τις κατευθυντήριες συστάσεις του Κέντρου Ειδικών Λοιμώξεων (Κ.Ε.Ε.Λ) (2) θεραπεία πρέπει να λαμβάνουν όλοι οι ασθενείς με ΗΒεΑg θετική ΧΗΒ που έχουν τρανσαμινάσες > 2x του ανώτερου φυσιολογικού και HBV DNA > 100000 αντίγραφα/mL και/ή μέτριου-σοβαρού βαθμού νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα ή τουλάχιστον μετρίου βαθμού ίνωση στη βιοψία του ήπατος. Σε περιπτώσεις με παροδικές ή ελαφρώς αυξημένες τιμές τρανσαμινασών (<2x) πρέπει να χορηγείται θεραπεία εφόσον στη βιοψία ήπατος ο ασθενής παρουσιάζει σοβαρού βαθμού φλεγμονή. Όσον αφορά τη χρόνια ΗΒεΑg αρνητική ΧΗΒ ένδειξη θεραπείας έχουν όλοι οι ασθενείς με τουλάχιστον μετρίου βαθμού νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα και/ή τουλάχιστον μετρίου βαθ-

¹Ειδικευόμενος, Β' Γαστρεντερολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός", ²Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Γαστρεντερολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο "Πολυκλινική"

μού ίνωση στη βιοψία του ήπατος. Τα επίπεδα του HBV DNA και τα επίπεδα των τρανσαμινασών δεν πρέπει να επηρεάζουν την απόφαση για θεραπεία.

Θεραπευτικές επιλογές στη χρόνια ηπατίτιδα Β

Τρία φάρμακα έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία ασθενών με ΧΗΒ: η ιντερφερόνη-άλφα (IFN-α), η λαμβουονίνη (LAM) και η διπιβαλική αντεφοβίρη (ANT). Στις ΗΠΑ έγκριση έχει λάβει και η εντεκαβίρη.

Ιντερφερόνη-άλφα (IFN-α)

Το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία των ασθενών με ΧΗΒ ήταν η IFN-α, ένα φάρμακο με αντι-ιική και ανοσοτροποποιητική δράση (3). Σε ασθενείς με ΗBeAg-θετική ΧΗΒ μετα-ανάλυση του Wong και συν (4) ανέδειξε απώλεια του ΗBeAg στο 33% και από αυτούς το 8% θα απωλέσει και το ΗBsAg. Η ενδεικνυόμενη δόση είναι αυτή των 9-10 MU 3 φορές την εβδομάδα για 4-6 μήνες. (5) Στην ΗBeAg-αρνητική ΧΗΒ, μελέτες με σχήματα μεγαλύτερης διάρκειας (12-24 μήνες) κατέγραψαν ποσοστά μακροχρόνιας ανταπόκρισης στο 20-30% (6,7). Η σύσταση είναι να χορηγούνται 3-6 MU IFN-α 3 φορές την εβδομάδα για τουλάχιστον 12 μήνες (7,8,9).

Σε ότι αφορά τα μακροχρόνια αποτελέσματα της θεραπείας με IFN-α (6-10 χρόνια), τα δεδομένα δείχνουν ότι τόσο οι ΗBeAg-θετικοί (10) όσο και οι ΗBeAg-αρνητικοί (11) ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία παρουσίασαν σημαντικά μειωμένα ποσοστά ανάπτυξης των σοβαρών επιπλοκών της νόσου (ασκίτης, κίρσορραγία, εγκεφαλοπάθεια) καθώς και αύξηση της επιβίωσης (11) σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ή δεν ανταποκρίθηκαν. Επομένως η θεραπεία με IFN-α τροποποιεί τη φυσική εξέλιξη της χρόνιας ηπατίτιδας Β προλαμβάνοντας την εξέλιξή της σε τελικού σταδίου ηπατική νόσο και αυξάνει την επιβίωση.

Πλεονεκτήματα της IFN-α αποτελούν η συγκεκριμένη διάρκεια χορήγησης, η παρατεταμένη μακροχρόνια ανταπόκριση, η πιθανότητα πλήρους ίασης με την κάθαρση του ΗBsAg και η απουσία μεταλλαγμένων ανθεκτικών στη θεραπεία στελεχών. Μειονεκτήματά της αποτελούν η παρεντερική χορήγηση, οι συχνές και δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες και το υψηλό κόστος.

Τα τελευταία χρόνια η αποτελεσματικότητα της IFN-α έχει βελτιωθεί με την αντικατάστασή της με την IFN-α τη συζευγμένη με μόριο πολυαιθυλαινικής γλυκόλης (PEG IFN-α). Η νέα αυτή μορφή καθυστερεί να

απεκκριθεί και έτσι εμφανίζει σημαντική αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής της. Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά επιφέρουν αύξηση της αποτελεσματικότητας και ευκολότερο τρόπο δοσολογικού σχήματος με μόνο μια φορά την εβδομάδα χορήγηση. Σήμερα υπάρχουν δύο εγκεκριμένες μορφές-η PEG IFN α-2b και η PEG IFN α-2a-οι οποίες διαφέρουν στο συζευγμένο μόριο της πολυαιθυλαινικής γλυκόλης. Μελέτες με τα φάρμακα αυτά κατέγραψαν ποσοστά ορομετατροπής του ΗBeAg σε ποσοστό 33% στους ΗBeAg-θετικούς (12,13) και μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης σε ποσοστό 43% στους ΗBeAg-αρνητικούς (14) ασθενείς.

Λαμβουονίνη (LAM)

Η LAM είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο που αναστέλλει την RNA εξαρτώμενη DNA πολυμεράση του ιού της HBV. (3)

ΗBeAg-θετική ΧΗΒ: Η χορήγηση LAM 100mg/24ωρο για 1 χρόνο έχει δείξει να επιτυγχάνει ορομετατροπή του ΗBeAg στο 17% (15). Προγνωστικοί παράγοντες προ θεραπείας για ανταπόκριση στη LAM αποτελούν-όπως και στη θεραπεία με IFN-α τα υψηλά επίπεδα των τρανσαμινασών.

Η αναζωπύρωση του ιού μετά τη διακοπή του φαρμάκου σε συνδυασμό με την εξαιρετική του ασφάλεια οδήγησαν τους ερευνητές σε μακροχρόνιες θεραπείες με αποτέλεσμα να επιτευχθεί σταδιακή αύξηση του ποσοστού ορομετατροπής έως και 47% μετά 4 χρόνια θεραπείας (16). Η θεραπεία μπορεί να διακοπεί 6 μήνες μετά την ορομετατροπή. Η LAM σε κίρρωτικούς ασθενείς τροποποιεί σημαντικά τη φυσική πορεία της νόσου με μείωση των επεισοδίων ασκίτη, κίρσορραγίας και καρκίνου του ήπατος (17).

ΗBeAg-αρνητική ΧΗΒ: Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (18) με LAM 100mg/ημέρα για 12 μήνες κατέγραψε βιοχημική και ιολογική ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας στο 70% και 90% αντίστοιχα των ασθενών. Συνήθως όμως οι περισσότεροι ασθενείς με τη διακοπή της θεραπείας συνήθως υποτροπιάζουν στο έτος. (19) Σε μελέτες με παρατεταμένη θεραπεία, τα ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάζουν σταδιακή μείωση μετά το πρώτο 12μηνο της θεραπείας λόγω της προοδευτικής ανάπτυξης ιικής αντοχής (ιολογική ανταπόκριση 30% μετά 30 μήνες) (20).

Τα κύρια πλεονεκτήματα της LAM είναι η εξαιρετική ασφάλεια και ανοχή του φαρμάκου, η από του στόματος χορήγηση του και το χαμηλό κόστος. Κύριο μειονέκτημα η προοδευτικά αυξανόμενη εμφάνιση ιικής αντοχής (λόγω μεταλλαγής στη YMDD περιοχή της HBV πολυμεράσης του ιού) τα ποσοστά της οποίας είναι παρόμοια στους ΗBeAg-θετικούς

και HBeAg-αρνητικούς ασθενείς (10-40% μετά ένα χρόνο θεραπείας, 50-60% μετά από 3 χρόνια συνεχούς θεραπείας) (20,21). Η ανάπτυξη μεταλλαγμένων στελεχών ανθεκτικών στη λαμβουοντίνη συνοδεύεται από αναζωπύρωση του ιού. Η ανάπτυξη ιικής αντοχής είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, κάτι που επιβεβαιώθηκε σε δημοσίευσή μας (22), όπου η μετάλλαξη του ιού συνοδευόταν από ταχεία επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας και θάνατο.

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν ιική αντοχή στο φάρμακο, η διπιβαλική αντεφοβίρη εμφανίζεται ιδιαίτερα αποτελεσματική και αποτελεί σήμερα τη λύση εκλογής.

Διπιβαλική αντεφοβίρη (ANT)

Η ANT είναι προφάρμακο της αντεφοβίρης, η οποία είναι νουκλεοτιδικό ανάλογο της αδενοσίνης.

HBeAg-θετική ΧΗΒ: Σε μεγάλη τυχαίοποιημένη placebo-ελεγχόμενη μελέτη (23) οι ασθενείς που έλαβαν ANT 10mg/ημέρα για 48 εβδομάδες παρουσίασαν ορομετατροπή του HBeAg σε ποσοστό 12% έναντι. Διακοπή της θεραπείας σε μερικούς ασθενείς που δεν παρουσίασαν ορομετατροπή συνοδεύτηκε από αναζωπύρωση του ιού. Με το δεδομένο αυτό σε συνδυασμό με την εξαιρετική ασφάλεια του φαρμάκου συστήνεται η μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης. Πρόδρομα αποτελέσματα δείχνουν ότι το ποσοστό ορομετατροπής του HBeAg αυξάνεται με τη διάρκεια της θεραπείας (24).

HBeAg-αρνητική ΧΗΒ: Σε μεγάλη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (25) οι ασθενείς που έλαβαν ANT 10mg/ημέρα για 48 εβδομάδες παρουσίασαν αρνητικοποίηση του HBVDNA στον ορό σε ποσοστό 51% έναντι 0% αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Βιοχημική ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 72% έναντι 29% αντίστοιχα.

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν περαιτέρω βελτίωση του αντι-ιικού αποτελέσματος μετά 240 εβδομάδες θεραπείας με ANT 10mg/ημέρα.(26) Η συχνότητα αντίστασης η σχετιζόμενη με την εμφάνιση ειδικών μεταλλαγών είναι σημαντικά μικρότερη από εκείνη της ΛΑΜ (3%, 11%,18% και 28% την εβδομάδα 96, 144, 192 και 240 αντίστοιχα) (26). Απ' ότι φαίνεται τα στελέχη του ιού, που είναι ανθεκτικά στην ANT, είναι ευαίσθητα στη ΛΑΜ.

Νεότερες θεραπείες

Συνδυασμός πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης και λαμβουοντίνης

Τόσο στους HBeAg-θετικούς (12,13) όσο και στους

HBeAg-αρνητικούς (14) ασθενείς οι μελέτες που έγιναν δεν κατέγραψαν υπεροχή του συνδυασμού (PEG IFN-α + ΛΑΜ) έναντι της μονοθεραπείας με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη σε ότι αφορά την πιθανότητα ορομετατροπής του HBeAg (27% έναντι 32% αντίστοιχα) στους HBeAg-θετικούς ή στη μόνιμη ιολογική ανταπόκριση (44% έναντι 43% αντίστοιχα) στους HBeAg-αρνητικούς ασθενείς.

Συνδυασμός αντεφοβίρης με λαμβουοντίνη

Η σκέψη ότι ο συνδυασμός δύο αναλόγων μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα βασίζεται στην υπόθεση ότι ο συνδυασμός θα μπορούσε να μεγιστοποιήσει την καταστολή του ιού και να μειώσει την εμφάνιση ιικής αντοχής.

Τυχαίοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με HBeAg-θετική ΧΗΒ, με αντοχή στη ΛΑΜ (27) ή πρωτοθεραπευόμενους (28) δεν κατέγραψε καμία σημαντική διαφορά στα μέσα επίπεδα πτώσης του HBVDNA, στη βιοχημική ανταπόκριση και στην απώλεια του HBeAg ανάμεσα στην ομάδα που έλαβε το συνδυασμό και την ομάδα που έλαβε μονοθεραπεία με ANT.

Πρόσφατα παρουσιάσαμε τα προκαταρκτικά αποτελέσματα μελέτης μας που συγκρίνει το συνδυασμό (ANT+ΛΑΜ) έναντι της μονοθεραπείας με ANT, σε HBeAg-αρνητικούς ασθενείς με αντίσταση στη ΛΑΜ (29). Απ'ότι φαίνεται ο συνδυασμός υπερέχει στη μείωση του HBV DNA καθώς επίσης και στην πρόληψη της ανάπτυξης ιικής αντοχής στην ANT.

Προκειμένου να απαντηθεί το ερώτημα εάν η μακροχρόνια θεραπεία με συνδυασμό ANT+ΛΑΜ πλεονεκτεί της μονοθεραπείας με ANT, απαιτούνται μεγάλες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με μακροχρόνια παρακολούθηση. Με τα υπάρχοντα όμως δεδομένα φαίνεται ότι ο συνδυασμός ANT+ΛΑΜ προλαμβάνει την ανάπτυξη των σοβαρών επιπλοκών της ρήξης της αντιρρόπησης σε ασθενείς με ιική αντοχή και πρέπει να προτιμάται σε ασθενείς με κίρρωση (30).

Εντεκαβίρη

Η εντεκαβίρη είναι καρβοκυκλικό ανάλογο της γουανοσίνης. Φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική έναντι του φυσικού στελέχους του ιού και λιγότερο έναντι των ανθεκτικών στη λαμβουοντίνη στελεχών.

Τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών φάσεις III που συνέκριναν τη χορήγηση εντεκαβίρης για 48 εβδομάδες έναντι της ΛΑΜ σε HBeAg-θετικούς (31) και HBeAg-αρνητικούς (32) ασθενείς επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα και ασφάλειά της.

Ειδικότερα οι HBeAg-θετικοί (31) πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς που έλαβαν εντεκαβίρη (0,5mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες παρουσίασαν μη ανιχνεύσιμο HBVDNA σε ποσοστό 91% έναντι 65% ($p < 0.0001$) αυτών που έλαβαν ΛΑΜ. Παρόμοια, στους HBeAg-αρνητικούς (32) πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς που έλαβαν εντεκαβίρη, μη ανιχνεύσιμο HBVDNA παρατηρήθηκε στο 91% έναντι 73% αυτών που έλαβαν ΛΑΜ. Τα αποτελέσματα αυτά είχαν ως αποτέλεσμα την έγκριση του φαρμάκου για τη θεραπεία της ΧΗΒ στις ΗΠΑ

Τα αποτελέσματα δεν είναι το ίδιο ελπιδοφόρα για τους ασθενείς με αντίσταση στη ΛΑΜ-όπως φάνηκε σε πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη (33)-όπου μετά χορήγηση ANT για 48 εβδομάδες, επίπεδα HBVDNA < 400 cop/mL καταγράφηκαν σε ποσοστό μόλις 26%, με το ποσοστό αυτό να αυξάνεται στο 43% σε 76 εβδομάδες θεραπείας.

Φάρμακα υπό δοκιμή

Αρκετά νέα νουκλεοσιδικά ανάλογα για τη θεραπεία της ΧΗΒ βρίσκονται υπό μελέτη. Η εμπρισιταμπίνη βρίσκεται ήδη σε κλινικές δοκιμές φάσεις III και τα τελικά αποτελέσματα αναμένονται σύντομα.

Άλλα ενδιαφέροντα νουκλεοσιδικά ανάλογα, όπως η τελμπιβουντίνη και η κλεβουντίνη, βρίσκονται σε δοκιμές φάσης II.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

Ο ιός της ηπατίτιδας C είναι ένας RNA ιός. Υπολογίζεται ότι περίπου 170 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο, έχουν μολυνθεί από τον ιό αυτό. Δύο είναι τα κύρια στοιχεία της λοίμωξης. Το πρώτο είναι ότι η οξεία λοίμωξη διαδράμει συνήθως ασυμπτωματικά και το δεύτερο ότι στο μεγαλύτερο ποσοστό (που κυμαίνεται από 65-85%), η νόσος θα μεταπέσει σε χρόνια. Το 20% των ασθενών αυτών μετά από 10-20 χρόνια θα αναπτύξει κίρρωση του ήπατος, ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια ή ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Τα στοιχεία αυτά καταδεικνύουν την ανάγκη για θεραπευτική παρέμβαση.

Με τα φάρμακα που έχουμε στη διάθεσή μας, μπορούμε να θέτουμε ως κύριο στόχο την πλήρη ίαση. Αυτό που ονομάζουμε πλήρη εξάλειψη του ιού ή μόνιμη ιολογική ανταπόκριση (Sustained Virological Response-SVR), η οποία ορίζεται ως η απουσία του ιού στον ορό, όπως αυτός ανιχνεύεται με την ευαίσθητη μέθοδο της αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR), 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας. Πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν ότι η επίτευξη SVR, ισοδυνα-

μεί με ιολογική, βιοχημική και ιστολογική ανταπόκριση στο 97% των ασθενών, 7 χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας. Δευτερεύοντες στόχοι της θεραπείας είναι η επίτευξη βιοχημικής ανταπόκρισης, η καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου ή ακόμη και η βελτίωση της ίνωσης, η ελάττωση του κινδύνου για ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου και η βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Μεγάλη σημασία έχει για τους ασθενείς με ηπατίτιδα C η αποφυγή του αλκοόλ, ο εμβολιασμός έναντι των άλλων ηπατιτίδων (HAV, HBV) καθώς επίσης και η διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους.

Θεραπεία οξείας HCV λοίμωξης

Ο βασικός στόχος στη θεραπευτική αντιμετώπιση της οξείας ηπατίτιδας C είναι η μείωση του ποσοστού μετάπτωσης σε χρονιότητα. Σημαντικό βέβαια πρόβλημα συνιστά το γεγονός ότι η οξεία λοίμωξη είναι κατά κανόνα ασυμπτωματική και επομένως δεν διαγιγνώσκεται. Η μεγαλύτερη προοπτική μελέτη που αξιολογεί την αποτελεσματικότητα της IFN στη θεραπεία της οξείας HCV λοίμωξης προέρχεται από τη Γερμανία (34). Σε αυτή συμμετείχαν 44 άτομα τα οποία έλαβαν 6 μήνες θεραπεία με IFN- α . Το ποσοστό της SVR ήταν 98%. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα από τη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών αυτών (35). Μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης 2,5 ετών όλοι οι ασθενείς που πέτυχαν το στόχο της θεραπείας παρέμειναν σε ιολογική, βιοχημική και κλινική ανταπόκριση. Παρόμοια ποσοστά ανταπόκρισης παρουσιάστηκαν και από την IFN- α (36). Το χρονικό σημείο κατά τη πορεία της οξείας λοίμωξης που θα γίνει η παρέμβαση παραμένει θέμα που μελετάται.

Θεραπεία χρόνιας ηπατίτιδας HCV σε πρωτοθεραπευόμενους (naive) ασθενείς Ενδείξεις θεραπείας

Θεραπεία συστήνεται για όσους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του KEEA² σε πρακτικό επίπεδο, οι ασθενείς αυτοί έχουν αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και χαρακτηρίζονται από:

- Παθολογικές τιμές ALT και/ή AST
- ανιχνεύσιμο HCV RNA ορού (>50 IU/ml) και
- τουλάχιστον μέτριου βαθμού ίνωση (σκορ ίνωσης ≥ 3 κατά Ishak ή $F \geq 2$ κατά Metavir) και τουλάχιστον μέτριου βαθμού νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα (σκορ ενεργότητας ≥ 6 κατά Ishak ή ≥ 2 κατά Metavir) σε βιοψία ήπατος.

Οι ασθενείς με ήπιου βαθμού φλεγμονή ή ίνωση διατρέχουν μικρό κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης γι' αυτό και δεν έχουν σαφή ένδειξη για θεραπεία. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει όμως, εφόσον δεν λάβουν θεραπεία, να παρακολουθούνται τακτικά κάθε 3-6 μήνες και να υποβάλλονται κάθε 3-5 έτη σε βιοψία ήπατος. Επίσης η παρόμοια αποτελεσματικότητα της τρέχουσας θεραπείας και σε ασθενείς με φυσιολογικές τρανσαμινάσες-όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια-είχε ως αποτέλεσμα και οι ασθενείς της ομάδας αυτής να έχουν ένδειξη για θεραπεία με στόχο κυρίως την εξάλειψη του ιού και λιγότερο την αναστολή της εξέλιξης προς κίρρωση.

Μεγάλη συζήτηση γίνεται για την αναγκαιότητα της βιοψίας ήπατος πριν από την έναρξη της αγωγής. Η τάση σήμερα είναι να αποφεύγεται σε ασθενείς με γονότυπο 2-3 του ιού, με δεδομένη την ιδιαίτερα αυξημένη αποτελεσματικότητα της τρέχουσας θεραπείας στους ασθενείς αυτούς.

Ιστορική αναδρομή στη θεραπευτική προσέγγιση

Ραγδαία ήταν η εξέλιξη στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C την τελευταία δεκαετία. Το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε ήταν η INF- α η οποία πέτυχε ποσοστά SVR στις διάφορες μελέτες μεταξύ 6-16%.

Μεγάλη πρόοδος παρατηρήθηκε, όταν ερευνητές συνδύασαν την INF- α με ριμπαβιρίνη (RBV), με αποτέλεσμα η SVR να αυξηθεί στο 38% (37). Η RBV ίσως δρα αναστέλλοντας τη δραστηριότητα της RNA πολυμεράσης. Μετά και μία δεύτερη μεγάλη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (38), η συνδυασμένη θεραπεία με INF/RBV, για 24 εβδομάδες σε ασθενείς με γονότυπο 2/3 και για 48 εβδομάδες στους ασθενείς με γονότυπο 1, έγινε πλέον η πρότυπη θεραπεία στους ναονε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη.

Ακολούθησε η είσοδος της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα (Peg-IFN α) στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C. Δύο μορφές της έχουν πάρει έγκριση από τον FDA, η Peg-IFN α -2a (Pegasys) και η Peg-IFN α -2b (Peg-Intron). Κλινικές δοκιμές και με τις δύο μορφές ως μονοθεραπεία, κατέγραψαν διπλάσια αύξηση της SVR σε σχέση με τη μονοθεραπεία με την απλή INF στη θεραπεία των ναονε ασθενών (39-41).

Νεότερα δεδομένα στη θεραπευτική προσέγγιση χρόνιας ηπατίτιδας C σε ναινε ασθενείς

Λογική συνέχεια των κλινικών μελετών που χρησιμοποίησαν τη μονοθεραπεία με Peg-IFN α , θα ήταν να δοκιμασθεί ο συνδυασμός της Peg-IFN α με τη ριμπαβιρίνη (RBV).

Η πρώτη μελέτη έγινε από το Manns και τους συνεργάτες του (42), οι οποίοι διεξήγαγαν μία τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη με Peg-IFN α -2b σε ναονε HCV ασθενείς. Η ομάδα που έλαβε τη μεγαλύτερη δόση της Peg-IFN α -2b (1,5 μ g/kg/εβδομάδα) σε συνδυασμό με RBV (800mg/ημερησίως) για 48 εβδομάδες παρουσίασε το υψηλότερο ποσοστό SVR (54%) σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν τη μικρότερη δόση (0,5 μ g/kg/εβδομάδα) Peg-IFN α -2b (47%) και τους ασθενείς που έλαβαν την απλή INF α -2b(3MU/3 εβδομαδιαίως) (47%).

Ο Fried και οι συνεργάτες του διεξήγαγαν τη δεύτερη μελέτη, με την Peg-IFN α -2a σε συνδυασμό με RBV (43) σε HCV ναονε ασθενείς. Η SVR ήταν μεγαλύτερη (56%) στην ομάδα των ασθενών που έλαβε Peg-IFN α -2a (180 μ g/εβδομαδιαίως) και RBV (1000-1200mg/ημερησίως) για 48 εβδομάδες σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν απλή INF α -2b και RBV (45%) και τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με Peg-IFN α -2a (30%).

Μία τρίτη μεγάλη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη διενεργήθηκε από τους Χατζηγιάννη και συν. (44). Σκοπός της ήταν να ελέγξει την επίδραση της διάρκειας της θεραπείας (24 vs 48 εβδομάδες) και της δόσης της RBV (800mg vs 1000-1200 mg/ημερησίως) στην SVR, χρησιμοποιώντας σταθερή δόση Peg-IFN α -2a. 1284 ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν με βάση το γονότυπο του ιού και τα επίπεδα HCVRNA προ θεραπείας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε ασθενείς με γονότυπο 1 η υψηλότερη SVR (51%) επιτεύχθηκε στην ομάδα που έλαβε την υψηλή δόση RBV για μεγάλο χρονικό διάστημα. Στους ασθενείς με γονότυπο 2/3, η SVR (~80%) δε διέφερε σημαντικά στις 4 ομάδες, ανεξάρτητα από τη δόση της RBV και ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας. Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι οι ασθενείς με γονότυπο 2/3 μπορούν να αντιμετωπισθούν επιτυχώς με PEG-IFN α και χαμηλή δόση RBV (800 mg) για 24 εβδομάδες, ενώ οι ασθενείς με γονότυπο 1 πρέπει να αντιμετωπίζονται με PEG-IFN α και την υψηλή δόση της RBV (1000-1200 mg) για 48 εβδομάδες.

Αυτή είναι και η πρότυπη θεραπεία για την αντιμετώπιση ναινε ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, η οποία και ισχύει μετά τις δύο συναινετικές συναντήσεις της Αμερικής και της Ευρώπης.

Προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης στη θεραπεία

Μετά από ανάλυση των κλινικών μελετών, ταυτοποιήθηκαν προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με την απάντηση στη θεραπεία.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας ο κυριότερος προγνωστικός παράγοντας είναι ο γονότυπος του ιού. Ασθενείς με γονότυπο 1 έχουν σημαντικά μειωμένη ανταπόκριση (42-46%) σε σχέση με τους ασθενείς με γονότυπο 2 και 3 (76-82%). Παράγοντες με μικρότερη προγνωστική αξία είναι το ιϊκό φορτίο, ο βαθμός της ίνωσης, η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος, το φύλο και η φυλή. Οι παράγοντες αυτοί είναι χρήσιμοι για συζήτηση με τον ασθενή ως προς την αναμενόμενη πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία, αλλά για κανένα λόγο δεν πρέπει να αποτελούν κριτήρια χορήγησης θεραπείας.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (EVR-Early Virologic Response), για να προγνώσουμε εάν ο ασθενής αναμένεται να ανταποκριθεί ή όχι στη θεραπεία. Ως πρώιμη ιολογική ανταπόκριση (EVR) ορίζουμε τη μείωση του ιϊκού φορτίου κατά $2 \log_{10}$ ή τη μη ανίχνευση ιϊκού φορτίου 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Αυτό εφαρμόζεται στους ασθενείς με γονότυπο 1. Τα πλεονεκτήματα που προσφέρει η EVR είναι ότι μπορεί να μειώσει τη νοσηρότητα και το κόστος της θεραπείας, διακόπτοντας τη θεραπεία στους ασθενείς που είναι απίθανο να πετύχουν SVR.

Παράγοντας ο οποίος επηρεάζει το τελικό αποτέλεσμα είναι και η συμμόρφωση στη θεραπεία. Όσο μεγαλύτερη η συνολική δόση της Peg-IFN α και της RBV και όσο μεγαλύτερο το χρονικό διάστημα που θα καταφέρει ο ασθενής να λάβει τις σχεδιαζόμενες δόσεις, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία (45).

Θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με φυσιολογικές τρανσαμινάσες

Πρόσφατα δημοσιεύθηκε από το Zeuzem και τους συν. (46) η μελέτη που απαντά στο ερώτημα αν έχουμε λόγο να θεραπεύουμε ασθενείς με επίμονα φυσιολογικές τρανσαμινάσες. Στη μελέτη συμμετείχαν 491 ασθενείς οι οποίοι είχαν θετική HCVRNA (PCR) και φυσιολογικές τρανσαμινάσες σε 3 στιγμιότυπα τους τελευταίους 18 μήνες πριν από την είσοδο τους στη μελέτη. Όταν οι ερευνητές ανέλυσαν τα αποτελέσματα με βάση το γονότυπο του ιού, είδαν ότι οι ασθενείς με γονότυπο 1 που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία για 48 εβδομάδες πέτυχαν SVR σε ποσοστό (40%) Η διαφορά δεν ήταν σημαντική στους ασθενείς με γονότυπο 2/3 (SVR: 72 έναντι 78%) ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας (24 έναντι 48 εβδομάδες).

Το συμπέρασμα είναι ότι η αποτελεσματικότητα

της προτεινόμενης θεραπείας που εφαρμόζεται σε ασθενείς με αυξημένες τρανσαμινάσες είναι παρόμοια και σε ασθενείς με φυσιολογικές τρανσαμινάσες.

Ως εκ τούτου η ένδειξη για θεραπεία σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C πρέπει να στηρίζεται πλην των τυπικών που αναφέρθηκαν στην προηγούμενη ενότητα και σε άλλους παράγοντες όπως η πιθανότητα εξάλειψης του ιού, η ύπαρξη συμπτωμάτων ή εξωηπατικών εκδηλώσεων, η έντονη επιθυμία του ασθενούς και ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού από τον ασθενή.

Ανεπιθύμητες ενέργειες-Αντιμετώπιση

Η κυτταροπενία είναι από τις συχνότερες αιτίες μείωσης της δόσης των φαρμάκων. Θρομβοπενία (<50,000) παρατηρείται σε ποσοστό μόλις 1-4% και αντιμετωπίζεται με μείωση της δόσης της IFN. Ουδετεροπενία (<750/mm³) παρατηρείται σε ποσοστό μέχρι και 20%. Παρότι δεν έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος για μικροβιακές λοιμώξεις, πρέπει να αντιμετωπίζεται με μείωση της δόσης της IFN. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθούν αυξητικοί παράγοντες. Η αναιμία είναι ιδιαίτερα συχνή κατά τη συνδυασμένη θεραπεία και οφείλεται στην μυελοκαταστολή της IFN-α και στην αιμόλυση που προκαλεί η RBV. Το 50% των ασθενών θα παρουσιάσουν πτώση της Hb κατά 3g/dl ή πτώση της Hb <12 g/gl. Πρόσφατη μελέτη (47) έχει δείξει ότι η χορήγηση ερυθροποιητίνης σε δόση μέχρι 40.000 U υποδορίως εβδομαδιαίως, επιτυγχάνει να διατηρήσει τη δόση της RBV και να αυξήσει την Hb κατά 2 g/dl.

Η ιντερφερόνη συνοδεύεται επίσης από ποικίλες νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις, όπως κατάθλιψη, έντονη ανησυχία, και μανία οι οποίες πρέπει να αντιμετωπίζονται με την κατάλληλη ψυχιατρική αγωγή, ώστε να διατηρηθεί η συμμόρφωση στη θεραπεία.

Θεραπεία ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα HCV που δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενη θεραπεία

Παρά τις σημαντικές εξελίξεις που σημειώθηκαν τα τελευταία χρόνια, περίπου οι μισοί ασθενείς με ΧΗC δεν ανταποκρίνονται στην τρέχουσα θεραπεία.

Σύμφωνα με το 2^ο NIH Consensus Conference on the Management of Chronic Hepatitis C το 2002, στους μη-ανταποκριθέντες περιλαμβάνονται οι ασθενείς που παρουσίασαν μείωση του HCVRNA λιγότερο από 2 log (100 φορές) από την αρχική τιμή στις πρώτες 12 εβδομάδες θεραπείας. Αυτοί οι ασθενείς σπανίως

παρουσιάζουν περαιτέρω μείωση του HCV RNA και σ' αυτούς η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται. Υποτροπιάσαντες είναι οι ασθενείς που μετά την αρχική αρνητικοποίηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επανεμφάνισαν HCVRNA στον ορό μετά τη διακοπή αυτής.

Μη-ανταποκριθέντες σε προηγούμενα σχήματα με IFN-α ή IFN-α + RBV

Μετα-ανάλυση των Cheng και συν. (48) κατέγραψε τα αποτελέσματα από 9 τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (n=789) σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενη μονοθεραπεία με IFN και οι οποίοι έλαβαν ως θεραπεία συνδυασμό IFN+RBV για 6 μήνες. SVR παρουσίασαν το 13% των ασθενών.

Σήμερα η τακτική για την αντιμετώπιση ασθενών που έλαβαν στο παρελθόν θεραπεία με IFN-α ή με συνδυασμό IFN+RBV και δεν ανταποκρίθηκαν ή υποτροπίασαν είναι η χορήγηση συνδυασμού PEG IFN+RBV. Διάφορες μελέτες, οι περισσότερες συνεχιζόμενες, δοκιμάζουν την αποτελεσματικότητα διάφορων δοσολογικών σχημάτων της τρέχουσας θεραπείας για 48 εβδομάδες.

Οι Shiffman και συν. (49), παρουσίασαν τα προκαταρκτικά αποτελέσματα από τη μελέτη HALT-C (Hepatitis C antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis). Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς έλαβαν PEG IFN α-2a 180 μg / εβδομάδα και ριμπαβιρίνη 1000–1200mg ημερησίως. Οι ασθενείς, με μη-ανιχνεύσιμο HCV RNA στον ορό την 20^η εβδομάδα, συνέχισαν την ίδια αγωγή για 48 εβδομάδες και κατόπιν παρακολούθηθηκαν για 24 εβδομάδες. Οι ασθενείς, οι οποίοι στους 20 μήνες δεν πέτυχαν κάθαρση του ιού, μπήκαν σε φάση συντήρησης και τυχαίοποιήθηκαν είτε να λάβουν PEG IFN α-2a σε χαμηλή δόση (90μg ανά εβδομάδα) για τα επόμενα 3,5 χρόνια είτε να μη λάβουν καμία επιπλέον θεραπεία και απλά να παρακολουθούνται.

Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν την 20^η εβδομάδα πέτυχαν τελικά SVR σε ποσοστό 18%. Προγνωστικοί παράγοντες για την επίτευξη SVR ήταν η προηγηθείσα μονοθεραπεία με IFN, ο γονότυπος 2/3 και η απουσία κίρρωσης.

Οι Jacobson και συν. (50), τυχαίοποίησαν 321 ασθενείς να λάβουν αγωγή είτε με PEG IFN α-2b 1.0μg/kg+RBV 1000–1200mg ημερησίως είτε με PEG IFNα-2b 1.5μg/kg+RBV 800mg ημερησίως για 48 εβδομάδες. Στη μελέτη αυτή SVR επιτεύχθηκε στο 15% των ασθενών.

Οι Diago και συν. (51) δοκίμασαν την χορήγηση αυξημένων δόσεων PEG IFN α-2a σε συνδυασμό με RBV

σε 72 ασθενείς με γονότυπο 1 οι οποίοι δεν είχαν ανταποκριθεί σε θεραπεία με IFN+RBV. Οι ασθενείς που έλαβαν τις αυξημένες δόσης ιντερφερόνης (270μg-360 μg)-στις πρώτες 12 εβδομάδες-πέτυχαν υψηλότερη SVR (30% και 37,5% αντίστοιχα) έναντι 17,9% αυτών που έλαβαν την κλασική δόση των 180μg.

Μη-ανταποκριθέντες στα νέα θεραπευτικά σχήματα (Peg IFN+RBV)

Τι γίνεται όταν αποτύχει η τρέχουσα θεραπεία με PEG IFN+RBV; Η απάντηση στο ερώτημα αυτό δεν έχει ακόμη δοθεί.

Σε εξέλιξη βρίσκεται μελέτη (52) που διερευνά την πιθανότητα βελτίωσης της SVR με τη χορήγηση του ίδιου θεραπευτικού σχήματος για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 48 εβδομάδων. Επίσης εξετάζεται με βάση τη μελέτη των Diago και συν εάν η δόση εφόδου με τη 2πλασια δόση PEG-IFN-α αυξάνει τα ποσοστά ανταπόκρισης σε μη ανταποκριθέντες σε προηγούμενο σχήμα με PEG-IFN-α.

Θεραπεία συντήρησης με PEG IFN

Ένας δευτερεύων-αλλά ιδιαίτερα σημαντικός-στόχος της θεραπείας, σε ασθενείς με προχωρημένη ίνωση που δεν επιτυγχάνουν κάθαρση του ιού, είναι η καθυστέρηση της εξέλιξης της ίνωσης και άρα της εμφάνισης των επιπλοκών της κίρρωσης.

Με το δεδομένο της βελτίωσης της ιστολογικής εικόνας (53) που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν IFN ή συνδυασμό IFN+RBV και δεν ανταποκρίθηκαν, δύο μεγάλες προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες (49,54) οι οποίες βρίσκονται σε εξέλιξη, εξετάζουν την επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας συντήρησης (maintenance therapy) με PEG IFN-α, στην ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου και των άλλων επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης, στους ασθενείς με ΧΗΚ και προχωρημένη ίνωση που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία. Μία 3^η μελέτη (55) με παρόμοιο στόχο ολοκληρώθηκε πρόωρα λόγω των καλύτερων αποτελεσμάτων που είχε η Peg IFN-α-2b έναντι της κολχικίνης (ως εικονικό φάρμακο). Ειδικότερα σε σύνολο 534 ασθενών που εισήχθησαν στη μελέτη, 59 (κολχικίνη=39, PEG=20) έφθασαν σε κλινικό endpoint (θάνατος, ηπατική ανεπάρκεια, κίρρωση, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, μεταμόσχευση). Η ανάλυση της καμπύλης επιβίωσης Kaplan – Meier ανέδειξε υπεροχή της PEG έναντι της κολχικίνης (p<0,003). Συμπερασματικά παρατηρείται η χαμηλή δόση συντήρησης με PEG υπερτερεί της κολχικίνης στο να προλαμβάνει τις κλινικές επιπλοκές της κίρρωσης, ειδικότερα σε ασθενείς με υπολευκωματιναιμία και πυλαία υπέρταση.

Παράγοντες υπό μελέτη

Ένας παράγοντας που πιθανό να αναστέλλει την ίνωση σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C είναι η ιντερφερόνη γ. Επί του παρόντος, αναμένονται τα αποτελέσματα μιας μεγάλης, πολυκεντρικής, ελεγχόμενης, διπλής-τυφλής μελέτης, στην οποία οι μη-ανταποκριθέντες τυχαίοποιούνται να λάβουν είτε IFN-γ είτε εικονικό φάρμακο (56).

Υπό μελέτη βρίσκονται διάφοροι ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες (διυδροχλωρική ισταμίνη, θυμοσίνη α1), αντιικοί παράγοντες που αναστέλλουν ένζυμα που εμπλέκονται στον ιικό πολλαπλασιασμό (BILN2061) και παράγοντες με δράση αντι – TNFα (etanercept).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;34:617-624.
- Κατευθυντήριες οδηγίες θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β ή C. ΚΕΕΛ 2003.
- Thomas H, Foster G, Platis D. Mechanisms of action of interferon and nucleoside analogues. *J Hepatol* 2003;39:S93–S98.
- Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *An Inter Med* 1993;119:312–323.
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus Statement (long version). *J Hepatol* 2003;39(Suppl.1):S3–S25.
- Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon-alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001;121:101-109.
- Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology* 2003;37:756-763.
- Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828–1853.
- Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Current management of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:25-37.
- Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 1996;334:1422-1427
- Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg – negative chronic hepatitis B. *J Hep* 2001; 34:306-313
- Lau GK, Piratvisuth T, Marcellin P, et al. Peginterferon Alfa-2a (40KD) (Pegasys) Monotherapy and in combination with lamivudine is more effective than lamivudine monotherapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004;40(4):20A.
- Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa 2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. *Lancet* 2005;365:123–129
- Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351:1206–1217.
- Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998;339:61–68.
- Chang TT, Lai CL, Liaw YF, et al. Incremental increases in HBeAg seroconversion and continued ALT normalization in Asian chronic HBV (CHB) patients treated with lamivudine for four years. *Antiviral Therapy* 2000;5 (Suppl. 1):44
- Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group*. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1521-1531
- Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;29:889–896.
- Fung SK, Wong F, Hussain M, et al. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2004 Sep;11(5):432-438.
- Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, et al. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002;36:219–226.
- Lau DT, Khokhar MF, Doo E, et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000;32:828–834.
- Manolakopoulos S, Karatapanis S, Elefsiniotis J, et al. Clinical course of lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg negative chronic HBV infection. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jan;99(1):57-63.
- Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. for the Adefovir Dipivoxil 437 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808–816.
- Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg for the treatment of patients with HBeAg+ chronic hepatitis B: continued efficacy beyond 48 weeks. *Hepatology* 2002;36:373A.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen negative. *N Engl J Med* 2003;348:800–807.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Chang TT, et al. Long-term Adefovir Dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B : Results after 5 years of therapy. *Hepa-*

- tology 2005 ;42 (Suppl 1):754A.
27. Peters MG, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone and in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91–101.
 28. Sung JY, Lai JY, Zeuzem S, et al. A randomised double-blind phase II study of lamivudine (LAM) compared to lamivudine plus adefovir dipivoxil (ADV) for treatment naïve patients with chronic hepatitis B (CHB): week 52 analysis. *J Hepatol* 2003;38(Suppl.2):25-26.
 29. Manolakopoulos S, Bethanis S, Koutsounas S, et al. Adefovir alone or combination with Lamivudine in patients with lamivudine resistance chronic HbeAg-negative Hepatitis B. A non randomized multicenter controlled study. *Hepatology* 2005;42 (Suppl 1): 592A.
 30. Lampertico P, Viganò M, Manenti E, et al. Five years of sequential LAM to LAM+ADV therapy suppresses HBV replication in most HBeAg-negative cirrhotics, preventing decompensation but not hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42 (Suppl 1): 582A.
 31. Chang TT, Gish R, De Man R, et al. Entecavir is superior to lamivudine for the treatment of HbeAg(+) chronic hepatitis B: Results of phase III study ETV-022 in nucleoside-naïve patients. *Hepatology* 2004;40(4) :193A.
 32. Shouval D, Lai CL, Cheinquer H, et al. Entecavir demonstrates superior histologic and virologic efficacy over lamivudine in nucleoside-naïve HbeAg(-) chronic hepatitis B: Results of a Phase III trial ETV-027 (abstract). *Hepatology*. 2004;40:728A.
 33. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, et al. A Dose-Ranging Study of the Efficacy and Tolerability of Entecavir in Lamivudine-Refractory Chronic Hepatitis B Patients. *Gastroenterology* 2005 Oct;129(4):1198-1209
 34. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001 ;345 :1452-1457.
 35. Wiegand J, Jaeckel E, Cornberg M, et al. Long term follow up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004;40:98-107.
 36. Santantonio T, Fasano M, Sinisi E, et al. Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *J Hepatol*.2005; 42:293-296
 37. Mc Hutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis International Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339(21):1485–1492.
 38. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998;352(9138):1426–1432.
 39. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343(23): 1666–1672.
 40. Lindsay KL, Trepco C, Heintges T, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34(2):395–403.
 41. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343(23):1673-1680.
 42. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286): 958–965.
 43. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975–982.
 44. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan T, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346.
 45. McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123(4):1061–9106.
 46. Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;127:1724.
 47. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, et al. Epoetin alfa treatment of anemic HCV-infected patients allows for maintenance of ribavirin dose, increases hemoglobin levels and improves quality of life vs. placebo: a randomized, double-blind, multi-center study. *Gastroenterology* 2003;124:714.
 48. Cheng SJ, Bonis PAL, Lau J et al. Interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: a meta-analysis of controlled and uncontrolled trials. *Hepatology* 2001; 33: 231-240.
 49. Shiffman ML, Bisceglie AM, Lindsay KL, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015-1023
 50. Jacobson IM, Ahmed F, Russo MW et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: a trial in prior nonresponders to interferon monotherapy or combination therapy and in combination therapy relapsers: final results. *Gastroenterology* 2003, AASLD Abstracts: A-714
 51. Diago M, Romero-Gomez M, Crespo J, et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin in patients with HCV Genotype 1 who failed to respond to interferon and ribavirin: final results of the Spanish high dose induction pilot trial. *Hepatology* 2004, 40(suppl 1): 389A
 52. Goncalves F, Bernstein DE, Berg C, et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: retreatment of patients who relapsed virologically after 24 weeks of therapy. *Hepatology*, Vol. 36. No 4, Pt 2, 2002. AASLD Abstracts: 361A

53. Shiffman ML, Lindsay KL, Harvey J, et al. A decline in HCV rna level during interferon or interferon / ribavirin therapy in patients with virologic nonresponse is associated with an improvement in hepatic histology. *Hepatology* 1999. Vol. 30, No 4, Pt 2. AASLD Abstracts 1999
54. Poynard T, Schiff E, McHutchinson J, et al. High early virologic response (EVR) with Pegintron/Rebetol weight based dosing in previous interferon/ribavirin HCV treatment failures; early results of the EPIC-3 trial. *Hepatology* 2004, 40(suppl 1): 238A
55. Afdhal N, Freilich B, Black M, et al. Colchicine versus Pegintron long term (COPILOT) trial.: interim analysis of clinical outcomes at year 2. *Hepatology* 2004, 40(suppl 1): 239A
56. Pockros PJ. Development in the treatment of chronic hepatitis C. *Exper opin Investig Drugs* 2002; 11: 515-528

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ Ή ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ

Συντονιστής: Α.Μ. Σιδέρης

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις (ΚΔ) είναι οι κύριες αιτίες θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες ωστόσο, το άμεσο αίτιο πυροδότησης είναι η θρόμβωση. Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τον κίνδυνο επακόλουθων συμβαμάτων στην δευτερογενή πρόληψη του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και του οξέος αποφρακτικού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ). Πρόσφατη ανασκόπηση του θέματος (194 προοπτικές μελέτες, 212000 ασθενείς) έδειξε ότι ασπιρίνη προλαμβάνει 25% των σοβαρών αγγειακών συμβαμάτων σε ένα ευρύ πεδίο ασθενών οι οποίοι επιβίωσαν αποφρακτικού αγγειακού συμβάματος (οξέος εμφράγματος, παροδικού ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, ΑΕΕ, σταθερής ή ασταθούς στηθάγχης, διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης και αορτοστεφανιαίας παράκαμψης). Σ' αυτούς τους ασθενείς υψηλού κινδύνου η τυχαιοποίηση σε ασπιρίνη συνδέθηκε με μικρή αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Στην πρωτογενή πρόληψη η ανάλυση των τυχαιοποιημένων μελετών δείχνει ότι η ασπιρίνη ελαττώνει τον κίνδυνο πρώτου ΟΕΜ κατά 32% και τα σημαντικά αγγειακά συμβάματα κατά 15%. Λόγω του ανεπαρκούς αριθμού ΑΕΕ και αγγειακών θανάτων στις μελέτες αυτές ο ρόλος της ασπιρίνης παραμένει αδιευκρίνιστος. Επομένως η χρήση της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη πρέπει να σταθμιστεί ανάλογα με την παρουσία παραγόντων κινδύνου και τις ανεπιθύμητες δράσεις του φαρμάκου. Πρόσφατες (2005) κατευθυντήριες οδηγίες από την ASHP (The American Society of Health-System Pharmacists), σύμφωνες με αυτές των ACC και AHA, προτείνουν την χρήση ασπιρίνης, στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ενήλικες αυξημένου κινδύνου για στεφανιαία καρδιοπάθεια (τουλάχιστον 6% κίνδυνος στα 10 έτη, με βάση τη βαθμολόγηση κινδύνου της Framingham Study).

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hennekens CH. Update on Aspirin in the Treatment and Prevention of Cardiovascular Disease. Am J Manag Care. 2002;8:S691-S700.
2. Saseen JJ. ASHP Therapeutic Position Statement on the Daily Use of Aspirin for Preventing Cardiovascular Events. Am J Health-Syst Pharm 2005;62(13):1398-1405.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324:71-86.

Η ασπιρίνη στη πρόληψη των καρδιακών και εγκεφαλικών νοσημάτων. Τα πλεονεκτήματα

I. Κουτσουβέλης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρδιαγγειακά συμβάματα αποτελούν τη κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στο δυτικό ανεπτυγμένο κόσμο. Εν τούτοις στις προηγμένες κοινωνικοοικονομικά χώρες του δυτικού κόσμου παρατηρείται τις τελευταίες δεκαετίες σημαντική μείωση των σχετικών δεικτών που οφείλεται κυρίως σε παρέμβαση των υγειονομικών υπηρεσιών στους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία) σε επίπεδο πρωτογενούς η και δευτερογενούς Πρόληψης (1)

Παρ όλα αυτά ο κίνδυνος της στεφανιαίας νόσου και των εγκεφαλικών επεισοδίων βρέθηκε να συσχετίζεται με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων την συνοδό συγκολλητικότητα τους καθώς και τη διαδικασία της φλεγμονής(2). Η ασπιρίνη είναι γνωστό από το 1945 ότι προκαλεί μια μη αναστρέψιμη αναστολή της κυκλοοξυγενάσης 1 μέσω ακετυλιώσεως της –OH ομάδος της σερίνης στη θέση 529 (ser529) του μορίου της. Αυτή έχει σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη σύνθεση της Προσταγλανδίνης G_2 και της H_2 και του παράγωγου της θρομβοξάνης A_2 που στα αιμοπετάλια προάγει την συγκόλληση τους ενώ δρά και αγγειοσυσπαστικά.(3) Στο επόμενο τμήμα του κειμένου εξετάζεται ο ευνοϊκός ρόλος της ασπιρίνης στα αποφρακτικά αγγειακά συμβάματα τόσο σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης όσο κυρίως στο επίπεδο της πρωτογενούς παρέμβασης.

A. ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

1. 1 Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Η χορήγηση της ασπιρίνης στην οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι γνωστό ότι ασκεί ευεργετικά αποτελέσματα και αποτελεί αγωγή ρου-

τίνας εκτός αντενδείξεων. Στη μελέτη ISIS -2 που περιλάμβανε 17000 άτομα με πιθανό έμφραγμα η χορήγηση ασπιρίνης κατά την οξεία φάση και για 30 ημέρες μετά έδειξε μείωση των αγγειακών θανάτων κατά 22% και των μη θανατηφόρων εγκεφαλικών επεισοδίων και εμφραγμάτων κατά 46% και 49% αντίστοιχα. (4) Με όρους ελάττωσης του απόλυτου κινδύνου η θεραπεία με ασπιρίνη 1000 ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου θα προλάβει 38 νέα συμβάματα στον πρώτο μήνα αλλά και 36 επεισόδια στα επόμενα 2 έτη.

Δηλαδή αν στις ΗΠΑ όλοι οι εμφραγματίες έπαιρναν ασπιρίνη τότε θα επιζούσαν 5000 έως 10000 ασθενείς ανά έτος. Σε ασθενείς που είχαν γνωστή ΣΝ σύμφωνα με τη μετα -ανάλυση Antiplatelet trialist s collaboration η χορήγηση ασπιρίνης 75-150 mg για 2-3έτη έδειξε μείωση της αγγειακής θνητότητας κατά 15%, των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων κατά 30%, των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων κατά 25% ενώ το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο μειώθηκε κατά 25%. (5)

1.2. Ασταθής στηθάγχη και non ST elevation ACS (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο)

Αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν δείξει σαφή αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη η NSTEMI έμφραγμα.

Στη μελέτη RISC 796 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο τυχαίοποιήθηκαν σε ομάδα ασπιρίνης 75 mg, ηπαρίνης, η εικονικού φάρμακου. Η ομάδα της ασπιρίνης είχε καλλίτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες θεραπείας αναφορικά με το έμφραγμα η θάνατο εντός 5ημέρου (ελάττωση 57-69%) (6) Επίσης φάνηκε ότι η δοσολογία 75 mg της ασπιρίνης στη μελέτη RISC ήταν το ίδιο αποτελεσματική ως προς τις εκβάσεις 3μήνου και έτους με δύο άλλες μελέτες που χρησιμοποιούσαν μεγαλύτερες δόσεις ασπιρίνης (7) (8)Τελευταία δείχθηκε ότι ο συνδυασμός σε οξεία στεφανιαία συμβάματα ασπιρί-

νης καικλοπιδογρέλης μείωσε το σχετικό κίνδυνο σοβαρών αγγειακών συμβαμάτων κατά 20% (CI95% 10-28%) σε σύγκριση με την ασπιρίνη όπως προέκυψε από τη μελέτη CURE(Clopidogrel in Unstable angina to treat Recurrent Events) (9).

1. 3 Ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια

Όπως αναφέρθηκε ήδη στη μελέτη Antiplatelet trialist collaboration (4) η ασπιρίνη σε μικρές δόσεις μειώνει τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο νέου εγκεφαλικού επεισοδίου η καρδιακού συμβάματος μετά ένα μόνιμο η παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο συνολικά κατά 22%. Το βραχυπρόθεσμο όφελος της ασπιρίνης είναι μικρό. Η μείωση του κινδύνου για νέο επεισόδιο η θάνατο εντός μιας εβδομάδος μέσα στο νοσοκομείο είναι περίπου 10%. Σε αυτό ίσως να συμβάλλει ο υπαρκτός κίνδυνος της εγκεφαλικής αιμορραγίας. Δύο μεγάλες κλασσικές μελέτες έχουν αξιολογήσει το όφελος και τους κινδύνους της χορήγησης της ασπιρίνης στην οξεία φάση του ΑΕΕ. Η International Stroke Trial (IST) συνέκρινε τη χορήγηση ασπιρίνης (300 mg) ηπαρίνης αμφοτέρων η placebo. έδειξε μια μείωση της υποτροπής του ΑΕΕ.(2,8 vs 3,9%) και του συνδυασμένου τελικού σημείου (11,3%vs12,4%) (27).

Στη Chinese Acute Stroke Trial η χορήγηση 162 mg ασπιρίνης εντός 48ώρου έδειξε μια μείωση κατά 14% στην ολική θνητότητα το πρώτο μήνα. Σε μεταανάλυση και των 2 μελετών δείχθηκε συνολικά ότι η ασπιρίνη στην οξεία φάση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε 1000 άτομα πρόλαβε 11 νέα εγκεφαλικά επεισόδια η θανάτους (28) Ως προς την κατάλληλη δοσολογία φαίνεται από μελέτες ότι δόσεις κυμαινόμενες από 75 mg- 1300mg αποδίδουν εξ ίσου ενώ ο κίνδυνος των αιμορραγιών είναι μικρότερος με τις χαμηλότερες δόσεις. Βέβαια στην δευτερογενή προφύλαξη των ισχαιμικών επεισοδίων έχουν χρησιμοποιηθεί και οι νεότεροι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες(τικλοπιδίνη και κλοπιδογρελη) που έδειξαν μικρή υπεροχή έναντι της ασπιρίνης(8-9% μείωση του σχετικού κινδύνου) (19).

Εν τούτοις τα φάρμακα αυτά παρουσιάζουν σημαντικές παρενέργειες (αιματολογικές η γαστρεντερικές διαταραχές), έχουν σημαντικό κόστος και συνεπώς δεν προτείνονται ως φάρμακα πρώτης επιλογής στις οδηγίες των επιστημονικών σωμάτων ειδικών. Σε μια πρόσφατη μελέτη Management of Atherothrombosis with clopidogrel in high risk patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke (MATCH) (20) μελετήθηκε η προσθήκη ασπιρίνης σε κλοπιδογρελη έναντι μόνο κλοπιδογρέλης σε 7500 περίπου ασθενείς με πρόσφατο εγκεφαλικό επεισό-

διο και υψηλό κίνδυνο υποτροπής. Μετά την ανάλυση των αποτελεσμάτων βρέθηκε μια μη στατιστικά σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου(6,4% p<0,24) για εμφάνιση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου(επανεισαγωγή για οξύ ισχαιμικό σύμβαμα). Στην ομάδα του συνδυασμού παρατηρήθηκε διπλάσιος κίνδυνος απειλητικών για τη ζωή και μη αιμορραγικών επεισοδίων. Έτσι τα εντυπωσιακά αποτελέσματα της μελέτης CURE στη στεφανιαία νόσο δεν επιβεβαιώθηκαν με τη μελέτη MATCH στα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Τα υπάρχοντα δεδομένα προέρχονται από έξι τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες. Στις πέντε πρώτες και τις μετα-αναλύσεις τους η ασπιρίνη ελάττωσε τον κίνδυνο για πρώτο στεφανιαίο επεισόδιο κατά 30%, ενώ τα δεδομένα για τα εγκεφαλικά και τους αγγειακούς θανάτους ήσαν ανεπαρκή. (15) (16) Στη πιο πρόσφατη μελέτη (Women's Health Study) η ασπιρίνη ελάττωσε τον κίνδυνο του πρώτου ισχαιμικού επεισοδίου κατά 24% (0,85% έναντι 1,11%)(10). Αναλυτικότερα στη US Physician's Health study η χορήγηση ασπιρίνης 325 mg παρ ημέρα σε 22000 γιατρούς για 5 χρόνια κατέδειξε μείωση του πρώτου εμφράγματος κατά 44% (11). Η αντίστοιχη Βρετανική μελέτη σε 5139 άνδρες 50-78 χρονών σε παρακολούθηση 6 ετών δεν έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή σε αυτούς που πήραν ασπιρίνη 500 mg όσον αφορά πρώτο έμφραγμα εγκεφαλικό η συνολικό καρδιαγγειακό θάνατο (12).

Αντίθετα στη μελέτη HOT που περιλάμβανε υπερτασικούς ασθενείς με διάφορους στόχους αντιυπερτασικής θεραπείας ως προς τη ΔΑΠ φάνηκε ότι οι υποομάδες που είχαν λάβει 75 mg ασπιρίνης εμφάνισαν μια μείωση κατά 30% του πρώτου εμφράγματος και 15% όλων των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.(13)- Στη μελέτη Primary Prevention Study με 4500 υγιείς με 55% περίπου γυναίκες η χορήγηση ασπιρίνης 100 mg κατέδειξε πρώιμη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανάτων κατά 23% και 44% αντίστοιχα. (14) Με βάση τις παραπάνω μελέτες μπορούν να εξαχθούν τα εξής χρήσιμα συμπεράσματα. Η ασπιρίνη στους άνδρες μειώνει το κίνδυνο του πρώτου εμφράγματος κατά 30% περίπου.

Αυτό σημαίνει ότι η ασπιρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σύμφωνα με τις νεότερες συστάσεις των επιστημονικών σωμάτων ειδικών, ως προφυλακτική αγωγή κυρίως σε άτομα με πολλούς παράγοντες κινδύνου και συνολικό 10 ετή κίνδυνο όπως υπολογίζεται με το score του τύπου Framingham >10%. Σε αυτά

τα άτομα φαίνεται ότι η ευνοϊκή δράση της ασπιρίνης υπερβαίνει τον κίνδυνο των αιμορραγικών επιπλοκών, πράγμα που φαίνεται πως δεν συμβαίνει όταν ο 10ετής κίνδυνος είναι μικρότερος του 5%.(15). Σχετικά με τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στις προαναφερθείσες μελέτες πρωτογενούς πρόληψης δεν μπορούν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα λόγω του μικρού αριθμού των περιστατικών.

Έτσι σε μεταανάλυση των τεσσάρων παλαιότερων μελετών δεν φάνηκε κανένα όφελος στους άνδρες (RR1,06 95%CI0,87-1,29). Στις γυναίκες τα αποτελέσματα της μελέτης Women s Health Study δεν έδειξαν σχετικά με τη στεφανιαία νόσο κάποια μείωση στο κίνδυνο πρώτου εμφράγματος η στον καρδιοαγγειακό θάνατο συνολικά (RR1,02 RR0,95) αντίστοιχα, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση των αιμορραγιών από το πεπτικό (RR 1,40) (10)

Αξίζει να σημειωθεί ότι στη παραπάνω μελέτη η ασπιρίνη μείωσε την επίπτωση των εμφραγμάτων στην υποομάδα των γυναικών ηλικίας άνω των 65 ετών (RR 0,66 95% CI 0,44-0,97) Αντίθετα με τα ευρήματα της στεφανιαίας νόσου παρατηρήθηκε ελάττωση του κινδύνου των εγκεφαλικών επεισοδίων (RR 0,76 95%CI 0,63-0,99) παρά τη μικρή αύξηση των αιμορραγικών επεισοδίων κατά 24%

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΟΦΕΛΟΣ ΕΙΔΙΚΩΝ ΟΜΑΔΩΝ

Στις προαναφερθείσες μελέτες πρωτογενούς παρέμβασης οι δόσεις της ασπιρίνης κυμαίνονταν μεταξύ 75-500 mg ημερησίως. Μέχρι τώρα δεν υπάρχουν μελέτες πρωτογενούς πρόληψης που να συγκρίνουν διάφορες δόσεις ασπιρίνης. Όμως φαίνεται ότι και μικρές δόσεις 75-100 mg ημερησίως είναι επαρκείς (17)Σχετικά με τις διαφορές της δράσης της ασπιρίνης στις γυναίκες, αναφέρθηκαν ήδη τα δεδομένα που προέκυψαν από τη μελέτη Women s Health Study (10).

Επίσης έχει εκφρασθεί ανησυχία από παλαιότερες μελέτες σχετικά με το πιθανό όφελος της χορήγησης της ασπιρίνης σε υπερτασικά άτομα σε σύγκριση με τα νορμοτασικά άτομα. Σε post hoc ανάλυση υποομάδων στη Thrombosis Prevention Trial (18) η ασπιρίνη οδήγησε σε σημαντική μείωση του κινδύνου για στεφανιαίο επεισόδια σε άτομα με ΣΑΠ <130 mmHg (RR:0,55 σε σχέση με άτομα που δεν πήραν ασπιρίνη), ενώ σε άτομα με ΣΑΠ >145 mmHg η χορήγηση ασπιρίνης δεν είχε τόσο ευνοϊκό αποτέλεσμα(RR:0,94). Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί παράγοντα υψηλού κινδύνου για αθηροθρομβωτική νόσο και στεφανιαία νόσο ειδικότερα. Ο κίνδυνος αυτός θεωρείται ισοδύναμος με εκείνο των ατόμων με προηγούμενο

στεφανιαίο επεισόδιο χωρίς σακχαρώδη διαβήτη Έτσι φάνηκε ότι η ασπιρίνη μείωσε το κίνδυνο εμφράγματος στη μελέτη Physician s Health study από 10% σε 4% σε διάστημα παρακολούθησης 5ετών. Σε ανάλυση υποομάδας από την ίδια μελέτη η ασπιρίνη έδειξε ευνοϊκότερο αποτέλεσμα στην υποομάδα ανδρών με αυξημένα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης. Εν τούτοις απαιτούνται μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες που να υποδεικνύουν σαν καταλληλότερα άτομα για προφυλακτική χορήγηση ασπιρίνης εκείνα με αυξημένη C αντιδρώσα πρωτεΐνη. Η ασπιρίνη αναστέλλοντας την κυκλοοξυγενάση -1 εμποδίζει τον σχηματισμό και σύνθεση των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών ενώ οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αυξάνοντας τα επίπεδα βραδυκινίνης προάγουν την παραγωγή τους.

Εξ αιτίας των αντιθέτων δράσεων έχει διατυπωθεί η ανησυχία ότι η ασπιρίνη μπορεί να επιδρά δυσμενώς στις ευνοϊκές αιμοδυναμικές δράσεις των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου. Αν και η παρά πάνω υπόθεση έχει στηριχθεί από μικρές μελέτες μια πρόσφατη μεταανάλυση δεν επιβεβαίωσε μια τέτοια αλληλεπίδραση.

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΣΠΙΡΙΝΗ

Περίπου 5-10% των ασθενών με στεφανιαία νόσο δεν εμφανίζουν μείωση της συγκολλητικότητας και ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων όταν παίρνουν ασπιρίνη. Στο φαινόμενο αυτό αποδίδεται εν μέρει η εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς που χορηγείται σταθερά ασπιρίνη είτε για πρωτογενή είτε για δευτερογενή πρόληψη.

Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται συχνότερα σε ηλικιωμένες γυναίκες, μη καπνίστριες και μέχρι στιγμής τουλάχιστον δεν είναι γνωστό αν η αντίσταση στην ασπιρίνη σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση και συνεπώς έλλειψη κλινικής αποτελεσματικότητας της ασπιρίνης (21)

ΟΔΗΓΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Σύμφωνα με τις οδηγίες από το ACC/AHA και ACCP του 2004 συνιστάται η χορήγηση ασπιρίνης στο συντομότερο δυνατό σε κάθε ασθενή με πιθανό οξύ έμφραγμα σε δόση 162 -325 mg αρχικά και στη συνέχεια 75-162 mg (22). Ανάλογες συστάσεις δίδονται και για τους ασθενείς με non ST elevation οξεία στεφανιαία σύνδρομο Η διάρκεια της χορήγησης προτείνεται επί αόριστο Για τη πρωτογενή προφύλαξη έχουν γίνει οι εξής γενικές συστάσεις. US Preventive services Task Force συνιστά ισχυρά την «χημειοπρο-

φύλαξη» με ασπιρίνη σε ενήλικους με αυξημένο καρδιοαγγειακό κίνδυνο οριζόμενο στο πλαίσιο 10ετίας άνω του 6%.(23) Οι οδηγίες της American Heart Association συνιστούν λήψη ασπιρίνης σε όλους τους ενήλικες που ο 10ετής συνολικός κίνδυνος υπερβαίνει το 10% (24). Παρόμοιες οδηγίες έχουν εκδοθεί από Ευρωπαϊκά σώματα ειδικών που επίσης δίνουν έμφαση στη σημασία της εκτίμησης του απόλυτου καρδιοαγγειακού κινδύνου στην απόφαση του σχεδιασμού αγωγής με ασπιρίνη για πρωτογενή πρόληψη. (25) Ανάλογες συστάσεις προτείνονται και για τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 καθώς και ασθενείς με ρυθμισμένη υπέρταση, ηλικίας >50 ετών, με βλάβη οργάνων στόχων η 10ετή συνολικό κίνδυνο >15% (25).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ασπιρίνη ελαττώνει το κίνδυνο για πρώτο στεφανιαίο επεισόδιο κατά 30%. Εν τούτοις στο όφελος πρέπει να συνηπολογίζεται ο κίνδυνος για σοβαρές μείζονες αιμορραγίες. Για αυτό η προφυλακτική χρήση της πρέπει να γίνεται σε άτομα με υπολογιζόμενο κίνδυνο στη 10ετία > 10%.

Στις γυναίκες < 65 ετών δεν υπάρχουν ενδείξεις μείωσης του στεφανιαίου κινδύνου αλλά βρέθηκε να μειώνεται ο κίνδυνος για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 25%.

Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να παίρνουν προληπτικά ασπιρίνη ιδίως όταν συνυπάρχουν ένας η περισσότεροι παράγοντες κινδύνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Marcus AJ. Aspirin as an antithrombotic medication. *N Engl. J. Med.* 1983;309:1515-7
- Fuster V, Badimov L, Badimov J, et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 1992.326:242-50.
- Roth GJ, Stanford N, Majerus PW. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirine. *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 1975;72:3073- 6
- ISIS-2 (2nd International Study of infarction Survival). Randomised trial of iv streptokinase oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction .*Lancet.* 1988. 2:349-60.
- Antiplatelet Trialists s Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. *Lancet.* 1994. 308:81-97
- The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death with treatment mith low dose aspirin and i.v heparin in men with unstable angina. *Lancet.* 1990.336:827-30.
- Cairus JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin sulfynpyrazone or both in unstable angina. results of a Canadian multicenter trial. *N. Engl. J. Med.* 1985;313:1369-75
- Lewis HD, Davis JW, Archibald D, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death inmen with nstable angina. results of VA cooperative study. *N Engl. J. Med.* 1983;329:396-403
- Yusuf S, ZhaoF, Mehta S, et al. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. *N. Engl. J. Med.* 2001: 345:494-502.
- Ridker PM, Cook NR, Lee I, et al. A randomized trial of low dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular diseases in women. *N E ngl. J. Med.* 2005;352: 1293-304.
- Steering Committee of the Physician s Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physician s Health study. *N. Engl. J. Med.* 1989.321:129-35
- Peto R, Gray R, Collins R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in british male doctors *Br. Med. J.* 1988.296:313-6
- Hannsson L, et al. for the HOT study Group. Effect of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin inpatients with hypertension. *Lancet* 1998.351:1755-62
- Collaborative Group of the primary Prevention Project. Low dose aspirin and vit E in people at cardiovascular risk. *Lancet.* 2001.357:89-98
- Sammaganathan P, Ghahraman P, Jadkon P, et al. Safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials. *Heart.* 2001.85:265-71
- Eidelman R, Hebert P, Weisman S, et al. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular diseases. *Arch. Intern. Med.* 2003;163:2006-10.
- Johnson E, Lanes S et al. A meta regression analysis of the dose –response effect of aspirin on stroke. *Arch. Intern. Med.* 1999.159:1248-53.
- Meade T, Breunam P. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention subgroup results from randomized controlled trials. *B. M. J.* 2000.321:13-17
- CAPRIE steering committee. A randomised blinded, trial of Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet.* 1996. 348:1329-39
- Diener H, Bogoslavski J, BrassL, et al. Aspirin and clopidogrel, alone after recent ischaemic stroke, or TIA, in high risk patients MATCH trial. *Lancet* 2004. 364:331-7.
- Gumm P, Kottke M, Welsh P, et al. Profile and prevalence aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2001 88:230-5.
- ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2004;110.588-636.
- US Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. 3rd ed. 2000-2002.
- AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke. 2002 update. *Circulation.* 2002.166:588-91.
- Wood D, Backer G, Faergeman, et al. Prevention of

- coronary heart disease in clinical practice recommendation of the 2nd Joint Task Force in European and other societies on coronary prevention. *Atherosclerosis*.1998.140:199-270
26. Ramsay L, William B, Johnston G, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management. summary. *B.M J*. 1999.319:630-635
27. The International Stroke Trial. A randomized trial of aspirin subcutaneous heparin, both, or neither among 19453 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997.349:1569-1581
28. CAST.randomised placebo controlled trial of early aspirin use in 2000 patients With acute ischemic stroke. *Lancet* 1997.349:1641-1649.

Τα όρια της ασπιρίνης (ASA) στην πρόληψη των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και της στεφανιαίας νόσου

A. Ταβερναράκης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) και η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) αποτελούν μαζί με τον καρκίνο τις τρεις κυριότερες αιτίες θανάτου στο δυτικό κόσμο. Στη Γαλλία πχ μόνο τα ΑΕΕ φθάνουν τις 120000 περιστατικά ανά έτος εκ των οποίων 30000 έχουν μοιραία έκβαση εντός ημερών ή μηνών, 60000 παραμένουν με υπολειμματικές βλάβες διαφόρου βαρύτητας και 30000 αποκαθίστανται. Το κόστος νοσηλείας αυτών των καταστάσεων είναι ιδιαίτερα υψηλό. Το 80% των ΑΕΕ είναι ισχαιμικής αιτιολογίας και το 20% αιμορραγικής αιτιολογίας.

Η αιτιολογία των ισχαιμικών ΑΕΕ είναι η ακόλουθη (TOAST-classification):

- Προσβολή μεγάλων αγγείων (αθηροθρόμβωση, διαχωρισμοί, Μογα-Μογα)
- Προσβολή μικρών αγγείων (κενοτοπιώδη έμφρακτα)
- Εμβολικά καρδιογενούς αιτιολογίας
- Λοιπές αιτίες: -Πρωτοπαθής Αγγειϊτιδα ΚΝΣ -Σύνδρομο καρδιολιπίνης -Συστηματικά νοσήματα -Αιματολογικά νοσήματα -MELAS -CADASIL κλπ
- Αδιευκρίνιστης αιτιολογίας Η αθηροθρόμβωση είναι υπεύθυνη για 20-25% των ισχαιμικών ΑΕ, η προσβολή των μικρών αγγείων αποτελεί το 20-25%, ενώ τα εμβολικά καρδιογενούς αιτιολογίας το 20-40%. Από τις άλλες αιτίες, οι διαχωρισμοί ευθύνονται για το 5-20%, οι λοιπές αιτίες για το 5%. Τα ποσοστά αυτά διαφοροποιούνται αν πρόκειται για ΑΕΙΕ σε νέα άτομα <50 ετών (μεγαλύτερο ποσοστό αποτελούν τα εμβολικά καρδιογενούς αιτιολογίας, οι διαχωρισμοί και τα αδιευκρίνιστης αιτιολογίας έναντι της αθηροθρόμβωσης και προσβολής μικρών αγγείων).

Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή

Η πρόληψη των ΑΕΕ βασίζεται κυρίως στην αναγνώριση της αιτιολογίας και στη σωστή αντιμετώπι-

ση των διαφόρων μεταβλητών παραγόντων κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, κατανάλωση οινοπνευματωδών, παχυσαρκία, έλλειψη φυσικής άσκησης). Όσον αφορά τα ΑΕΕ αθηροθρομβωτικής αιτιολογίας και τη ΣΝ η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή κατέχει μία περίοπτη θέση.

Τα αιμοπετάλια παίζουν ένα κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεση της αθηροθρόμβωσης. Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων, η ενεργοποίηση και η συσσώρευση τους προκαλούν την αρτηριακή θρόμβωση. Οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες έχουν λοιπόν μία εξέχουσα θέση στην πρόληψη των στεφανιαίων νοσημάτων και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων αθηροματικής αιτιολογίας. Ο πρώτος χρονολογικά αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας είναι η Ασπιρίνη (Acetylsalicylic acid- ASA). Τα τελευταία 10-15 χρόνια νέοι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες εμφανίσθηκαν. Οι θειενοπυριδίνες (Ticlopidine, Clopidogrel) και ο συνδυασμός Ασπιρίνης- Διπυριδαμόλης παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Μηχανισμός δράσης αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων

Η ASA ασκεί την αντιαιμοπεταλιακή της δράση αναστέλλοντας το σχηματισμό της θρομβοξάνης A2 δια μέσου της αναστολής της κυκλοοξυγενάσης, ενώ οι θειενοπυριδίνες αναστέλλουν τη σύνδεση της ADP (adenosine diphosphate) με τους υποδοχείς των αιμοπεταλίων. Για τη Διπυριδαμόλη πιστεύεται ότι ενισχύει την αντιθρομβωτική δράση του τοιχώματος των αγγείων. Κάθε αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας, λοιπόν, αναστέλλει τη δράση των αιμοπεταλίων με διαφορετικούς τρόπους.

Ασπιρίνη (ASA)

Η Ασπιρίνη έχει τον πρώτο ρόλο λόγω του χαμηλού κόστους της, της αποτελεσματικότητάς της και

της σχετικής της ασφάλειας. Χρησιμοποιείται σε δόσεις 75-325χγρ / ημέρα στις εξής περιπτώσεις:

- Για τη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ και της ΣΝ. Έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη συχνότητα των υποτροπών (ΑΕΕ, Έμφραγμα μυοκαρδίου ή θάνατος) κατά 22%. Η ATC (Antithrombotic Trialists' Collaboration) συγκέντρωσε τα δεδομένα από περίπου 10000 ασθενείς με ΑΕΕ ή ΤΙΑ και εκτιμά ότι το όφελος για τρία χρόνια όσον αφορά τη μείωση των αγγειακών συμβαμάτων είναι περίπου 40/1000.
- Για τη δευτερογενή πρόληψη ΑΕΕ σε άτομα που έχουν υποστεί ενδοαρτηριακτομή για συμπτωματική στένωση της καρωτίδας.
- Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με κίνδυνο $\leq 1\%$ ανά έτος ΑΕΕ (δηλαδή ασθενείς < 75 ετών, χωρίς αρτηριακή υπέρταση, χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια, με κλάσμα εξώθησης $> 25\%$). Παρά τη σχετική της ασφάλεια η ASA παρουσιάζει αρκετές παρενέργειες. Κατ'αρχήν γαστρεντερικές με δυσπεψία, ναυτία, έμετο, καψίματα, έλκος και σπανιότερα αιμορραγία ($< 1\%$). Πρέπει να τονισθεί ότι η γαστροτοξικότητα είναι δοσοεξαρτώμενη αλλά όχι μηδαμική σε χαμηλές δόσεις. Ιδιαίτερα σοβαρή είναι η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ο κίνδυνος της οποίας δεν είναι δοσοεξαρτώμενος.

Η πιθανότητα ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας από ασπιρίνη είναι χαμηλή αλλά υπαρκτή. Οι He et al (1998) εκτιμούν μία μείωση εμφράγματος μυοκαρδίου κατά 137/10000, ΑΕΕ 39/10000, αλλά ταυτόχρονα αύξηση αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 12/10000 Πολύ σπάνια αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος νεφρικής ανεπάρκειας συγκριτικά με άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ως και βρογχοσύσπασης, ρινίτιδας ή δερματικών αλλεργικών αντιδράσεων. Πρέπει επίσης να αναφερθεί και η ανθεκτικότητα στην ασπιρίνη (Aspirin-Resistance). Υπολογίζεται ότι σε ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό (10-20%) ασθενών η ασπιρίνη δεν έχει καμία δράση.

Αυτό το φαινόμενο μπορεί να εξηγηθεί με πολλούς τρόπους: πχ τα αιμοπετάλια μπορεί να ενεργοποιηθούν από άλλη οδό από αυτή που αναστέλλεται με την ασπιρίνη ή απαιτείται μεγαλύτερη της χρησιμοποιούμενης δόση (έως 325χγρ/ημ.) για την αντιαιμοπεταλιακή δράση. Από τα ανωτέρω συμπεραίνεται ότι η Ασπιρίνη είναι ένας καλός αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας έχει, όμως, πολλά αδύνατα σημεία. Κατ'αρχήν η Ασπιρίνη δεν είναι αποτελεσματική στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών ή εγκεφαλικών συμβαμάτων. Όλες οι μέχρι σήμερα κλινικές δοκιμές δεν έδειξαν σαφή μείωση των συμβαμάτων, ενώ αντιθέτως τα αιμορραγικά επεισόδια αυξήθηκαν. Μένει να αποδειχθεί από μελλοντικές

μελέτες αν με σωστό έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης επιτύχουμε να μειώσουμε τα αιμορραγικά συμβάματα ούτως ώστε η μείωση των υποτροπών στο σύνολό της να γίνει σημαντική. Θα αναφέρομε την εκτίμηση της US Preventive Services Task επί 1000 ατόμων με κίνδυνο 5% ΣΝ. Σε πέντε έτη η χορήγηση Ασπιρίνης θα μπορούσε να αποτρέψει την εμφάνιση 6-20 εμφραγμάτων μυοκαρδίου, αλλά ταυτόχρονα θα προκαλούσε 0-2 αιμορραγικά ΑΕΕ, 2-4 μείζονες γαστρεντερικές αιμορραγίες. Αντιθέτως αν ο κίνδυνος σε πέντε χρόνια είναι 1% η χορήγηση Ασπιρίνης θα απέτρεπε 1-4 εμφράγματα μυοκαρδίου, αλλά θα προκαλούσε 0-2 αιμορραγικά ΑΕΕ και 2-4 μείζονες γαστρεντερικές αιμορραγίες. Άρα το καθαρό όφελος από τη χορήγηση Ασπιρίνης αυξάνει ανάλογα με την αύξηση της επικινδυνότητας.

Μένει, λοιπόν, να προσδιορισθεί μία κατηγορία ασθενών με περισσότερους του ενός παράγοντες κινδύνου στους οποίους θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί προληπτικά η Ασπιρίνη. Πάντως, στην πράξη σε ασθενείς με κίνδυνο OEM 10% και άνω σε δέκα έτη χορηγείται Ασπιρίνη σε δόσεις 75-160χγρ/ημέρα. Επίσης, σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση της καρωτίδας χρησιμοποιείται Ασπιρίνη δεδομένου του μεγάλου κινδύνου για εμφάνιση ΣΝ. Όσον αφορά τα άλλα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα δεν υπάρχουν μελέτες για την αποτελεσματικότητά τους στην πρωτογενή πρόληψη της αθηροθρομβωτικής νόσου. Η αποτελεσματικότητα της Ασπιρίνης στη δευτερογενή πρόληψη είναι μεν δεδομένη, αλλά περιορισμένη. Προλαμβάνει μόνον ένα στα έξι αγγειακά συμβάματα λόγω της ανθεκτικότητας, της αποτυχίας, ως επίσης και των παρενεργειών της που μας αναγκάζουν να διακόψουμε τη χορήγησή της.

Κλοπιδογρέλη (Clopidogrel)

Οι άλλοι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες είναι οι θειενοπυριδίνες

(Τικλοπιδίνη και Κλοπιδογρέλη) και ο συνδυασμός Ασπιρίνη+Διπυριδαμόλη παρατεταμένης αποδέσμευσης (ΔΠΑ). Από τις θειενοπυριδίνες θα περιορισθούμε στην Κλοπιδογρέλη, δεδομένου ότι η αποτελεσματικότητά της είναι εφάμιλλη της Τικλοπιδίνης, αλλά το προφίλ ασφαλείας καλύτερο. Η αποτελεσματικότητα της Κλοπιδογρέλης μελετήθηκε με την έρευνα CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients of Risk of Ischemic Events), στην οποία συγκρίθηκε η Ασπιρίνη 325χγρ./ημέρα με Κλοπιδογρέλη 75 χγρ./ημέρα. Το κύριο εύρημα της μελέτης ήταν μια συνολική μείωση όλων των αγγειακών συμβαμάτων (ΑΕΕ, OEM, θάνατος από αγγειακό αίτιο) κατά 8,7% στην ομάδα των

ασθενών με Κλοπιδογρέλη. Η συνολική μείωση είναι οριακή και η Κλοπιδογρέλη έχει μία αποτελεσματικότητα ελαφρώς καλύτερη ή τουλάχιστον εφάμιλλη με αυτή της Ασπιρίνης. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων φαίνεται ότι το όφελος της Κλοπιδογρέλης έναντι της Ασπιρίνης ενισχύεται στην κατηγορία ασθενών υψηλού κινδύνου συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με παλαιότερο ισχαιμικό επεισόδιο ή έμφραγμα μυοκαρδίου, διαβητικών, ασθενών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση στην καρδιά και ασθενών που ελάμβαναν αντιλιπιδαιμική αγωγή.

Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, όσον αφορά τις παρενέργειες, ο κίνδυνος αιμορραγικού ΑΕΕ είναι το ίδιο και στις δύο κατηγορίες, οι αιμορραγίες του πεπτικού και το έλκος στομάχου συχνότερες στην κατηγορία του ASA, ενώ εξανθήματα και διάρροιες είναι συχνότερα στην κατηγορία της Κλοπιδογρέλης. Επίσης δεν παρατηρήθηκε λευκοπενία στην κατηγορία της Κλοπιδογρέλης σε αντίθεση με την Τικλοπιδίνη. Ελάχιστες περιπτώσεις θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας παρατηρήθηκαν με την κλοπιδογρέλη, ενώ πολύ σπάνια αναφέρονται περιπτώσεις με αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, απλασία μυελού και αιμοφιλία. Από όλα αυτά συμπεραίνεται ότι η Κλοπιδογρέλη είναι τουλάχιστον εξ ίσου αποτελεσματική με το ASA αν όχι και ελαφρώς αποτελεσματικότερη. Αποτελεί λοιπόν μια πολύ καλή εναλλακτική λύση για τη δευτερογενή πρόληψη ιδίως στις περιπτώσεις που το ASA αντενδείκνυται. Βέβαια το κόστος της Κλοπιδογρέλης σε σχέση με την Ασπιρίνη είναι πολύ μεγαλύτερο φέρνοντας έτσι την τελευταία σε πλεονεκτική θέση.

Ασπιρίνη (ASA) και Διπυριδαμόλη

Στη μελέτη **ESPS II** (Second European Stroke Prevention) συμπεριελήφθησαν ασθενείς που είχαν παρουσιάσει ΑΕΕ ή ΤΙΑ (παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο) και ετέθησαν σε αγωγή με Ασπιρίνη 50 χγρ., Διπυριδαμόλη παρατεταμένης αποδέσμευσης 400χγρ., Ασπιρίνη 50χγρ. + Διπυριδαμόλη 400χγρ. και εικονικό φάρμακο. Η μελέτη έδειξε μία μείωση των υποτροπών κατά 23.1 % στην ομάδα ASA+Διπυριδαμόλης έναντι της Ασπιρίνης μόνης. Η έρευνα όμως αυτή προκάλεσε πολλές αμφισβητήσεις ως προς τα αποτελέσματά της. Ως κύριες παρενέργειες αναφέρονται κεφαλαλγίες, ενίοτε ισχυρές, κυρίως τις πρώτες ημέρες θεραπείας, ποικίλες γαστρεντερικές διαταραχές και ζαλάδες. Αρκετοί συγγραφείς πιστεύουν ότι ο συνδυασμός ASA+Διπυριδαμόλης είναι εξ ίσου αποτελεσματικός για τη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ όσο και η Ασπιρίνη μόνη ή η Κλοπιδογρέλη μόνη. Όλες οι μελέτες τελευταία καταλήγουν ότι και οι

τρεις θεραπείες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δευτερογενή πρόληψη των αγγειακών συμβαμάτων (Ασπιρίνη 50χγρ/ημ.-325χγρ/ημ., Κλοπιδογρέλη 75χγρ/ημ., Διπυριδαμόλη παρατεταμένης αποδέσμευσης 200χγρ+ Ασπιρίνη 50χγρ. Χ2 /ημ.). Το πιθανό επιπλέον όφελος υπέρ της Κλοπιδογρέλης και της Διπυριδαμόλης Π.Α. έναντι της ασπιρίνης αντισταθμίζεται από το μεγάλο τους κόστος σε σχέση με την ασπιρίνη. Ούτως ή άλλως όποια θεραπεία και αν επιλέξουμε, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν θα αποκομίσει όφελος, όπως ήδη έχει αναφερθεί.

Ασπιρίνη και Κλοπιδογρέλη (ASA+CLO)

Δεδομένου ότι οι τρεις κυριότεροι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες δρουν μέσω διαφορετικής οδού στη διαδικασία ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και στο σχηματισμό θρόμβων, οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός δύο διαφορετικών παραγόντων θα μπορούσε να ενισχύσει τη δράση τους. Ήδη ο συνδυασμός Διπυριδαμόλης παρατεταμένης αποδέσμευσης.+ASA είναι μια πρώτη εφαρμογή προς αυτή την κατεύθυνση για την ενίσχυση της δράσης της Διπυριδαμόλης. Τελευταία εμφανίζονται μελέτες για τη συνχορήγηση Ασπιρίνης και Κλοπιδογρέλης:

α) Μελέτη **MATCH** (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in high-risk Patients) για την πρόληψη των ΑΕΕ. Συγκρίθηκαν ασθενείς υψηλού κινδύνου με πρόσφατο ΑΕΕ ή ΤΙΑ στους οποίους χορηγήθηκε CLO 75χγρ./ημ. ή ASA 75χγρ.+CLO 75χγρ./ημ. Το πρωτεύον "end-point" ήταν σύνθετο (ΑΕΕ-OEM-Θάνατος από αγγειακό αίτιο). Τα αποτελέσματα έδειξαν μια μη σημαντική διαφορά στη μείωση των αγγειακών συμβαμάτων με το συνδυασμό ASA + CLO ενώ ο κίνδυνος απειλής για τη ζωή ή μείζονος αιμορραγίας αυξήθηκε. Άρα επί του παρόντος δεν τεκμηριώνεται όφελος από το συνδυασμό ASA+CLO στη δευτερογενή πρόληψη των εγκεφαλικών αγγειακών παθήσεων. Μία τρέχουσα μελέτη (**CHARISMA**) συγκρίνει την ASA+CLO με την ASA στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ, και τα αποτελέσματά της που πιθανώς αλλάξουν τα δεδομένα.

β) Όσον αφορά τις καρδιαγγειακές παθήσεις υπάρχουν δύο μελέτες (**CURE** και **CREDO**) όπου ο συνδυασμός ASA+CLO ήταν πολύ αποτελεσματικότερος της ASA μόνης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο στη δευτερογενή πρόληψη αγγειακών συμβαμάτων.

Παρά την αύξηση, όμως, του κινδύνου αιμορραγιών το όφελος παραμένει στατιστικά σημαντικό. Γενικά, σήμερα η συνδυασμένη θεραπεία Ασπιρίνης και Κλοπιδογρέλης είναι αποδεκτή στις πιο κάτω περιπτώσεις:

- Μετά από OEM εφόσον ο ασθενής υποβληθεί σε επέμβαση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (Bare metal stent implantation) για τουλάχιστον 1-6 μήνες
 - Μετά από OEM εφόσον ο ασθενής υποβληθεί σε επικαλυμμένη ενδοστεφανιαία πρόθεση (Drug eluting stent) για τουλάχιστον ένα έτος.
 - Μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανύψωση του ST και σε ασταθή στηθάγχη για 1-9 μήνες με εξαίρεση τους ασθενείς που θα υποβληθούν σε στεφ.παράκαμψη. Η Κλοπιδογρέλη πριν από τη στεφανιαία παράκαμψη αυξάνει τον κίνδυνο της αιμορραγίας κατά την εγχείρηση και τη θνησιμότητα. Εξαιρούνται επίσης οι ασθενείς που θα υποβληθούν σε στεφανιογραφία.
- γ) Η μελέτη **CARESS** (The Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis) για ασθενείς με συμπτωματική στένωση της καρωτίδας (>50%) όπου αποδεικνύεται η μείωση των ασυμπτωματικών μικροεμβόλων που ανιχνεύονται με το Ενδοκρανιακό Υπέρηχο (Doppler) στην ομάδα των ασθενών με Ασπιρίνη και Κλοπιδογρέλη σε σχέση με την ομάδα της ασπιρίνης μόνης. Μένει λοιπόν να αποδειχθεί σε προσεχείς μεγάλες κλινικές μελέτες η αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης θεραπείας.
- δ) Στη μελέτη **ACTIVE** συγκρίνεται ο συνδυασμός ASA+CLO ως αντιθρομβωτική θεραπεία στην κολπική μαρμαρυγή. Η αντιθρομβωτική θεραπεία στη συγκεκριμένη ένδειξη μειώνει τον κίνδυνο ΑΕΕ σε 60-70%, αλλά έχει στενό φαρμακευτικό εύρος και επίπτωση στην καθημερινότητα. Αναμένονται τα αποτελέσματα τρεχουσών μελετών αν ο συνδυασμός είναι αποτελεσματικός στην κολπική μαρμαρυγή τουλάχιστον σε μερικές κατηγορίες ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή κατέχει ένα πρωταρχικό ρόλο στην πρόληψη της αθηροθρομβωτικής νόσου τόσο στις καρδιαγγειακές όσο και στις εγκεφαλικές αγγειακές παθήσεις. Η ASA είναι ο πρώτος χρονικά αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας και παραμένει αναμφισβή-

τητα μία φαρμακευτική αγωγή πρώτης γραμμής.

Η αποτελεσματικότητά της, όμως, είναι περιορισμένη. Μόνο ένας στους έξι ασθενείς περίπου οφείλεται στη δευτερογενή πρόληψη των καρδιο-εγκεφαλικών αγγειακών παθήσεων αθηροθρομβωτικής αιτιολογίας. Δύο άλλοι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες, η Κλοπιδογρέλη και ο συνδυασμός ASA+ΔΠΑ έχουν, σύμφωνα με τις μελέτες, ελαφρώς καλύτερη ή τουλάχιστον ίση αποτελεσματικότητα με αυτή της ASA, της οποίας, όμως, το χαμηλό κόστος αποτελεί πλεονέκτημα. Αποτελούν, λοιπόν, κατάλληλη αγωγή σε περιπτώσεις όπου η ASA δεν είναι αποτελεσματική είτε λόγω των παρενεργειών είτε λόγω ανθεκτικότητας σ'αυτή είτε απλώς λόγω αποτυχίας της.

Ο συνδυασμός ASA+CLO αποτελεί τελευταία το αντικείμενο μελετών. Ο συνδυασμός των δύο παραγόντων αυξάνει την αντιαιμοπεταλιακή δράση αλλά και τις παρενέργειες (κυρίως αιμορραγίες). Επί του παρόντος ο συνδυασμός αυτός χρησιμοποιείται σε μερικές συγκεκριμένες περιπτώσεις, όπως: ενδοστεφανιαία πρόθεση, OEM χωρίς ανύψωση του ST-ασταθή στηθάγχη και για περιορισμένο χρόνο. Τα αποτελέσματα τρεχουσών μελετών αναμένονται για την επέκταση των ενδείξεων.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Diener H.C. et al. Aspirin and Clopidogrel compared with Clopidogrel Alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH) *Lancet* 2004, 369; 331-337
2. Gorelick P. et al. Use of Antiplatelet Agents for the Prevention of First and Recurrent Stroke. *Continuum* August 2005, 77-96
3. Hugh S. et al. Dual Antiplatelet therapy with Clopidogrel and Aspirin in Symptomatic Carotid Stenosis Evaluated Using Doppler Embolic Signal Detection. *CARESS Trial Circulation* 2005, 111; 2233-2240
4. Manolis A. et al. Aspirin and Clopidogrel: A Sweeping Combination in Cardiology. *Curr Med Chem-Cardiovascular & Hematological Agents* 2005, 3
5. Niclot P. et al. Prevention des accidents vasculaires cerebraux. In *EMC Neurologie* 2003, 17-046-A-60

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΜΕ ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Σ. Θεοδοροπούλου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σύγχρονη τάση για πολυφαρμακία δημιουργεί την ανάγκη καλύτερης γνώσης των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων(1). Γιατροί ποικίλων ειδικοτήτων αντιμετωπίζουν ασθενείς με ειδικά νοσήματα χωρίς τη μεταξύ τους απαραίτητη επικοινωνία και συνεργασία. Οι γιατροί της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας υποχρεώνονται να συνταγογραφούν μια ευρεία γκάμα φαρμάκων διαφορετικών ειδικοτήτων. Οι ψυχίατροι της Διασυνδετικής Συμβουλευτικής υπηρεσίας αντιμετωπίζουν ασθενείς με σωματικά νοσήματα και ψυχικές διαταραχές στους οποίους είναι απαραίτητη η συγχορήγηση ψυχοφαρμάκων με άλλα φάρμακα. Είναι απαραίτητο να υφίσταται εξοικείωση με την αναγνώριση και την πρόβλεψη πιθανών αλληλεπιδράσεων.

Η συγχορήγηση ψυχοφαρμάκων με άλλα φάρμακα μπορεί να συνεπάγεται την εκδήλωση φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, οι οποίες είναι πιθανόν να αποτελέσουν σημαντική αιτία ανεπιθύμητων ενεργειών, τοξικότητας ή και θνητότητας(1-3). Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις συμβαίνουν κυρίως λόγω αλλαγών της φαρμακοδυναμικής και φαρμακοκινητικής των συγχορηγούμενων φαρμάκων και χαρακτηρίζονται αντιστοίχως(4). Ορισμένες, εντούτοις, συμβαίνουν και μέσω άλλων μηχανισμών ενώ για άλλες ο μηχανισμός πρόκλησής τους είναι άγνωστος. Οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μπορεί να συμβαίνουν κατά τη συγχορήγηση φαρμάκων με τον ίδιο ή παρόμοιο μηχανισμό δράσης (π.χ. αγωνιστές ή ανταγωνιστές των ίδιων υποδοχέων). Τούτο συνεπάγεται είτε αποδυνάμωση είτε ενίσχυση του θεραπευτικού αποτελέσματος(1,4). Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις συμβαίνουν όταν επηρεάζεται η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η αποβολή συγχορηγούμενων φαρμάκων. Τα αποτελέσματα των φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων εκτιμώνται με μεταβολή της σταθερής (steady state) και μέγιστης

συγκέντρωσής (Cmax) και της βιοδιαθεσιμότητάς (Area Under Curve – AUC)(4,5).

Φάρμακα που αυξάνουν ή μειώνουν την κινητικότητα του γαστρεντερικού μπορεί να έχουν επίδραση στην απορρόφηση και να μεταβάλουν τη βιοδιαθεσιμότητα συγχορηγούμενων φαρμάκων(5). Επίσης, φάρμακα που ανταγωνίζονται για τις θέσεις δέσμευσης με πρωτεΐνες του πλάσματος ή των ιστών μπορεί να αλληλεπιδρούν. Τα περισσότερα των ψυχοφαρμάκων συνδέονται σε υψηλό ποσοστό (90-95%) με λευκωματίνες και άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος και μόνο το ελεύθερο κλάσμα είναι δραστικό και διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Έτσι, μπορεί να προκύψει αύξηση των συγκεντρώσεών τους στον τόπο δράσης τους (ΚΝΣ) όταν συγχορηγούνται με φάρμακα που συνδέονται επίσης με πρωτεΐνες λόγω αύξησης του ελεύθερου κλάσματος(5,6).

Σημαντικές κλινικά μπορεί να είναι οι αλληλεπιδράσεις που συμβαίνουν σε επίπεδο μεταβολισμού. Ισοένζυμα του κυττοχρώματος P450 (CYP) συμμετέχουν στις μεταβολικές διεργασίες της φάσης I ενώ τα ένζυμα ουριδινο-διφωσφορικές γλυκουρονοσυλτρασφεράσες (UDPGTs) σε εκείνες της φάσης II(7-11). Οι μεταφορείς φαρμάκων (drug-transporters) όπως η P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) μπορεί να οδηγούν σε αλληλεπιδράσεις συγχορηγούμενων φαρμάκων(12-14). Η λειτουργία των μεταφορέων φαρμάκων επηρεάζεται από εξωγενείς παράγοντες και μπορεί να οδηγεί σε φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις(12-14).

Φάρμακα που διαταράσσουν την ηπατική ή τη νεφρική λειτουργία είναι πιθανόν να επηρεάζουν το μεταβολισμό ή την απέκκριση αντιστοίχως, άλλων φαρμάκων. Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που οδηγούν σε αναστολή του μεταβολισμού ή της απέκκρισης έχουν περισσότερες πιθανότητες να είναι κλινικά σημαντικές σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική νόσο και σε ηλικιωμένα άτομα. Ορισμένες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που προκύπτουν λόγω αλλαγών στο μεταβολισμό συγχορηγούμενων φαρμάκων χρειάζονται μερικές ημέρες για να γίνουν εμφανείς (2).

Κυττόχρωμα P450 (CYP)

Η πρόοδος της μοριακής φαρμακολογίας σε συνδυασμό με παλαιότερες κλινικές παρατηρήσεις αλληλεπιδράσεων φαρμάκων και μεταβολών των επιπέδων φαρμάκων σε συγχορήγηση, οδήγησε στον προσδιορισμό των ειδικών ενζύμων, που διαμεσολαβούν στο μεταβολισμό των περισσοτέρων φαρμάκων(7,15,16).

Τα κυττοχρωμικά ένζυμα ανακαλύφθηκαν πριν από 40 περίπου χρόνια και συνεχώς προσδιορίζονται νέα ισοένζυμά τους. Εντούτοις, ορισμένα εξ αυτών (περίπου 50 εκ των 1.000) έχουν σημασία για το μεταβολισμό των φαρμάκων. Τα ισοένζυμα του κυττοχρώματος P450 εντοπίζονται κατά μέγα μέρος στο ενδοπλασματικό δίκτυο των ηπατικών κυττάρων, και συμμετέχουν στον οξειδωτικό μεταβολισμό μεγάλου αριθμού διαφορετικών ομάδων φαρμάκων και ενδογενών ουσιών (προσταγλανδίνες, λιπαρά οξέα, στεροειδή)(7,15,16). Τα περισσότερα φάρμακα μεταβολίζονται μέσω των ισοενζύμων του κυττοχρώματος P-450: CYP1A2, CYP2C, CYP2D6, CYP3A4 και CYP3A/5. Τα ισοένζυμα αυτά, παρουσιάζουν διαφορετικές μοριακές εικόνες, γενετική επίδραση, ειδικότητα υποστρώματος και ευαισθησία στην αναστολή ή την επαγωγή(16).

Ο γενετικός πολυμορφισμός στη λειτουργική έκφραση ορισμένων ισοενζύμων εξηγεί, μερικώς, τις διαφορές στο μεταβολισμό των φαρμάκων μεταξύ των ατόμων(17). Για παραδειγμα, οι πολυμορφισμοί των γονιδίων που κωδικοποιούν το CYP2D6 συνεπάγονται μεταβολές στη δράση του που εκδηλώνονται με 4 φαινότυπους. Τα άτομα χαρακτηρίζονται ως ασθενώς (poor), μετρίως (intermediate), ευρέως (extensive) και εντόνως (ultra) μεταβολίζοντες(16). 5-10% των Καυκασίων και μικρότερο ποσοστό Ασιατών είναι ασθενώς μεταβολίζοντες(16). Άτομα με μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού (ασθενώς μεταβολίζοντες) παρουσιάζουν μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων, υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, μεγάλο χρόνο αποβολής τους και πιθανόν υπερβολική φαρμακολογική απάντηση σε συνήθως χορηγούμενες δόσεις. Οι Kirchheiner και συν. χρησιμοποίησαν φαρμακοκινητικές παραμέτρους για τον καθορισμό της δοσολογίας των φαρμάκων σε ασθενείς με διαφορετικό φαινότυπο του CYP2D6. Διεπίστωσαν, ότι για ορισμένα φάρμακα, όπως τα αντικαταθλιπτικά βενλαφαζίνη, δεσιμπραμίνη και ιμιπραμίνη, οι χορηγούμενες δόσεις διέφεραν έως και πέντε φορές μεταξύ τους στην επίτευξη θεραπευτικών συγκεντρώσεων(18).

Η γνώση του φαρμάκου-υποστρώματος και των αναστολέων ή επαγωγέων των ισοενζύμων συμβάλ-

λει ουσιαστικά στην πρόβλεψη φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων(16,17,19). Το CYP2D6 συμμετέχει στην υδροξυλίωση όλων των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (TCAs). Μεταβολίζει ορισμένους εκλεκτικούς αναστολείς επανπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), τη βενλαφαζίνη, τα αντιψυχωτικά περφαιναζίνη, θειοριδαζίνη, αλοπεριδόλη, ρισπεριδόνη. Μεταβολίζει, επίσης, πολλά μη ψυχοφάρμακα, όπως τα τύπου IC αντιαρρυθμικά (ενκαϊνίδη, φλεκαϊνίδη, προπαιφαινόνη), β-αποκλειστές (προπρανολόνη), τη δεξτρομεθορφάνη κ.α. Μερικά φάρμακα ενδέχεται να μεταβολίζονται, εν μέρει, με το CYP2D6(7,16). Ορισμένοι SSRIs, η κινιδίνη, η αμιοδαρόνη, η σιμετιδίνη κ.α., αναστέλλουν τη δραστηριότητα του CYP2D6 με συνέπεια το μειωμένο μεταβολισμό και την αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα συγχωρηγούμενων φαρμάκων, μερικές φορές σε τοξικά επίπεδα(4,7,8).

Τα ισοένζυμα CYP3A4 και CYP3A5 είναι παρόμοια και μεταβολίζουν το 50% όλων των φαρμάκων(16). Από τα ψυχοφάρμακα τα τριτοταγή TCAs, οι τριαζολοβενζοδιαζεπίνες, η διαζεπάμη, η σετραλίνη, η νεφαζοδόνη και η καρβαμαζεπίνη μεταβολίζονται από το CYP3A4. Μη ψυχοφάρμακα, όπως αποκλειστές Ca, η κυκλοσπορίνη, οι αναστολείς της πρωτεάσης, η τερφαιναδίνη, η κινιδίνη, η κωδεΐνη κ.α., μεταβολίζονται μέσω ποικίλων μεταβολικών διεργασιών της φάσης I, από το CYP3A4. Υπόστρωμα, για μερικό μεταβολισμό, αποτελούν, από μεν τα κλασικά αντιψυχωτικά, η αλοπεριδόλη και ο μεταβολίτης της, ανηγμένη αλοπεριδόλη, από δε τα νεότερα, η κλοζαπίνη, η κουετιαπίνη, η ζιπρασιδόνη(7,16). Κλινικές παρατηρήσεις, αυξημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα φαρμάκων, που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4/5, δείχνουν ότι ορισμένοι SSRIs (φλουβοξαμίνη, φλουοξετίνη, σετραλίνη) και αντιβιοτικά (ερυθρομυκίνη) μπορεί να αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ενζύμου(4,7,20,21,22). Τα αντιμυκητιασικά φάρμακα κετοконаζόλη και ιτρακοναζόλη και οι αναστολείς της πρωτεάσης (τουλάχιστον σε αρχική φάση της χορήγησής τους) είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4(23). Οι τελευταίοι μπορεί να προκαλούν σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων συγχωρηγούμενων φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ. αλπραζολάμη, διαζεπάμη, καρβαμαζεπίνη, νεφαζοδόνη κ.α.)(24).

Το CYP1A2 μεσολαβεί στο μεταβολισμό των τριτοταγών TCAs, της μιρταζαπίνης, της κλοζαπίνης και της ολανζαπίνης. Πολλά, μη ψυχοφάρμακα, μεταβολίζονται εν μέρει από το CYP1A2, όπως θεοφυλλίνη, τακρίνη, καφεΐνη και R-βαρφαρίνη. Η βαρφαρίνη έχει 2 εναντιομερή. Το ισχυρό S-βαρφαρίνη μεταβολίζεται από το CYP2C9 και το λιγότερο δραστικό R-

βαρφαρίνη από το CYP1A2, 2C19 και CYP3A. Άλλα κουμαρινικού τύπου αντιπηκτικά, όπως η ασενοκουμαρόλη ή τα παράγωγα της ινδανεδιόνης, μπορεί να μεταβολίζονται από τα ίδια ισoenζυμα. Παρά ταύτα η φαινπροκουμόνη αποτελεί εξαίρεση και μεταβολίζεται μέσω γλυκουρονιδώσεως (6). Ισχυροί αναστολείς του CYP1A2 είναι η φλουβοξαμίνη, η σιμετιδίνη και οι φλουοροκινόλνες(25). Υπάρχουν ενδείξεις γενετικής επίδρασης στην έκφρασή του, χωρίς όμως να έχει προσδιοριστεί γενετικός πολυμορφισμός(4).

Η οικογένεια CYP2C περιλαμβάνει τα ισoenζυμα CYP2C9, 2C10, 2C19 κ.α. Το σύνολο των ισoenζύμων του CYP2C μεσολαβεί στο μεταβολισμό της διαζεπάμης, σιταλοπράμης, τριτοταγών TCAs αμινών. Μη ψυχοφάρμακα, όπως η βαρφαρίνη, η φαινοτοϊνη, η τολβουταμίδη και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, μεταβολίζονται εν μέρει από το ενζυμικό σύστημα CYP2C(16). Οι αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος συγχωρηγούμενων φαρμάκων, που μεταβολίζονται από τα ισoenζυμα της οικογένειας CYP2C, δείχνουν ότι ορισμένοι SSRIs (φλουβοξαμίνη, φλουοξετίνη, σετραλίνη) μπορεί να αναστέλλουν τη λειτουργία τους. Από την οικογένεια CYP2C, το CYP2C19 παρουσιάζει γενετικό πολυμορφισμό που εκφράζεται με διαφορά στο μεταβολισμό των φαρμάκων μεταξύ ορισμένων λαών(16).

Ένας αριθμός φαρμάκων αποτελούν επαγωγείς των κυττοχρωμάτων(4,7,16). Τα βαρβιτουρικά είναι μεταξύ των πλέον γνωστών επαγωγέων τους. Τα γλυκοκορτικοειδή, η καρβαμαζεπίνη και η ριφαμπικίνη, επάγουν επίσης τα CYP3A3/4. Η καρβαμαζεπίνη σε μακροχρόνια χορήγησή επάγει και το δικό της μεταβολισμό (αυτεπαγωγή)(26). Η ιδιότητα αυτή της καρβαμαζεπίνης συνεπάγεται μείωση του χρόνου ημίσειας ζωής τόσο της μητρικής ουσίας όσο και του κύριου μεταβολίτη της, 10-11-εποξειδίου της καρβαμαζεπίνης(26). Το φυτικό φάρμακο St. John's wort (*hypericum perforatum*) επάγει τη λειτουργία του CYP3A4. Η συγχωρήγηση του φαρμάκου St. John's wort με κυκλοσπορίνη, σε 2 ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς, προκάλεσε απόρριψη του μοσχεύματος λόγω μείωσης της συγκέντρωσης της κυκλοσπορίνης(7,27). Το CYP1A2 επάγεται από την ομεπραζόλη, το κάπνισμα και μερικούς τροφικούς παράγοντες. Τα ισoenζυμα του CYP2C, και συγκεκριμένα το 2C19, επάγονται από τη ριφαμπικίνη, την καρβαμαζεπίνη και από βαρβιτουρικά(7).

UDPG- τρανσφεράσες

Η γλυκουρονιδώση, φάσης II μεταβολική διεργασία, επιτελείται με τα ένζυμα UDPG-τρανσφεράσες

και οδηγεί στο σχηματισμό υδρόφιλων μεταβολιτών. Συμβαίνει στο ήπαρ και εκτός ήπατος στο ενδοπλασματικό δίκτυο άλλων ιστών, όπως στους νεφρούς, το έντερο, τους πνεύμονες, το δέρμα του προσώπου, και στον εγκέφαλο(11).

Ψυχοφάρμακα, όπως οι βενζοδιαζεπίνες (λοραζεπάμη, οξαζεπάμη), τα αντιψυχωσικά, αλοπερόλη και το βαλπροϊκό μεταβολίζονται σε σημαντικό ποσοστό με γλυκουρονιδώση(28-30). Τα τριτοταγή TCAs, τα άτυπα αντιψυχωσικά (κλοζαπίνη, ολανζαπίνη), η λαμοτριγίνη και η κυπροεπταδίνη επίσης μεταβολίζονται μέσω γλυκουρονιδώσης(31-33). Υπόστρωμα των UDPG-τρανσφερασών αποτελούν η αζαθιοπρίμη, η αλβουτερόλη, η τερβουταλίνη, η μεθυλ-ντόπα, η 6-μερκαπτοπουρίνη, νιτρογλυκερίνη, οργανοφωσφορικά, υδραλαζίνη κ.α. Ακόμη, μεταβολίτες της φάσης I μεταβολίζονται στη συνέχεια μέσω σύζευξης με γλυκουρονίδιο,θειϊκό, γλυκίνη και γλουταθειόνη.(11)

Η γλυκουρονιδώση μπορεί να επηρεάζεται από το φύλο, την ηλικία, το βάρος, ορισμένα σωματικά νοσήματα και το κάπνισμα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι επηρεάζεται σε μικρότερο βαθμό από την ηλικία σε σύγκριση με τις μεταβολικές διεργασίες φάσης I. Έτσι, σε ηλικιωμένα άτομα είναι προτιμότερη η χορήγηση παραγόντων που μεταβολίζονται με γλυκουρονιδώση (π.χ. λοραζεπάμη, οξαζεπάμη).

Επαγωγή της δραστηριότητας και των δύο ενζυμικών συστημάτων (P450 και UDPGTs) πιθανόν να συμβαίνει συγχρόνως. Για παράδειγμα η ριφαμπικίνη, η φαινοτοϊνη και τα βαρβιτουρικά επαγωγείς ισoenζύμων του P450 μπορεί να επάγουν και τις UDPGTs(11).

Οι αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχωρήγηση ψυχοφαρμάκων με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται με γλυκουρονιδώση(11) είναι λιγότερο μελετημένες σε σύγκριση με εκείνες που προκύπτουν από το μεταβολισμό μέσω του P450 συστήματος.

Μεταφορείς φαρμάκων (P-γλυκοπρωτεΐνη, P-gr)

Συνεχώς και περισσότερο εξελίσσονται και εμπλουτίζονται οι γνώσεις σχετικά με το ρόλο των μεταφορέων φαρμάκων στην εκδήλωση φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.

Η P-gr, προϊόν του ανθρώπινου MDR1 γονιδίου είναι το πλέον μελετημένο σύστημα μεταφοράς, ενώ συνεχώς ανακαλύπτονται και νέα(12-14). Η P-gr έχει σημαντικό ρόλο στη διαπερατότητα φυσιολογικών ιστών όπως το εντερικό επιθήλιο, τα λεμφοκύτταρα, ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός(34). Στο έντερο η P-gr «αντλεί» το φάρμακο στον αυλό και μειώνει την απορ-

ρόφησή του(34). Στο ήπαρ και τους νεφρούς η P-gp μετακινεί το φάρμακο στα χοληφόρα αγγεία και τα ουροφόρα σωληνάκια ενισχύοντας την αποβολή του(12-14). Στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό περιορίζει τη διαπερατότητα του αγγειακού ενδοθηλίου «αντλώντας» το φάρμακο πίσω στο αίμα. Αναστολή της P-gp μπορεί να μεταβάλει την απορρόφηση, την κατανομή και την αποβολή ορισμένων φαρμάκων. Σημαντικός είναι ο ρόλος της στην παρεμπόδιση εισόδου διαφόρων παραγόντων στα νεοπλασματικά κύτταρα. (35)

Οι Sadeque και συν. διεπίστωσαν ότι η συγχορήγηση κινιδίνης (ισχυρός αναστολέας της P-gp) με λοπεραμίδη επιτρέπει την είσοδο της λοπεραμίδης στο ΚΝΣ λόγω αναστολής της P-gp (36). Ανάλογες παρατηρήσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενή υπό θεραπεία με διγοξίνη, σε θεραπευτικά επίπεδα, ο οποίος παρουσίασε διαταραχή γνωσιακών λειτουργιών και άλλα ψυχιατρικά συμπτώματα(37).

Η κυκλοσπορίνη Α, η κινιδίνη, η θεραπαμίλη, η ιτρακοναζόλη και η κλαριθρομυκίνη είναι μερικά εκ των φαρμάκων που αναστέλλουν την P-gp, ενώ η ριφαμπικίνη μπορεί να την επάγει. Ορισμένοι αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4 μελετώνται για την δράση τους στην λειτουργία των μεταφορέων (13).

Δεδομένου ότι ο ρόλος της P-gp είναι σημαντικός για την είσοδο των φαρμάκων στο ΚΝΣ, αλληλεπιδράσεις των ψυχοφαρμάκων με άλλα φάρμακα πιθανόν να συμβαίνουν όταν η P-gp αναστέλλεται και «μη ψυχοφάρμακα» εισέρχονται στο ΚΝΣ σε μη προβλέψιμες συγκεντρώσεις(12).

ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Αγχολυτικά και Υπνωτικά

Οι βενζοδιαζεπίνες και οι ενεργείς μεταβολίτες τους δεσμεύονται σε ποσοστό 70-99% με πρωτεΐνες. Ωστόσο, δεν έχουν αναφερθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν ανταγωνίζονται άλλους παράγοντες στις θέσεις δέσμευσης με πρωτεΐνες(38).

Οι βενζοδιαζεπίνες, με εξαίρεση τη λοραζεπάμη και την οξαζεπάμη, μεταβολίζονται από την οικογένεια P450 (CYP3A4 και CYP2C19). Η λοραζεπάμη και οξαζεπάμη υπόκεινται μόνο σε γλυκουρονίδωση (σύζευξη με γλυκουρονίδιο) και αυτό καθιστά ασφαλέστερη τη χορήγησή τους σε ηλικιωμένα άτομα(11). Η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη, η ριτοναβίρη, η ιτρακοναζόλη, η κετοκοναζόλη, επηρεάζουν το μεταβολισμό των βενζοδιαζεπινών(39).

Τα υπνωτικά ζολπιδέμη και ζαλεπλόνη εμφανίζουν συνεργική δράση με το αλκοόλ. Η σιμετιδίνη, η κετοκοναζόλη και η ερυθρομυκίνη μπορεί να αυξάνουν

τις συγκεντρώσεις τους. Αντίθετα, η ριφαμπικίνη, η καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη τις μειώνουν(38).

Τα βαρβιτουρικά σήμερα συνταγογραφούνται σπάνια ως υπνωτικά. Χορηγούμενα σε συνδυασμό με άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ, όπως η αιθυλική αλκοόλη και αντιισταμινικά, προκαλούν σοβαρή καταστολή. Αλληλεπιδράσεις των βαρβιτουρικών με άλλους παράγοντες συμβαίνουν λόγω της επαγωγικής τους δράσης στα ισοένζυμα του P450. Μπορεί να αυξήσουν το μεταβολισμό της κινιδίνης, όπως επίσης των κορτικοστεροειδών και των οιστρογόνων. Μείζονος κλινικής σοβαρότητας είναι η επαγωγή του μεταβολισμού της βαρφαρίνης που οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου εμβολής(40).

Αντικαταθλιπτικά

Τα αντικαταθλιπτικά εμπλέκονται σε αρκετές, κλινικά σημαντικές, φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις(41).

Οι γνωστές διαταραχές των γνωσιακών λειτουργιών και της ψυχοκινητικότητας κατά τη σύγχρονη λήψη τους με αλκοόλ είναι κυρίως αποτέλεσμα φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης. Φαρμακοδυναμικές είναι και οι αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που έχουν κατασταλτικές ή αντιχολινεργικές ιδιότητες(8,40,41).

Τα TCAs συγχορηγούμενα με κεντρικώς δρώντες αδρενεργικούς παράγοντες (κλονιδίνη) αποδυναμώνουν την αντιύπερτασική δράση αυτών των παραγόντων λόγω αποκλεισμού των α2-αδρενεργικών υποδοχέων. Αντίθετα, μπορεί να ενισχύουν το αντιύπερτασικό αποτέλεσμα της πραζοσίνης και τεραζοσίνης (αποκλεισμός α1-αδρενεργικών υποδοχέων). Ενισχύουν την αγγειοσυσπαστική δράση των άμεσα δρώντων συμπαθομιμητικών παραγόντων, όπως δοβουταμίδη, νορεπινεφρίνη, επινεφρίνη, φαινυλεφρίνη ενώ αντίθετα μειώνουν την αγγειοσύσπασση των έμμεσα δρώντων συμπαθομιμητικών (ντοπαμίνη). Κατά τη συγχορήγηση των TCAs μ' αυτούς τους παράγοντες, συνιστάται συνεχής και συστηματική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού(2,40,41).

Η συγχορήγηση TCAs με φάρμακα που επάγουν το P450 (βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη) ή με άλλα που το αναστέλλουν(SSRIs, κετοκοναζόλη) συνεπάγεται μείωση ή αύξηση της σταθερής τους συγκέντρωσης, αντιστοίχως, που σε ορισμένες περιπτώσεις έχει κλινικές συνέπειες(42,43). Η συγχορήγηση TCAs με κινιδίνη μπορεί να προκαλέσει παράταση του QT διαστήματος. Συνιστάται να αποφεύγεται ο συνδυασμός τους(2,40).

Οι SSRIs, η κυρίαρχη ομάδα αντικαταθλιπτικών τα τελευταία 15 χρόνια, συνταγογραφούνται όπως και

οι βενζοδιαζεπίνες συχνά από γιατρούς άλλων ειδικοτήτων. Οι συχνά παρατηρούμενες αλληλεπιδράσεις τους οφείλονται κυρίως στην ανασταλτική τους δράση στο P450(43). Ισχυρότερη αναστολή στο CYP2D6 (κύριο μεταβολικό ισοένζυμο) προκαλούν η παροξετίνη και η φλουοξετίνη και ακολουθούν κατά σειρά ισχύος αναστολής η φλουβοξαμίνη και η σιταλοπράμη. Οι Hara και συν. διεπίστωσαν παράταση του QT διαστήματος κατά τη συγχρόνηση παροξετίνης και φλουοξετίνης με το αντιαρρυθμικό μεξιλετίνη, η οποία εν μέρει μπορεί να οφείλεται σε αναστολή του μεταβολισμού της τελευταίας(44). Μέσω αναστολής του CYP2D9, προκύπτουν οι αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχρόνησή τους με βαρφαρίνη με συνέπεια αύξηση του PT ή INR και άρα αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας(40).

Η συγχρόνηση των SSRIs με άλλα φάρμακα που αυξάνουν τη σεροτονινεργική δραστηριότητα [αντικαταθλιπτικά, MAOIs, αναλγητικά (μεπεριδίνη, φαιντανύλη), αντιβιοτικά (λινεζολίδη, ριτοναβίρη), λίθιο κ.α.) μπορεί να προκαλέσει το δυνητικά θανατηφόρο σεροτονινεργικό σύνδρομο(45,46).

Οι MAOIs χορηγούμενοι συγχρόνως με ορισμένα φάρμακα επιφέρουν μείζονος σοβαρότητας αλληλεπιδράσεις(47). Για παράδειγμα, κατά τη συγχρόνησή τους με συμπαθομιμητικά, (δοβουταμίνη, ντοπαμίνη, αμφεταμίνες, εφεδρίνη και φαινολεφεδρίνη) μπορεί να οδηγήσουν σε επικίνδυνη υπερτασική κρίση και καρδιακή αρρυθμία. Ο συνδυασμός των δύο αυτών κατηγοριών φαρμάκων αντενδείκνυται(2,40).

Σταθεροποιητικά της διάθεσης (άλατα λιθίου, αντιεπιληπτικά)

Άλατα λιθίου: Το λίθιο (Li^+) αποβάλλεται κυρίως (95%) από τους νεφρούς. Η απέκκριση μπορεί να αυξάνεται με τη χορήγηση οσμωτικών διουρητικών, ακεταζολαμίδης ή αμινοφυλίνης. Η τριαμερένη, πιθανόν και η σπειρολακτόνη, μπορεί να αυξάνει την απέκκριση Li^+ . Αυτό αποτελεί ένδειξη ότι μερική επαναρρόφηση των ιόντων μπορεί να συμβαίνει στο άπω εσπειραμένο ουροφόρο σωληνάριο. Το Li^+ μπορεί να κατακρατείται (η επαναρρόφησή του γίνεται στο εγγύς εσπειραμένο ουροφόρο σωληνάριο) από διουρητικά που οδηγούν σε αποβολή Na^+ όπως οι θειαζίδες(2,48).

Η επαναρρόφηση του Li^+ μπορεί να ενισχυθεί από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Για ορισμένους συγγραφείς αυτή η αλληλεπίδραση φαίνεται να είναι μείζονος σοβαρότητας, ειδικώς κατά τη συγχρόνηση του με ινδομεθασίνη. Τα σαλυκυλικά δεν έχουν αυτή τη δράση(48,49).

Καρβαμαζεπίνη: Οι αλληλεπιδράσεις της καρβαμαζεπίνης οφείλονται στην επαγωγική της δράση στα ισοένζυμα του P450. Αυτό οδηγεί σε μείωση της δράσης της κυκλοσπορίνης, των αναστολέων της πρωτεάσης, per os αντισυλληπτικών και per os αντιπηκτικών. Οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης μπορεί να αυξάνονται από αναστολείς του μεταβολισμού της (ισονιαζίδη, σιμετιδίνη, ορισμένοι SSRIs, ερυθρομυκίνη, κ.α). Η καρβαμαζεπίνη επάγει και το δικό της μεταβολισμό(26,50).

Βαλπροϊκό: Επειδή το βαλπροϊκό δεσμεύεται σε μεγάλο ποσοστό με πρωτεΐνες, ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις μπορεί να συμβαίνουν κατά τη συγχρόνησή του με παράγοντες υψηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης (π.χ. ασπιρίνη). Δεν επάγει τα ισοένζυμα του CYP450. Μπορεί, μέσω άλλου μηχανισμού, να αναστέλλει τις μεταβολικές διεργασίες φάσης I (οξειδωση) και αυτές της φάσης II (σύζευξη) συγχρορηγούμενων φαρμάκων(50,51).

Γκαμπαπεντίνη: Η γκαμπαπεντίνη αποβάλλεται μόνο από τους νεφρούς. Δεν επάγει τα ισοένζυμα CYP450. Είναι χρήσιμη για ασθενείς που παίρνουν άλλα φάρμακα και για ηλικιωμένους(50,52).

Αντιψυχωσικά

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα μπορεί να επηρεάζουν τις δράσεις άλλων φαρμάκων με σημαντικές, μερικές φορές, κλινικές συνέπειες. Για παράδειγμα, μπορεί να ενισχύουν τη δράση κατασταλτικών και αναλγητικών παραγόντων που χορηγούνται για ιατρικούς σκοπούς, καθώς επίσης του αλκοόλ, υπνωτικών, αντιϊσταμινικών και αντιπυρετικών φαρμάκων. Η χλωροπρομαζίνη ενισχύει τα κατασταλτικά αποτελέσματα της μορφίνης, πιθανόν και την αναλγητική της δράση. Επιπρόσθετα, αυξάνει την αναπνευστική καταστολή που προκαλείται από τη μεπεριδίνη και ενδέχεται να έχει παρόμοια αποτελέσματα εάν συγχρορηγείται με άλλα οπιοειδή. Οι συνδυασμοί αυτοί πρέπει να αποφεύγονται(2,40,48).

Άλλες αλληλεπιδράσεις των αντιψυχωσικών μπορεί να συμβαίνουν όταν συγχρορηγούνται με φάρμακα για το καρδιαγγειακό. Η χλωροπρομαζίνη και ορισμένα άλλα αντιψυχωσικά φάρμακα μπορεί να αποκλείουν τα αντιυπερτασικά αποτελέσματα της γουανεθιδίνης, πιθανόν με τον αποκλεισμό της πρόσληψής της στους αδρενεργικούς νευρώνες. Τα χαμηλής ισχύος κλασικά αντιψυχωσικά, (ορισμένες φαινοθειαζίνες) και τα νεότερα κλοζαπίνη, ρισπεριδόνη, κουετιαπίνη, υποβοηθούν στην εκδήλωση ορθοστατικής υπότασης λόγω αποκλεισμού των α-αδρενεργικών υποδοχέων. Έτσι, κατά τη συγχρόνησή τους με αντιυπερτασικά φάρ-

μακα μπορεί να προκύψουν απρόβλεπτες αλληλεπιδράσεις(2,40,48). Η θειοριδαζίνη, η πιμοζίδη, η αλοπεριδόλη (κυρίως χορηγούμενη IV), η κλοζαπίνη, η ζιπρασιδόνη, μπορεί να προκαλούν παράταση του QTc διαστήματος και σε συγχρόνηση με αντιαρρυθμικά φάρμακα (αμιοδαρόνη, δισοπυραμίδη, σοταλόλη, κινιδίνη κ.α.) να αυξάνουν τον κίνδυνο έκλυσης επικίνδυνης για τη ζωή πολύμορφης κοιλιακής ταχυαρρυθμίας (torsade de pointe)(53,54,55,56). Η αντιμουσκαρινική δράση της θειοριδαζίνης και της κλοζαπίνης μπορεί να ενισχύει τα αντιχολινεργικά αποτελέσματα άλλων αντιχολινεργικών παραγόντων, όπως τα αντιπαρκινσονικά φάρμακα και να εκδηλωθούν συμπτώματα αντιχολινεργικού συνδρόμου(48).

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα μεταβολίζονται, κυρίως από ισοένζυμα του συστήματος P450. Πρόσφατες αναφορές εμπλέκουν και το ενζυμικό σύστημα των UDPG-τρανσφερασών στο μεταβολισμό ορισμένων αντιψυχωσικών. Η συγχρόνησή τους με φάρμακα που μεταβολίζονται από τα ίδια ισοένζυμα ή άλλα φάρμακα που αναστέλουν ή επάγουν τη λειτουργία αυτών των ισοενζύμων, συνεπάγεται μεταβολές των συγκεντρώσεών τους με κλινικές συνέπειες όπως ελάττωση της αποτελεσματικότητάς τους ή εμφάνιση εξωπυραμιδικών παρενεργειών. Για παράδειγμα, η συγχρόνηση κλοζαπίνης με ριφαμπικίνη αποδυνάμωσε το θεραπευτικό αποτέλεσμα της κλοζαπίνης ενώ η συγχρόνηση κλοζαπίνης με ερυθρομυκίνη προκάλεσε τοξική δράση της κλοζαπίνης(21,57).

Εν κατακλείδι, η πλειονότητα των προκαλούμενων αλληλεπιδράσεων κατά τη συγχρόνηση ψυχοφαρμάκων με άλλα φάρμακα δεν αποτελεί αντένδειξη. Εξάλλου η προσθήκη φαρμάκων, που αναστέλλουν τη λειτουργία των ηπατικών ισοενζύμων έχει εφαρμοστεί για οικονομικούς λόγους σε θεραπείες με φάρμακα υψηλού κόστους. Παρά ταύτα, απαιτείται στενή και συστηματική παρακολούθηση (monitoring), χορήγηση χαμηλών δόσεων, βραδεία και προοδευτική αύξηση της δόσης ή αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος. Σκόπιμος είναι ο προσδιορισμός βιολογικών παραμέτρων ως δεικτών πρόβλεψης (π.χ. επίπεδα ορού, παρακολούθηση PT ή INR). Ασφαλώς, θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχρόνηση ψυχοφαρμάκων με φάρμακα που ενδέχεται να οδηγούν σε μείζονος σοβαρότητας αλληλεπιδράσεις όπως η συγχρόνηση αντικαταθλιπτικών με αντιαρρυθμικά, η συγχρόνηση TCAs με συμπαθομιμητικά, κινιδίνη ή γουανεθιδίνη και με per os αντιπηκτικά, η συγχρόνηση MAOIs με συμπαθομιμητικά ή με μεπεριδίνη, και αλάτων Li+ με θειαζίδες.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Preskorn HS. Drug-drug interactions: proof of relevance (part I). *J Psychiatr Pract* 2005; 11(2):116-142.
2. Strain JJ, Caliendo G, Alexis JD, et al. Part II. Cardiac drug and psychotropic drug interactions: significance and recommendations. *Gen Hosp Psychiatry* 1999; 21:408-429.
3. Blower P, de Wit R, Goodin S, et al. Drug-drug interactions in Oncology: Why are they important and can they be minimized? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2005; 55:117-142.
4. Hartshorn EA, Tatro DS. Principles of drug interactions. In: "Drug Interaction Facts". Tatro DS (ed), Facts and Comparisons. St. Lewis, 2004, XII-XXXI.
5. Lader M and Herrington R. Pharmacokinetics. In: "Biological Treatments in Psychiatry". Lader M and Herrington R (eds). Oxford Press, Oxford 1990, pp. 108-128.
6. Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(suppl.11):12-25.
7. Ketter TA, Flochart DA, Post RM, et al. The emerging role of cytochrome P4503A in psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15:387-398.
8. Greenblatt DJ, Von Moltke LL, Harmatz JS, et al. Drug interactions with newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl.15): 19-27.
9. Spina E, Scordo MG, D' Arrigo C. Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. *Fundam Clin Pharmacol* 2003, 17 (5): 517-538
10. Trenton A, Currier G, Zwemer F. Fatalities associated with therapeutic use and overdose of atypical antipsychotics. *CNS Drugs* 2003; 17:307-324.
11. Liston HL, Markowitz JS, De Vane CL. Drug glucoronidation in clinical psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:500-515.
12. Von Moltke LL, Greenblatt DJ. Drug transporters in psychopharmacology – Are they important? *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:291-294.
13. Nies AS. Principles of therapeutics. In: Goodman and Gilman's "The pharmacological basis of therapeutics" (10th edition). Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (eds), New York: McGraw-Hill 2001, p. 45-66.
14. Von Moltke LL, Greenblatt DJ. Drug transporters (revised). *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:1-3.
15. Taylor D, Lader M. Cytochromes and psychotropic drugs interactions. *Br J Psychiatry* 1996; 168:S29-S32.
16. Wilkinson GR. Pharmacokinetics. The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Goodman and Gilman's "The pharmacological basis of therapeutics" (10th edition). Hardman JG, Limbird LE (eds). New York: McGraw-Hill, 2001, pp. 3-29.
17. Grasmader K, Verwohlt PL, Rietschel M, et al. Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19, and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60(5):329-336.

18. Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatrica Scand* 2001; 104:173-192.
19. Tatro DS. Cytochrome 450 enzyme drug interactions. *Drug Newsletter* 1995; 14:59-60.
20. Lu ML, Lane HY, Chen KP, et al. Fluvoxamine reduces clozapine dosage needed in refractory schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(8):594-599.
21. Cohen LG, Chesley S, Eugenio L, et al. Erythromycin-induced clozapine toxic reaction. *Arch Intern Med* 1996; 156:675-677.
22. Desta Z, Kerbusch T, Flockhart DA. Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pimozide in healthy poor and extensive metabolizers of cytochrome P4502D6 (CYP2D6). *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65(1):10-20.
23. Yasui N, Kondo T, Otani K, et al. Effects of itraconazole on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and its reduced metabolite in schizophrenic patients: in vivo evidence of the involvement of CYP3A4 for haloperidol metabolism. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19(2):149-154.
24. Greenblatt DJ, Von Moltke, Harmatz JS, et al. Alprazolam-ritonavir interaction: implications for product labeling. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67(4):335-341.
25. Limke KK, Shelton AR, Elliott ES. Fluvoxamine interaction with warfarin. *Ann Pharmacother* 2002; 36(12):1890-1892.
26. Kerr BM, Thummel KE, Wurden CS, et al. Human liver carbamazepine metabolism: role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10- and 11-epoxide formation. *Biochem Pharmacol* 1994; 47:1696-1979.
27. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, et al. Acute heart transplant rejection due to St. John's Wort. *The Lancet* 2000; 355:548-549.
28. Chapman A, Keane PE, Meldrum BS, et al. Mechanism of anticonvulsant action of valproate. *Prog Neurobiol* 1982; 19:315-359.
29. Someya T, Shibasaki M, Noguchi T, et al. Haloperidol metabolism in psychiatric patients: importance of glucuronidation and carbonyl reduction. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12:169-174.
30. Kassahun K, Mattiuz E, Nyhart E Jr, et al. Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans. *Drug Metab Dispos* 1997; 25:81-93.
31. Green MD, Bishop WP, Tephly TR. Expressed human UGT1,4 protein catalyzes the formation of quaternary ammonium-linked glucuronides. *Drug Metab Dispos* 1995; 23:299-302.
32. Green MD, King CD, Mojarrabi B, et al. Glucuronidation of amines and other xenobiotics catalyzed by expressed human UDP-glucuronosyltransferase 1A3. *Drug Metab Dispos* 1998; 26:507-512.
33. Luo H, Hawes EM, McKay G, et al. N-glucuronidation of aliphatic tertiary amines in human: antidepressant versus antipsychotic drugs. *Xenobiotica* 1995; 25:291-301.
34. Watkins PB. The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. *Adv Drug Deliv Rev* 1997; 27:161-170.
35. Schinkel AH, Wagenaar E, Mol CAAM, et al. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest* 1996; 97:2517-2524.
36. Sadeque AJ, Wandel C, He H, et al. Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68:231-237.
37. Eisendrath SJ, Sweeney MA. Toxic neuropsychiatric effects of digoxin at therapeutic serum levels. *Am J Psychiatry* 1987; 144:506-507.
38. Charney DS, Mihic SJ, Harris RA. Hypnotics and sedatives. In: Goodman and Gilman's "The pharmacological basis of therapeutics" (10th edition). Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (eds), 2001, pp. 399-427.
39. Dresser GK, Spence JD, Baily DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38:41-57.
40. Strain JJ, Caliendo G, Himelein C, et al. Part II: Drug-psychotropic drug interactions and end organ dysfunction: clinical management, recommendations, selected bibliography and updating strategies. *Gen Hosp Psychiatry* 1996; 18:294-375.
41. Potter WZ, Manzi HK, Rudorfer MV. Tricyclics and tetracyclics antidepressants. In: "Essentials of clinical psychopharmacology". Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds), 1st edition 2001 pp. 5-26.
42. Preskorn SH, Alderman J, Chung M, et al. Pharmacokinetics of desimipramine coadministered with sertraline or fluoxetine. *J Clin psychopharmacol* 1994; 14:90-98.
43. Bertelsen KM, Venkatarakrishnan, von Moltke LL et al. Apparent mechanism-based inhibition of human CYP2D6 in vitro by paroxetine. Comparison with fluoxetine and quinidine. *Drug Metabolism and Disposition* 2003; 31:289-293.
44. Hara Y, Nakajima M, Miyamoto K-I, et al. Inhibitory effects of psychotropic drugs on melixetine in human liver microsomes: prediction of in vivo drug interactions. *Xenobiotica* 2005; 35:549-560.
45. Mason PJ, Morris VA, Balczak TJ. Serotonin syndrome: presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine* 2000; 79(4): 201-209.
46. Boyer EW, Shannon M. The serotonin-syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1112-1120.
47. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Depression and anxiety disorders. In: Goodman and Gilman's "The pharmacological basis of therapeutics" (10th edition). Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (eds), 2001, pp. 447-483.
48. Baldessarini RJ, Tarazi FI. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Goodman and Gilman's "The pharmacological basis of therapeutics" (10th edition). Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (eds), 2001, pp. 485-520.
49. Siegel AJ, Baldessarini RJ, Klepser MB, et al. Primary and drug-induced disorders of water homeostasis in psychiatric patients: principles of diagnosis and man-

- agement. *Harv Rev Psychiatry* 1998; 6:190-200.
50. Neels HM, Sierens AC, Naelaerts, K et al. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42(11):1228-1255.
 51. Wong SL, Cavanaugh J, Shi H, et al. Effects of divalproex sodium on amitriptyline and nortriptyline pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60:48-53.
 52. Dichter MA, Brodie MJ. Drug therapy – New antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334:1583-1590.
 53. Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, et al. the QT interval. *Progress in cardiovascular diseases* 2001, 43;5 (suppl. 1):1-45.
 54. Kelly HQ, Fay JE, Laverty FG. Thioridazine hydrochloride (Mellaril): its effect on the electrocardiogram and a report on two fatalities with electrographic abnormalities. *Can Med Assoc J* 1963; 89:546-554.
 55. Reilly JG, Ayis SA, Jones SJ, et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000 ; 355 : 1048-1052.
 56. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, et al. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2002;180: 515-522.
 57. Joos AAB, Frank UG, Kaschka WP. Pharmacokinetic interaction of clozapine and rifampicin in a forensic patient with an atypical mycobacterial infection. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:83-85.

Δερματικές εκδηλώσεις στο σακχαρώδη διαβήτη (Σ.Δ.)

Κ.Β. Νούτσος

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί πολύ σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε όλο τον κόσμο. Αυστηρός έλεγχος των επιπέδων σακχάρου του αίματος ελαττώνει σημαντικά την αμφιβληστροειδοπάθεια, τη νευροπάθεια, τη νεφροπάθεια, τη στεφανιαία νόσο και έχει επίσης ευεργετική επίδραση στις δερματοπάθειες τις σχετιζόμενες με το Σ.Δ. (1,2)

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με Σ.Δ. εμφανίζουν δερματικές εκδηλώσεις. Αν και οι μηχανισμοί προκλήσεως των σχετιζομένων με το Σ.Δ. δερματοπαθειών είναι άγνωστοι, φαίνεται ότι η παθογένεση σχετίζεται με την υπεργλυκαιμία και τη σχετική ή πλήρη ανεπάρκεια ινσουλίνης άμεσα ή μέσω βλάβης των αγγείων και του νευρικού και ανοσολογικού συστήματος. Η υπεργλυκαιμία προκαλεί μη ενζυματική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών και του κολλαγόνου και σχηματισμό μη διασπώμενων τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης. Τα προϊόντα αυτά είναι υπεύθυνα για την ελάττωση της διαλυτότητας στα οξέα καθώς και την ελάττωση της ενζυματικής πέψης του κολλαγόνου του δέρματος. Η πάχυνση του δέρματος και η περιορισμένη κινητικότητα των αρθρώσεων στους διαβητικούς οφείλονται στη συσσώρευση τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης. (2,3)

Μελέτες έδειξαν ότι η ποσότητα των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης στο δέρμα συσχετίζεται με την αμφιβληστροειδοπάθεια, τη νεφροπάθεια και τις άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές του Σ.Δ. Η μακρο- και μικρο- αγγειοπάθεια συμβάλλουν σημαντικά στη δημιουργία δερματικών επιπλοκών στον Σ.Δ. Μικροαγγειακές διαταραχές περιλαμβάνουν την αύξηση της διαβατότητας του τοιχώματος των αγγείων, την μειωμένη απάντηση των αγγείων στη συμπαθητική νεύρωση, καθώς και τη μειωμένη απάντηση στο stress από υποξαιμία και θερμικά ερεθίσματα. Από κοινού με την αρτηριοσκλήρυνση των μεγάλων αγγείων η μικροαγγειοπάθεια συμβάλλει στη δημιουργία των διαβητικών ελκών. (2,3)

Η απώλεια της αισθητικής νευρώσεως του δέρματος στο Σ.Δ. καθιστά επιρρεπείς τους ασθενείς αυτούς σε τραυματισμούς, λοιμώξεις, ελκώσεις των κάτω άκρων, οι οποίες δύσκολα επουλώνονται και μερικές φορές καθιστούν αναγκαίο τον ακρωτηριασμό του άκρου. Η υπεργλυκαιμία και η κετοσοξέωση ελαττώνουν τη χημειοταξία, την ικανότητα φαγοκυτταρώσεως και τη βακτηριοκτόνο ικανότητα των λευκών αιμοσφαιρίων. Παρά την ανοσολογική δυσλειτουργία σε κυτταρικό επίπεδο, σχετικές μελέτες δεν έδειξαν αυξημένο επιπολασμό δερματικών λοιμώξεων σε ασθενείς με καλά ελεγχόμενο Σ.Δ. Σε διαβητικούς με μη καλά ελεγχόμενο Σ.Δ. παρατηρούνται στρεπτοκοκκικές πυοδερματίτιδες, καντινιϊάσεις και πολύ σοβαρά και απειλητικά για τη ζωή νοσήματα όπως η μουκορμυκητίαση και η νεκρωτική περιτονίτιδα (necrotizing fasciitis). (2,3,14,17,24)

Στο Σ.Δ. υπάρχει διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων. Ο μεταβολισμός των πλουσίων σε τριγλυκερίδια κυλομικρών και των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών γίνεται με τη λιποπρωτεϊνική λιπάση, η δραστηριότητα της οποίας εξαρτάται άμεσα από την ινσουλίνη. Στους διαβητικούς ασθενείς με ανεπάρκεια ινσουλίνης η διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων προκαλεί μαζική υπερτριγλυκεριδαίμια, εκδηλούμενη με εξανθηματικά ξανθώματα. (2,3)

Δερματικές εκδηλώσεις προκύπτουν επίσης από την υπερινσουλιναιμία στον Σ.Δ. τύπου 2. Η περίσσεια ινσουλίνης συνδέεται και ενεργοποιεί τους υποδοχείς του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντος-1 (insulin-like growth factor 1-IGF-1), προκαλώντας παθολογική υπερπλασία της επιδερμίδος και εμφάνιση της μελανίζουσας ακάνθωσης. (3,5,25)

Δερματικά συμπτώματα οφειλόμενα σε ανωμαλίες των αγγείων σε διαβητικούς ασθενείς

Διαβητική μικροαγγειοπάθεια. Και τα μικρά και τα μεγάλα αγγεία προσβάλλονται στο Σ.Δ. Στη διαβητική μικροαγγειοπάθεια υπάρχει υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων και εναπόθεση ουσιών με PAS-θετική χρώση στη βασική μεμβράνη των αρτηριολίων, τριχοειδών και φλεβιδίων με επακόλουθη μείω-

ση του αυλού. Η πάχυνση της βασικής μεμβράνης είναι χαρακτηριστικό εύρημα σε διαβητικούς και προδιαβητικούς ασθενείς, χωρίς όμως να είναι παθογνωμονική της νόσου. (2,3)

Η διαβητική μικροαγγειοπάθεια προηγείται των εμφανών ανωμαλιών της νόσου και οι αγγειακές αλλοιώσεις αποτελούν την αρχική εκδήλωση της νόσου. Η μικροαγγειοπάθεια είναι υπεύθυνη για την αμφιβληστροειδοπάθεια, τη νεφροπάθεια, νευροπάθεια και τη διαβητική δερματοπάθεια. (2,3)

Ερύθημα υπό μορφήν ερυσιπέλατος (Erysipelus like erythema)

Σαφώς αφοριζόμενες, εξέρυθρες περιοχές στις κνήμες και τους άκρους πόδες σε ηλικιωμένους διαβητικούς με Σ.Δ. διάρκειας μεγαλύτερης των 5 ετών. Συχνά συνυπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια και βλάβη υποκειμένων οστών λόγω μικροαγγειοπάθειας. (2)

Υγρά γάγγραινα του άκρου ποδός (Wet gangrene of the foot)

Αποτελεί όψιμη εκδήλωση διαβητικής μικροαγγειοπάθειας. Τα μη διαβητικά άτομα με αθηροσκλήρυνση και ανεπάρκεια των μεγάλων αγγείων εμφανίζουν ξηρά γάγγραινα. (2,7)

Διαβητική δερματοπάθεια (Diabetic dermopathy, diabetic shin spots)

Είναι η πιο συχνή δερματοπάθεια, η οποία σχετίζεται με το Σ.Δ. Οι βλάβες είναι ασυμπτωματικές, εντοπίζονται κυρίως στην πρόσθια επιφάνεια των κνημών και σπανιότερα στα αντιβράχια, μηρούς και περιοχές με οστικές προεξοχές. Περίπου το 50% των ασθενών με Σ.Δ. και πιο συχνά οι άνδρες έχουν τέτοιες βλάβες. Η αρχική βλάβη είναι ωσειδής βλατίδα με μουντό ερυθρό χρώμα, διαμέτρου 0.5-1 cm. Βαθμιαία υποχωρεί αφήνοντας μικρή αχρωμική, ατροφική ουλή. Πρόσφατες έρευνες έδειξαν συσχέτιση των βλαβών αυτών με άλλες επιπλοκές του Σ.Δ., όπως αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, νευροπάθεια. (2,3,14,28)

Διαβητική ερύθρωση (Diabetic rubeosis)

Χαρακτηριστική ρόδινη απόχρωση του προσώπου και σπανιότερα των άκρων χειρών και ποδών παρατηρείται σε διαβητικούς πάσχοντες από Σ.Δ. επί πολλά χρόνια. Η ερύθρωση αυτή του προσώπου αποδίδεται στην ελάττωση του αγγειακού τόνου και

τη διαβητική μικροαγγειοπάθεια. Η ερύθρωση έχει κάποια διαγνωστική σημασία, ιδιαίτερα σε άτομα με ξανθό χρώμα προσώπου. (2)

Νόσος των μεγάλων αγγείων

Η αθηροσκλήρυνση είναι η δεύτερη μορφή αγγειακής νόσου, η οποία σχετίζεται με το Σ.Δ. Ο ασθενής εμφανίζει διαλείπουσα χωλότητα με ωχρό και ψυχρό δέρμα στα περιφερικά τμήματα των άκρων. Η δοκιμασία στην όρθια στάση δείχνει καθυστέρηση στην πλήρωση με αίμα των φλεβών. Συχνά κλινικά επακόλουθα είναι: έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλική θρόμβωση, νεφροσκλήρυνση, ισχαιμικές γαγγραινώδεις βλάβες στις κνήμες και τους άκρους πόδες. Η μικροαγγειοπάθεια συνήθως συνυπάρχει με την προσβολή των μεγάλων αγγείων. (2,3)

Διαβητική νευροπάθεια

Ηλικιωμένοι ασθενείς με ύπουλη έναρξη του Σ.Δ. έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν διαβητική νευροπάθεια. Συνήθως υπάρχει συμμετρική πολυνευροπάθεια των άκρων με προσβολή των κινητικών και αισθητικών νευρικών ινών. Η κινητική νευροπάθεια του άκρου ποδός χαρακτηρίζεται από ραχιαία υπεξάρθρωση των δακτύλων, περιφερική μετατόπιση του λιπώδους στρώματος του πέλματος, συμπίεση των κεφαλών των μεταταρσίων, σφυροδακτυλία (hammer toes), και κοιλοποδία (Pes Cavus). Κατάλληλη φροντίδα των ποδιών είναι απαραίτητη για την πρόληψη διαιτιτραινόντων ελκών (mal perforans). Ανώδυνο βραδέως επεκτεινόμενο κατά βάθος έλκος στο πέλμα και σε άλλες περιοχές πίεσεως είναι ενδεικτικό διαβητικής νευροπάθειας. Το έλκος είναι κυκλικό με σαφώς αφοριζόμενα χείλη, εντοπιζόμενο στο μέσον μιας τυλώσεως. Αρχική υποεπιδερμική αιμορραγική πομφόλυγα προκαλεί υπερχρώση στο πέριξ δέρμα. Η απώλεια της αισθητικότητας στη θερμότητα και τον πόνο και η απουσία του αχιλλείου αντανακλαστικού (πρώιμο σημείο διαβητικής νευροπάθειας) είναι ενδεικτικά της νευροπαθητικής αιτιολογίας. (2,3,14,28)

Αισθητικές διαταραχές των κάτω άκρων περιλαμβάνουν αιμωδία, αίσθημα μυρμηκιάσεων, καυσαλγία. Η καυσαλγία και τα υπερκινητικά πόδια είναι συχνά συμπτώματα, τα οποία επιτείνονται τη νύχτα, κατά την κατάκλιση του ασθενούς. Η αυτόνομη νευροπάθεια δυνατόν να προκαλέσει ελάττωση ή απουσία εφίδρωσεως των κάτω άκρων με αντισταθμιστική εφίδρωση σε άλλες περιοχές του δέρματος. Βλάβη των αυτόνομων νευρικών ινών του δέρματος σε από μακρού χρονολογούμενο Σ.Δ. εκδηλώνεται με οίδημα,

ερύθημα και ατροφία. Το διαβητικό πόδι είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας και απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Η περιφερική νευροπάθεια προκαλεί έλκη, απώλεια του αχιλλείου αντανακλαστικού και της εν τω βάθει αισθητικότητας. Το άκρο πόδι παρουσιάζει επίταση της πελματιαίας καμάρας και σφυροδακτυλία (hammer toes), διαβροχή των μεσοδακτυλικών πτυχών και βακτηριδιακές και μυκητιασικές λοιμώξεις. Η διαβητική αγγειοπάθεια προκαλεί έλκωση, η οποία δυνατόν να επιπλακεί με νέκρωση, γάγγραινα και οστεομυελίτιδα. (2,3)

Λοιμώξεις στο σακχαρώδη διαβήτη (Σ.Δ.)

Μερικές λοιμώξεις του δέρματος εμφανίζονται πιο συχνά, με βαρεία κλινική εικόνα και μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών στους ασθενείς με Σ.Δ. Αν και μερικές μελέτες δε δείχνουν διαταραχές σε κυτταρικό επίπεδο, άλλες ερευνητικές εργασίες δείχνουν διαταραχή της χημειοταξίας, της ικανότητας για φαγοκυττάρωση των λευκοκυττάρων και διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας στους πάσχοντες από Σ.Δ. και ιδιαίτερα όταν υπάρχει υπεργλυκαιμία και διαβητική οξέωση. (2,3)

Λοιμώξεις του δέρματος, οφειλόμενες σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο και στρεπτοκόκκους ομάδων Α και Β είναι συχνές στους διαβητικούς ασθενείς. Σε εποχές κατά τις οποίες δεν υπήρχαν ινσουλίνη και αντιβιοτικά οι διαβητικοί ασθενείς παρουσίαζαν συχνές δερματικές λοιμώξεις, όπως δοθιήνες, ψευδάνθρακες, κριθή, κυτταρίτιδα, επιμολύνσεις ελκώσεων των άκρων ποδών, και των ελκών εκ κατακλίσεως. (2,3)

Κακοήθης εξωτερική ωτίτις

Οφείλεται στη *Pseudomonas aeruginosa*. Είναι σπάνια, απειλητική για τη ζωή λοίμωξη του έξω ακουστικού πόρου. Εκδηλούται με πυώδεις εκκρίσεις, κυτταρίτιδα, ετερόπλευρο οίδημα προσώπου, απώλεια ακοής, οστεΐτιδα, βλάβη κρανιακών νεύρων, μηνιγγίτιδα. Το ποσοστό θνησιμότητας είναι υψηλό 20-40%, παρά την κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή. Συχνά αναφέρεται πλύση με νερό της βρύσης του έξω ακουστικού πόρου πριν την εμφάνιση της ωτίτιδος αυτής. Το 70-94% των ασθενών με κακοήθη εξωτερική ωτίτιδα έχουν υποκείμενο Σ.Δ. (2,3)

Νεκρωτική Περιτονίτις (Ν.Π.) (Necrotizing fasciitis)

Το 10-60% των περιπτώσεων Ν.Π. παρατηρούνται σε ασθενείς με Σ.Δ. Η Ν.Π. είναι απειλητική για

τη ζωή βακτηριδιακή λοίμωξη των μαλακών ιστών, η οποία εξαπλούται κατά μήκος των περιτονιών. Πιο συχνά προσβάλλονται το περίνεο, ο κορμός, η κοιλιακή χώρα, τα άνω άκρα. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από ερύθημα, οίδημα, σκληρία, νέκρωση, σχηματισμό πομφολύγων, έντονο πόνο, τοξικότητα. Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι πολυμικροβιακής αιτιολογίας και οφείλονται σε gram-αρνητικούς βακίλλους, όπως *Escherichia Coli* και αναερόβια (*Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*). Μόνο 10% των περιπτώσεων είναι μικροβιακής αιτιολογίας και οφείλονται σε είδη στρεπτοκόκκων. Η θεραπεία περιλαμβάνει χειρουργικό καθαρισμό και κατάλληλα αντιβιοτικά. Η θνησιμότητα είναι υψηλή 40%. (2,3,14,17)

Καντιντιασικές λοιμώξεις

Είναι πιο συχνές στους διαβητικούς ασθενείς και ιδιαίτερα σε εκείνους με μη καλό έλεγχο του σακχάρου του αίματος. Εκδηλούνται με παράτριμμα μασχαλών, βουβωνικών πτυχών, μεσοδακτυλικών πτυχών, αιδοιοκολπίτιδα, βαλανοποσθίτιδα, παρονυχία, ονυχομυκητίαση, γλωσσίτιδα, γωνιακή χειλίτιδα. Εκτός από τη συμπτωματική αιδοιοκολπίτιδα το ποσοστό ασυμπτωματικών φορέων *Candida* στον κόλπο είναι υψηλότερο στις πάσχουσες από Σ.Δ. Γυναίκες μετά την εμμηνοπαύση με υποτροπιάζουσα αιδοιοκολπίτιδα θα πρέπει να ελέγχονται για Σ.Δ. Θεραπεία: τοπική και από του στόματος αντιμυκητιασική αγωγή. Οι ασθενείς με καντιντιασική παρονυχία θα πρέπει να διατηρούν στεγνά τα χέρια τους. (2,3,14)

Δερματοφυτίες. Δεν είναι πιο συχνές στους διαβητικούς. Μερικές μελέτες δείχνουν αυξημένο επιπολασμό ονυχομυκητιάσεων σε ασθενείς με Σ.Δ. Στους διαβητικούς ασθενείς με δερματοφυτίες ποδών απαιτείται επιθετική αντιμυκητιασική αγωγή, επειδή αποτελούν πιθανή πύλη εισόδου βακτηριακών λοιμώξεων. (2,3,14)

Ρινοεγκεφαλική μουκορμυκητίαση (Rhino-cerebral mucormycosis)

Οφείλεται στους ζυγομύκητες *Mucor* και *Rhizopus*. Προκαλεί κεφαλαλγία, πυρετό, λήθαργο, συμφόρηση ρινός, πόνο και οίδημα προσώπου και οφθαλμών και ακολούθως οφθαλμοπληγία, νέκρωση υπερώας και δέρματος ρινός. Το 75-80% των περιπτώσεων παρατηρούνται σε ασθενείς με Σ.Δ. και διαβητική κετοοξέωση. Η κετοοξέωση ελαττώνει τη φυσιολογική ανασταλτική ικανότητα του ορού έναντι του *Rhizopus*. Θεραπεία εκλογής: *Amphotericin B* και χειρουργικός καθαρισμός. Ποσοστό θνησιμότητας 15-34%. Οι ζυγομύκητες επιπλέκουν επίσης ελκώσεις του δέρ-

ματος των κνημών και χειρών σε ασθενείς με Σ.Δ. (2,3,17,24)

ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ (Σ.Δ.), ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ, ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ, ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ Η ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Μελανίζουσα Ακάνθωση (Acanthosis Nigricans)

Χαρακτηρίζεται από θηλωματώδεις παχειές πλάκες, καστανού χρώματος στις καμπτικές περιοχές μασχαλών, βουβωνικές πτυχές, πτυχώσεις κοιλιακής χώρας, πλάγια και οπίσθια επιφάνεια λαιμού. Το προσβεβλημένο δέρμα έχει βελούδινη, βρώμικη υφή (Velvety, dirty texture). Σπάνια προσβάλλονται οι βλεννογόνοι στόματος, οισοφάγου, φάρυγγος, λάρυγγος, επιπεφυκότες, βλεννογόνοι γεννητικών οργάνων και πρωκτού. Γενικά, ο αυχένιας είναι η πιο συχνά και σοβαρότερα προσβαλλόμενη περιοχή. Αν και παλαιότερες έρευνες συσχετίζουν την Μ.Α. με κακοήθη νοσήματα, νεότερες μελέτες δείχνουν ότι η Μ.Α. είναι σχετικά συχνή στο γενικό πληθυσμό και πιο συχνά συσχετίζεται με την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναιμία. (2,3,4,5,25,27)

Η Μ.Α. δυνατόν να θεωρηθεί προγνωστικός δείκτης εμφάνισης Σ.Δ. τύπου 2. Σε μερικά άτομα υπάρχει γενετική προδιάθεση ή αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στην υπερινσουλιναιμία. Πιστεύεται ότι η υπερβολική διέγερση του αυξητικού παράγοντος στο δέρμα προκαλεί παθολογική υπερπλασία των κερατινοκυττάρων και των ινοβλαστών με αποτέλεσμα τη δημιουργία Μ.Α. Σε καταστάσεις με αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία, η περίσσεια ινσουλίνης συνδέεται με τους υποδοχείς του παράγοντος IGF-1 (insulin-like growth factor-1) στα κερατινοκύτταρα και τους ινοβλάστες. Μελέτες έδειξαν ότι αυξημένες συγκεντρώσεις ινσουλίνης διεγείρουν τη σύνθεση DNA και τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών μέσω των υποδοχέων του IGF-1. Σε Μ.Α. σχετιζόμενη με κακοήθεια ο παράγων transforming growth factor (TGF)-α, εκλύμενος από τα κύτταρα του όγκου, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων μέσω των υποδοχέων του αυξητικού παράγοντος της επιδερμίδος. Εκτός από την υπερινσουλιναιμία, Μ.Α. παρατηρείται σε γυναίκες με αύξηση ανδρογόνων και κλινικά σημεία αρρενοποίησης, καθώς και μετά χορήγηση ορισμένων φαρμάκων όπως κορτικοειδών, νικοτινικού οξέος, οιστρογόνων. (2,3,4)

Η θεραπεία της Μ.Α. συνήθως είναι αναποτελεσματική. Υποχώρηση της Μ.Α. παρατηρείται σε παχύσαρκα άτομα μετά σημαντική απώλεια βάρους

καθώς και μετά διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου. Αν και ιστορικά δεδομένα δίδουν έμφαση στη συσχέτιση Μ.Α. και κακοήθους νεοπλασίας, η συσχέτιση αυτή είναι σπάνια και δε δικαιολογεί εργαστηριακές εξετάσεις παρά μόνο ένα λεπτομερές ιστορικό και καλή φυσική εξέταση. Σε μια 10-ετή μελέτη σε 12.000 ασθενείς με καρκίνο μόνο δύο (2) παρουσίασαν Μ.Α. Το πιο σημαντικό είναι ότι η Μ.Α. αποτελεί δείκτη υπερινσουλιναιμίας, γνωστό παράγοντα κινδύνου για Σ.Δ. τύπου 2 και πιθανή στεφανιαία νόσο. (2,3,4,27)

Διάφορες δερματοπάθειες σχετιζόμενες με τον Σ.Δ.

Λιποειδική Νεκροβίωση (Λ.Ν.) (Necrobiosis Lipoidica)

Περιγράφηκε ως λιποειδική νεκροβίωση των διαβητικών, επειδή αρχικά παρατηρήθηκε σε πάσχοντες από Σ.Δ. Επειδή η δερματοπάθεια αυτή συσχετίζεται συχνά, αλλά όχι πάντοτε με τον Σ.Δ., σήμερα χρησιμοποιείται ο όρος λιποειδική νεκροβίωση. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από μια ή μερικές πλάκες κίτρινης χροιάς, εντοπιζόμενες συνήθως στην πρόσθια επιφάνεια των κνημών. Οι βλάβες έχουν ιώδη απόχρωση στην περιφέρεια, η οποία δυνατόν να είναι επηρμένη και σκληρή στη σύσταση. Αρχικά η Λ.Ν. εμφανίζει βλατίδες και οζίδια, τα οποία είναι όμοια με εκείνα της σαρκοειδωσης και του δακτυλιοειδούς κοκκιώματος. Βαθμιαία οι βλάβες επιπεδούνται και η κεντρική περιοχή γίνεται στιλπνή, ατροφική και εμφανίζει ευρυαγγείες. Εκτός από τις κνήμες άλλες θέσεις εκλεκτικής εντόπισης είναι οι ποδοκνημικές αρθρώσεις, γαστροκνημία, μηροί, άκροι πόδες και σπανιότερα τα άνω άκρα και ο κορμός, όπου οι βλάβες είναι περισσότερο οζώδεις. Οι βλάβες είναι ασυμπτωματικές και παρουσιάζουν αναισθησία. Η Λ.Ν. είναι πιο συχνή στις γυναίκες και συνήθως αρχίζει στην ηλικία 30 ετών. Η πορεία της Λ.Ν. είναι βραδεία με αυτόματη ύφεση σε ποσοστό μικρότερο του 20%. Με την πάροδο του χρόνου οι βλάβες σταθεροποιούνται και ελαττώνεται η εμφάνιση νέων βλαβών. Έλκωση παρατηρείται στο 13-35% των περιπτώσεων Λ.Ν. Έχουν περιγραφεί λίγες περιπτώσεις ακανθοκυτταρικού καρκινώματος σε χρόνιες ελκωτικές βλάβες Λ.Ν. Ο επιπολασμός Λ.Ν. σε ασθενείς με Σ.Δ. είναι 0.3-3%. Σήμερα η Λ.Ν. θεωρείται έγκυρος δείκτης Σ.Δ., αν και δεν έχουν όλοι οι ασθενείς με Λ.Ν. την πιθανότητα να εμφανίσουν Σ.Δ. Μελέτες έδειξαν ότι ο βαθμός της υπεργλυκαιμίας και ο έλεγχος του Σ.Δ. δεν σχετίζονται με την παρουσία Λ.Ν. (1,2,3,9,13,15,20)

- Θεραπεία:- ισχυρά τοπικά κορτικοειδή
- έγχυση κορτικοειδών στην περιφέρεια των βλαβών
 - Ασπιρίνη, δυπιριδαμόλη

Η θεραπεία εστιάζεται κυρίως στην πρόληψη των ελκώσεων. Μελέτες έδειξαν ότι η κυκλοσπορίνη επιφέρει επούλωση των ελκώσεων. Χειρουργική εξαίρεση της βλάβης μέχρι την περιτονία και τοποθέτηση μοσχεύματος μερικού πάχους παραμένει θεραπεία εσχάτης ανάγκης σε πολύ ανθεκτικές περιπτώσεις ελκώσεως στη Λ.Ν. (1,2,3,20)

Διάσπαρτο δακτυλιοειδές κοκκίωμα (Disseminated granuloma annulare)

Παρατηρείται σπάνια σε διαβητικούς ασθενείς. Δεν υπάρχουν πειστικές ενδείξεις για τη συσχέτιση δακτυλιοειδούς κοκκιώματος και Σ.Δ. (2,3,8,22,23,29)

Πομφολυγώδης δερματοπάθεια των διαβητικών (Diabetic bullae, Bullosis diabetorum)

Χαρακτηρίζεται από απότομη εμφάνιση πομφολύγων στα κάτω άκρα (δάκτυλοι ποδών, άκροι πόδες, πρόσθια επιφάνεια κνημών) και σπανιότερα στα άνω άκρα. Οι πομφόλυγες μεγέθους 3-5 cm είναι ανώδυνες, χωρίς κνησμό και επουλώνονται σε 2-5 εβδομάδες χωρίς να αφήνουν ουλές. Η πομφολυγώδης αυτή δερματοπάθεια δυνατόν να υποτροπιάζει με διαδοχικές εκθύσεις επί πολλά έτη. Δεν συσχετίζεται με άλλα πομφολυγώδη νοσήματα και δεν έχει διαταραχές του μεταβολισμού των πορφυρινών. Δεν υπάρχει ιστορικό τραυματισμού ή λοιμώξεως. Το δέρμα όμως παρουσιάζει ευθραυστότητα. Ιστολογικά οι πομφόλυγες είναι ενδό- και υπο-επιδερμικές, χωρίς ακάνθωση. Ο ανοσοφθορισμός δεν έχει χαρακτηριστικά ευρήματα. (2,3,6,12,31)

Δ.Δ.: Πομφολυγώδες μολυσματικό κηρίο, πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, κοινή πέμφιγα, επίκτητος πομφολυγώδης επιδερμόλυση, όψιμος δερματική πορφυρία, πομφολυγώδες πολύμορφο ερύθημα. Στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να γίνουν ιστολογική εξέταση και άμεσος ανοσοφθορισμός, καλλιέργεια υλικού εκ των πομφολύγων και πορφυρίνες αίματος. (6,21,31)

Η πομφολυγώδης δερματοπάθεια των διαβητικών έχει καλοήγη πορεία και η μόνη σοβαρή επιπλοκή είναι η επιμόλυνση. Μεγάλη σημασία έχει η ακριβής διάγνωση, επειδή μερικά από τα πομφολυγώδη νοσήματα έχουν σημαντική νοσηρότητα και απαιτούν συστηματική θεραπεία με δυναμικώς τοξικά φάρμακα. Απαραίτητη η εκπαίδευση του ασθενούς για την

περιποίηση των βλαβών και η καθυσούχασή του. (6,31)

Κνησμός

Παλαιότερα εθεωρείτο τυπικό σύμπτωμα του Σ.Δ. Η συχνότης γενικευμένου κνησμού στους διαβητικούς ασθενείς δεν είναι γνωστή. Κνησμός της πρωκτογεννητικής περιοχής δυνατόν να οφείλεται σε καντιντίαση ή σε πυοδερματίτιδες από αιμολυτικούς στρεπτοκόκκους. (2,3)

Λεύκη: Η λεύκη εμφανίζεται πιο συχνά σε πάσχοντες από Σ.Δ. Ο επιπολασμός λεύκης σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι 4.5%. (2,3,11)

Ομαλός λειχήν: μελέτες έδειξαν αυξημένη επίπτωση παθολογικών δοκιμασιών ανοχής γλυκόζης σε ασθενείς με ομαλό λειχήνα και ιδιαίτερα ομαλό λειχήνα του στόματος. (2,3,16)

Πάχυνση του δέρματος των ασθενών με Σ.Δ. (Diabetic thick skin)

Διάφορα σύνδρομα σχετίζονται με εντετοπισμένη πάχυνση του δέρματος ασθενών με Σ.Δ. Ο παθογενετικός μηχανισμός περιλαμβάνει βιοχημικές διαταραχές του κολλαγόνου και των βλεννοπολυσακχαριτών με αυξημένη εναπόθεση και μειωμένη αποδόμηση των συστατικών αυτών. (2,3,18)

ΜΕΙΩΣΗ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ (M.-K.A.) ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΟ ΜΟΡΦΗ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑΣ (LIMITED JOINT MOBILITY AND SCLERODERMA-LIKE SYNDROME)

Η μειωμένη κινητικότητα αρθρώσεων στους διαβητικούς παρουσιάζεται με πάχυνση και τέντωμα του δέρματος και του περιαρθρικού συνδετικού ιστού των δακτύλων των χεριών με αποτέλεσμα ανώδυνη απώλεια της κινητικότητας των αρθρώσεων. Αρχικά προσβάλλεται η περιφερική μεσοφαλαγγική άρθρωση του 5^{ου} δακτύλου και προοδευτικά προσβάλλονται όλες οι αρθρώσεις όλων των δακτύλων. Μεγαλύτερες αρθρώσεις, όπως αγκώνες, γόνατα, ποδοκνημικές δυνατόν να προσβληθούν. Ο πραγματικός χώρος της αρθρώσεως δεν μικραίνει και έτσι δεν υπάρχει αληθής αρθροπάθεια. Η πάθηση χαρακτηρίζεται από το σημείο προσευχής (prayer sign). Κατά τη συμπληρωση των παλαμών, οι μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις απομακρύνονται. Το 30-50% των ασθενών με Σ.Δ. Τύπου 1 έχουν περιορισμό της κινητικότητας των αρθρώσεων και μερικοί συγγραφείς πιστεύουν ότι αυτό αποτελεί την πρωιμότερη εμφανή κλινική επιπλοκή του Σ.Δ. στην παιδική και εφηβική ηλικία. Η εκδήλω-

ση αυτή είναι συχνή και στο Σ.Δ. τύπου 2. Η μείωση κινητικότητας των αρθρώσεων σχετίζεται με αυξημένη διάρκεια του διαβήτη και πλημμυρή έλεγχο της γλυκόζης αίματος, καθώς και τη μικροαγγειοπάθεια. Μελέτες έδειξαν ότι εντατική ινσουλινοθεραπεία παρέχει πρόληψη και πιθανώς καλή θεραπεία στη μείωση της κινητικότητας των αρθρώσεων καθώς και στο σύνδρομο υπό μορφή σκληροδερμίας. Η θεραπεία της μειωμένης κινητικότητας των αρθρώσεων είναι δύσκολη και εστιάζεται στον καλό έλεγχο του σακχάρου του αίματος και τη φυσικοθεραπεία για τη διατήρηση της κινητικότητας των αρθρώσεων. (23,24,26)

Σύνδρομο υπό μορφή σκληροδερμίας

Παρουσιάζεται πάχυνση και κηρώδης απόχρωση του δέρματος της ράχεις χειρών, ποδών και σπανιότερα αντιβραχιών και μηρών. Το πεπαχυσμένο δέρμα μοιάζει με πλακόστρωτο ("Pebbly quality"). Το σύνδρομο αυτό δε σχετίζεται με τη συστηματική σκληροδερμία, αλλά με τη διάρκεια του Σ.Δ. και τη βαρύτητα του περιορισμού κινητικότητας των αρθρώσεων και την αμφιβληστροειδοπάθεια. Η ιστορική περιγραφή "diabetic hand syndrome" αντιστοιχεί στα σύνδρομα "περιορισμός κινητικότητας των αρθρώσεων" και "σύνδρομο υπό μορφή σκληροδερμίας". (2,3,10,21)

Αιμοχρωμάτωση (Haemochromatosis)

Τα κύρια συμπτώματα είναι ηπατοπάθεια, υπέρχρωση, αρθροπάθεια, υπογοναδισμός και σακχαρώδης διαβήτης. (2,3)

Εξανθηματικά ξανθώματα (Eruptive xanthomas)

Εμφανίζονται κλινικά στους γλουτούς και τις εκτατικές επιφάνειες των άκρων με ερυθροκίτρινες βλατίδες 1-4 mm, οι οποίες δυνατόν να συνενούνται και να σχηματίζουν πλάκες. Αν και τα εξανθηματικά ξανθώματα είναι ασυμπτωματικά, η ακριβής διάγνωση έχει μεγάλη σημασία, γιατί οι δερματικές αυτές βλάβες συχνά αποτελούν τον πρώτο προάγγελο Σ.Δ. μη υποβαλλομένου σε θεραπεία, καθώς και σοβαρής υπερτριγλυκεριδαιμίας. Ιστολογικές και βιοχημικές μελέτες έδειξαν ότι οι λιποπρωτεΐνες (κυρίως χυλομικρά) διαπερνούν τα τοιχώματα των αγγείων και συσσωρεύονται στα μακροφάγα του χορίου. (2,3,14)

Οι περισσότεροι ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία δεν εμφανίζουν εξανθηματικά ξανθώματα μέχρι την ενηλικίωση. Οι ασθενείς αυτοί έχουν ήπια ή μέτρια γενετική ανεπάρκεια της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και ακολούθως εμφανίζουν μια συμπληρωματική

επίκτητη διαταραχή του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών. Οι κύριες μορφές επίκτητης υπερτριγλυκεριδαιμίας προκύπτουν από τη χορήγηση φαρμάκων (οιστρογόνα, ρετινοειδή), λήψη οιοπνευματωδών, και το Σ.Δ. Στην πράξη ο Σ.Δ. αποτελεί την πιο συχνή αιτία μαζικής υπερτριγλυκεριδαιμίας σε άτομα με γενετική ανεπάρκεια της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Επίπεδα τριγλυκεριδίων άνω των 4000 εκτός από τα εξανθηματικά ξανθώματα προκαλούν λιπαιμία του αμφιβληστροειδούς (lipemia retinalis). Στη βυθοσκόπηση τα αρτηρίδια και φλεβίδια εμφανίζουν ωχρορόδινη προς λευκωπή απόχρωση. Ο βυθός δυνατόν να έχει γαλακτώδη απόχρωση. (2,3,14)

Θεραπευτικά: αυστηρός διαιτητικός περιορισμός των λιπαρών και έλεγχος του Σ.Δ. Τα εξανθηματικά ξανθώματα υποχωρούν πλήρως σε 6-8 εβδομάδες. (2,3)

Ακροχορδόνες (skin tags)

Μικρές, μαλακές, μισχωτές βλάβες στα βλέφαρα, το λαιμό, τις μασχάλες. Συχνά συσχετίζονται με παχυσαρκία και Σ.Δ. τύπου 2. (2,3,19)

ΤΟΠΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΧΗ ΕΝΕΣΕΩΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Η ινσουλίνη δυνατόν να προκαλέσει άμεση τοπική αντίδραση, μέσω ανοσοσφαιρινών IgE, με ερύθημα, που μεταπίπτει σε κνιδωτικό πομφό σε 30 λεπτά και υποχωρεί μέσα σε μία ώρα. Σοβαρές γενικευμένες άμεσες αντιδράσεις είναι σπάνιες. Οι πιο συχνές αντιδράσεις εμφανίζονται δύο (2) εβδομάδες μετά την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας. Κνησμάδες οζίδιο εμφανίζεται στη θέση της ενέσεως. Διάρκει μερικές ημέρες και επουλούται με υπέρχρωση και μικρή ουλή. Οι αντιδράσεις αυτές οφείλονται σε υπερευαισθησία επιβραδυνομένου τύπου. (2,3)

Λιποδυστροφία σε θέσεις ενέσεως ινσουλίνης

Είναι σπάνια. Δημιουργούνται ατροφικές πλάκες σε θέσεις ενέσεως ινσουλίνης. Υπάρχει ατροφία υποδορίου λιπώδους ιστού. Σπάνια παρατηρείται πλήρης αυτόματη υποχώρηση. Ο μηχανισμός είναι άγνωστος. (2,3,24)

Αντιδραστική διατιτραίνουσα κολλαγόνοση (θυλακίτιδα) -Reactive perforating Collagenosis (folliculitis)

Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις με διατιτραίνουσα κολλαγόνοση σε ασθενείς με Σ.Δ. και/ή χωρίς νεφρική ανεπάρκεια. Πιστεύεται ότι οφείλεται στη διαβητική μικροαγγειοπάθεια και τους μικροτραυματισμούς

με τον ξεσμό. (2,3,17)

Finger pebbles. Στους διαβητικούς ασθενείς συχνά το δέρμα ραχιαίας επιφανείας των μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων των χειρών αποκτά όψη λιθόστρωτου (Pebble, σκεπασμένο με βότσαλα). Οι αλλοιώσεις αυτές οφείλονται σε εξωτερικά αίτια (μικροτραυματισμοί) και εσωτερικά αίτια (μελανίζουσα ακάνθωση). (2,3,14,17)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Burns D.A. Necrobiosis lipoidica. In: Rook's Textbook of Dermatology. Massachusetts. Blackwell Science 2004;57:119-124.
- Weismann K. Skin disorders in diabetes mellitus. In: Rook's Textbook of Dermatology. Massachusetts. Blackwell Science 2004;57:106-109.
- Bub J.L., Olerna J.E. Diabetes mellitus. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York. McGraw Hill 2003, 1651-1661.
- Haupt K.R., Cruz P.D. Jr. Acanthosis nigricans. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, New York, McGraw Hill, 2003, 1796-1801.
- Barth J.H., Wojnarowska F, Dawber RPR. Acanthosis nigricans insulin resistance and cutaneous virilism. Br. J. Dermatol. 1988;118:613-619.
- Basarab T, Munn S.E., McGrath J, Jones R.R. Bullosis diabeticorum. A case report and literature review. Clin Exp Dermatol 1995;20:218-220.
- Bessman AN, Wagner W. Nonclostridial gas gangrene. A report of 48 cases and review of the literature. JAMA. 1975;233:958-963.
- Choudry K, Charles-Holmes R. Are patients with localized nodular granuloma annulare more likely to have diabetes mellitus? Clin Exp Dermatol 2000;25:451-453.
- Clement M, Guy R, Pembroke AC. Squamous cell carcinoma arising in long-standing necrobiosis lipoidica. Arch dermatol 1985;121:24-25.
- Cowper S, Robin H, Steinberg S et al. Scleromyxedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. Lancet 2000;356:1000-1001.
- Dawber RPR. Vitiligo and diabetes mellitus (Letter). Br J Dermatol 1971;84:600.
- Disler P, Day R, Burman N et al. Treatment of hemodialysis-related porphyria cutanea tarda with plasma exchange. Am J Med 1982;72:989-993.
- Dwyer CM, Dick D. Ulceration in necrobiosis lipoidica - a case report and study. Clin Exp. Dermatol 1993; 18:366-369.
- Ferringer T, Miller O.F. III. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. Dermatol. Clin 2002;20:483-492.
- Guidi VS, Campbell S, Gould DJ, Marshall R. Squamous cell carcinoma in an area of necrobiosis lipoidica diabeticorum - a case report. Clin. Exp. Dermatol. 2000;25:597-599.
- Halevy S, Feuerman EJ. Abnormal glucose tolerance associated with lichen planus. Acta Derm. Venerol. Suppl (Stockh) 1979;59:167-170.
- Huntley AC. The cutaneous manifestations of diabetes. J. Am. Acad. Dermatol. 1982;7:427-455.
- Huntley AC. Finger pebbles in diabetes mellitus. J. Am. Acad. Dermatol. 1986;14:612-617.
- Kahana M, Grossman E, Feinstein A, et al. Skin tags: a cutaneous marker for diabetes mellitus. Acta Derm. Venerol. Suppl (Stockh) 1986;67:175-177.
- Lowitt MH, Dover JS. Necrobiosis lipoidica. J. Am. Acad. Dermatol. 1991;25:735-748.
- Mackay-Wiggan JM, Cohen DJ, Hardt MA, Knobler EH, Grossman ME. Nephrogenic fibrosing dermopathy (scleromyxedema-like illness of renal disease. J. Am. Acad. Dermatol. 2003;48:55-60.
- Muhlauer JE. Granuloma annulare. J. Am. Acad. Dermatol. 1980;3:217-230.
- Nebesio CL, Lewis C, Chuang T-Y. Lack of an association between granuloma annulare and type 2 diabetes mellitus. Br. J. Dermatol. 2002;146:122-124.
- Perez MI, Kohn SR. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. J. Am. Acad. Dermatol. 1994;30:519-531.
- Rendon MI, Ponciano PD, Sontheimer RD et al. Acanthosis nigricans: a cutaneous marker of tissue resistance to insulin. J. Am. Acad. Dermatol. 1989;21:461-469.
- Rosenbloom AL, Silverstein JM, Lezotte Dc et al. Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk of microvascular disease. N. Eng. J. Med 1981;305:191-194.
- Schwartz RA. Acanthosis nigricans. J. Am. Acad. Dermatol. 1994;31:1-19.
- Shemer A, Bergman R, Linn S, Kantor Y, Friedman-Birnbaum R. Diabetic dermopathy and internal complications in diabetes mellitus. Int. J. Dermatol. 1998;37:113-115.
- Smith MD, Downie JB, DiCostanzo D. Granuloma annulare. Int. J. Dermatol. 1997;36:326-333.
- Streams BN, Lin V, Liegeois N, Moschella SM. Clinical and pathologic features of nephrogenic fibrosing dermopathy: a report of two cases. J. Am. Acad. Dermatol. 2003;48:42-47.
- Topi GC, D'Alessandro GL, Cancarini GC et al. Porphyria cutanea tarda in a haemodialysis patient. Br. J. Dermatol. 1981;104:579-580.
- Zaky DA, Bentley DW, Lowy K et al. Malignant external otitis: a severe form of otitis in diabetics. J. Am. Med. 1976;61:298-301.

Δερματικές εκδηλώσεις σε νοσήματα των νεφρών

Κ.Β. Νούτσης

Δερματικές εκδηλώσεις σε νοσήματα των νεφρών παρατηρούνται κυρίως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια προκαλεί στο δέρμα οίδημα, κυρίως λόγω νεφρωσικού συνδρόμου και σε ασθενείς με σοβαρή ουραιμία εναπόθεση κρυστάλλων ουρίας, υπό μορφήν πάχνης (uremic frost). Η εναπόθεση αυτή σήμερα συναντάται σπάνια, λόγω της δυνατότητας για άμεση αιμοκάθαρση. (1,2)

ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Μεταβολές του δέρματος

Το δέρμα ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι ξηρό με ιχθυασιοειδή απολέπιση. Αυτό οφείλεται στη διαταραχή του μεταβολισμού της βιταμίνης Α και τη μετατόπιση υγρών με την αιμοκάθαρση. Το δέρμα είναι ωχρο, λόγω αναιμίας και συχνά παρουσιάζει ωχρο-κίτρινη απόχρωση, λόγω συσσωρεύσεως, καρωτινοειδών και αζωτούχων χρωστικών (ουρόχρωμα) στο χόριο. Οι όνυχες παρουσιάζουν επίσης μεταβολές της χροιάς. Ο όρος Lindsey's nails (half-and-half nails) σημαίνει ότι οι όνυχες είναι φυσιολογικοί στο περιφερικό ήμισυ και λευκοί στο κεντρικό ήμισυ. Οι αλλοιώσεις αυτές των ονύχων είναι αρκετά ειδικές και παρατηρούνται κυρίως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, και σπανιότερα σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο και σε υγιή άτομα. (1,2)

Κνησμός

Κνησμός απαντάται συχνά σε ασθενείς στο τελικό στάδιο της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Η επίπτωση του κνησμού σε ασθενείς υποβαλλομένους σε αιμοκάθαρση είναι 50-90%. Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν κνησμό ή επιδείνωση του κνησμού κατά την αιμοκάθαρση ή αμέσως μετά. Αν και η αιτιολογία

του κνησμού των νεφροπαθών δεν είναι γνωστή, πιστεύεται ότι οφείλεται σε διαφόρους παράγοντες, όπως: αυξημένα επίπεδα στον ορό αίματος της ισταμίνης, της βιταμίνης Α και της παραθορμόνης, καθώς και στην υπερπλασία των μαστοκυττάρων, την περιφερική πολυνευροπάθεια και την ξηρότητα του δέρματος. Κλινικά το δέρμα δυνατόν να είναι φαινομενικά υγιές ή να παρουσιάζει λεικηνοποιημένες και υπερκερατωσικές βλάβες. (1)

Η θεραπεία του κνησμού των νεφροπαθών είναι εμπειρική. Τοπικά ενυδατικές κρέμες βελτιώνουν τον οφειλόμενο στην ξηρότητα του δέρματος κνησμό. Τοπικά κορτικοειδή και φωτοθεραπεία με υπεριώδεις καταστέλλουν την τοπική φλεγμονή. Κρέμες με καψαϊκίνη (capsaicin) ελαττώνουν την πυκνότητα της ουσίας p στις νευρικές απολήξεις, καταστέλλοντας την αίσθηση του κνησμού. Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν βελτίωση μετά ενδοφλέβια χορήγηση λιδοκαΐνης, ηπαρίνης και χολεσθηραμίνης. Σε άλλους ασθενείς ο κνησμός βελτιώθηκε μόνο μετά υπολική παραθυρεοειδεκτομή, διέγερση με ηλεκτρική βελόνη και μεταμόσχευση νεφρών. Κλινικές μελέτες έδειξαν βελτίωση του κνησμού των νεφροπαθών μετά χορήγηση ερυθροποιητίνης η οποία ελαττώνει τη συγκέντρωση της ισταμίνης του πλάσματος. (1,2,6,8)

Αποτιτάνωση – Ασβεστοποίηση (Calcification)

Μεταστατική αποτιτάνωση του δέρματος στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια οφείλεται στο δευτεροπαθή ή τριτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Παθολογικά αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης πυροδοτούν την εναπόθεση κρυστάλλων πυροφωσφορικού ασβεστίου στο χόριο, υποδόριο λιπώδη ιστό και τα τοιχώματα αρτηριών. Η αποτιτάνωση των αγγείων είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, αλλά σπάνια προκαλεί συμπτώματα. Σπανίως τα αποτιτανωμένα αγγεία θρομβούνται απότομα (calciphylaxis – καλσιφύλαξη). Η οξεία αυτή θρόμβωση προκαλεί συμμετρική δικτυωτή πελιδνώση (μαρμαροειδές δέρμα – livedo reticularis). Οι περιοχές αυτές με

το μαρμαροειδές δέρμα είναι υπερβολικά επώδυνες, λόγω ισχαιμίας και ταχέως γίνονται αιμορραγικές και ελκούνται. Η καλσιφύλαξη παρουσιάζει υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, ιδιαίτερα αν προσβάλλεται το δέρμα του κορμού. Η πρόγνωση είναι κάπως καλύτερη εάν το έμφρακτο του δέρματος περιορίζεται στα άκρα. Εργαστηριακά έχουμε σημαντική αύξηση της παραθορμόνης. Οι τιμές ασβεστίου και φωσφόρου του ορού παρουσιάζουν μικρή αύξηση ή είναι φυσιολογικές. (1,2)

Στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια εκτός από την αποτιτάνωση των αγγείων και την καλσιφύλαξη, παρατηρούνται επίσης μη αγγειακής αιτιολογίας αποτιτανώσεις στον υποδόριο ιστό υπό μορφήν οζιδίων. Τα οζίδια αυτά δεν έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία και δυνατόν να ελκωθούν χωρίς ισχαιμικό πόνο. Η θεραπεία του συνδρόμου καλσιφύλαξης είναι πολύ δύσκολη και συνίσταται στην αντιμετώπιση του πόνου, τον προσεκτικό χειρουργικό καθαρισμό του γαγγραινώδους ιστού και την παραθυρεοειδεκτομή. Ο ρόλος της αντιπηκτικής αγωγής και της θρομβολυτικής θεραπείας στο σύνδρομο καλσιφύλαξης δεν έχει αποδειχθεί. Οι αποτιτανώσεις του δέρματος μη αγγειακής αιτιολογίας στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια αντιμετωπίζονται με χειρουργική εξαίρεση. (1,2)

Πομφολυγώδη νοσήματα σε ασθενείς υποβαλλομένους σε αιμοκάθαρση

Όψιμος δερματική πορφυρία έχει περιγραφεί σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια υποβαλλομένους σε αιμοκάθαρση. Ανεπαρκής κάθαρση προδρόμων ουσιών των πορφυρινών μέσω εκκρίσεως δια των ούρων, είτε με την αιμοκάθαρση προκαλούν εναπόθεση πορφυρινών στο δέρμα, η οποία εκδηλώνεται κλινικά με φωτοευαισθησία και υποεπιδερμικές πομφόλυγες. Ασθενείς υποβαλλόμενοι σε αιμοκάθαρση δυνατόν να παράγουν ή να εκτίθενται σε ουσίες, οι οποίες μεταβάλλουν τη φυσιολογική σύνθεση τη αίμης. Όψιμος δερματική πορφυρία έχει περιγραφεί σε ασθενείς υποβαλλομένους σε περιτοναϊκή διάλυση όπως και σε αιμοκάθαρση μετά επαναδραστηριοποίηση ηπατίτιδος C. (1,2,3,5,10)

Πομφολυγώδη δερματοπάθεια ή ψευδοπορφυρία εμφανίζει το 8-18% των ασθενών, οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η δερματοπάθεια αυτή παρουσιάζει μεγάλη ευθραυστότητα του δέρματος, σχηματισμό πομφολύγων στις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές και δύσκολα διακρίνεται κλινικά από την όψιμο δερματική πορφυρία. Η πομφολυγώδης αυτή δερματοπάθεια έχει φυσιολογικά επίπεδα πορφυρι-

νών και σπάνια παρουσιάζει υπερτρίχωση. Η ψευδοπορφυρία μπορεί επίσης να εμφανισθεί μετά λήψη μερικών φαρμάκων, όπως: τετρακυκλινών, ναλιδιξικού οξέος, φουροσεμίδης, φαινοτοΐνης, ναβουμετόνης. (1,10)

Η θεραπεία της όψιμης δερματικής πορφυρίας και της ψευδοπορφυρίας στους περισσότερους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι δύσκολη. Η αφαίμαξη ελαττώνει τα επίπεδα σιδήρου του ήπατος, διεγείροντας την παραγωγή νέας αποκαρβοξυλάσης του ουροπορφυρινογόνου στο ήπαρ. Πάντως ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας συχνά έχουν μεγάλη αναιμία και δεν ανέχονται την αφαίμαξη. Η ενδοφλέβια χορήγηση ερυθροποιητίνης και ελαττώνει τον ολικό σίδηρο των αποθηκών του σώματος και καθιστά δυνατή την αφαίμαξη. Η χλωροκίνη απομακρύνει τις πορφυρίνες από το ήπαρ. Πάντως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια οι πορφυρίνες δεν αποβάλλονται με τα ούρα, ούτε απομακρύνονται πλήρως με την αιμοκάθαρση. Η deferoxamine ελαττώνει τα επίπεδα πορφυρινών του ορού σε μερικούς ασθενείς. Σε άλλους ασθενείς για την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων απαιτείται μεταμόσχευση νεφρού. (1)

Επίκτητες διαιτηραίνουσες δερματοπάθειες (Acquired Perforating Dermatoses)

Επίκτητη διαιτηραίνουσα δερματοπάθεια παρατηρείται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και σακχαρώδη διαβήτη. Η δερματοπάθεια αυτή εμφανίζεται στο 10% των ασθενών των υποβαλλομένων σε αιμοκάθαρση και φαίνεται ότι είναι διαφορετική από τις τέσσερες πρωτοπαθείς διαιτηραίνουσες δερματοπάθειες (διαιτηραίνουσα ερπητική ελάστωση, νόσος Kyrle, διαιτηραίνουσα θυλακίτιδα και αντιδραστική διαιτηραίνουσα κολλαγόνωση). (1,2)

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από υπερκερατωσικές βλατίδες με κεντρικό κρατήρα, καλυπτόμενο από εφελκίδα στον κορμό και τις εκτατικές επιφάνειες, συχνά με γραμμοειδή κατανομή. Ιστολογικά παρατηρείται αποβολή κολλαγόνου και ελαστικών ινών μέσω της επιδερμίδος. Η αιτιολογία δεν είναι γνωστή. Πιθανοί μηχανισμοί: διαβητική μικροαγγειοπάθεια, μικροτραυματισμοί από το χρόνιο κνησμό, διαταραχή μεταβολισμού βιταμινών A και D, διαταραχή κολλαγόνων και ελαστικών ινών, τοπική φλεγμονή και εκφύλιση του συνδετικού ιστού, προκαλούμενες από μικροεναποθέσεις στο χόριο ουρικού οξέος και πυροφωσφορικού ασβεστίου. Πιθανώς να αποτελεί δευτεροπαθή εκδήλωση στον ξεσμό των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Θεραπεία:- Τοπική και ενδοβλαβική χορήγηση κορτικοειδών.

- Τοπικά και συστηματικά ρετινοειδή
- Κρυοθεραπεία, φωτοθεραπεία

Νεφρογενής ινώδης δερματοπάθεια (Nephrogenic fibrosing dermatopathy)

Περιγράφηκε πρόσφατα και ομοιάζει με το σκληρομυξοίδημα. Μέχρι σήμερα η δερματοπάθεια αυτή περιγράφηκε μόνο σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, υποβαλλομένους σε αιμοκάθαρση. Έχει επίσης περιγραφεί σε λίγους ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Κλινικά οι ασθενείς εμφανίζουν προοδευτικά ερυθρηματώδεις, κνησμώδεις, σκληρές πλάκες στους βραχίονες και κνήμες. Η ιστολογική εικόνα ομοιάζει με εκείνη του σκληρομυξοιδήματος με υπερπλασία ινοβλαστών, και αύξηση του κολλαγόνου στο χόριο και τα διαφραγμάτια του υποδορίου ιστού. (7,9)

Η αιτιολογία είναι άγνωστη. Η νεφρογενής ινώδης δερματοπάθεια αυτή έχει περιγραφεί σε διάφορα κέντρα αιμοκάθαρσης στην Ευρώπη και Β. Αμερική. Η δερματοπάθεια αυτή είναι επίμονη και δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία. (7,9)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sweeney S, Cropley TG. Cutaneous changes in renal

disorders. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York, McGraw-Hill 2003, 1622-1624.

2. Graham RM & Cox NH. Systemic disease and the skin-Renal disease. In: Rook's Textbook of Dermatology. Massachusetts. Blackwell Science 2004, 59.47-59.51.

3. Breathnach SM. Amyloid and amyloidosis. J. Am. Acad. Dermatol. 1988;18:1-16.

4. Cowper S, Robin H, Steinberg S et al. Scleromyxedema-like cutaneous diseases in renal dialysis patients. Lancet 2000;356:1000-1001.

5. Disler P, Day R, Burman N et al. Treatment of haemodialysis-related porphyria cutanea tarda with plasma exchange. Am. J. Med 1982;72:989-993.

6. Hindson C, Taylor A, Martin A et al. UVA-light relief of uraemic pruritus. Lancet 1981;1:215.

7. Mackay-Wiggan JM, Cohen DJ, Hardt MA, et al. Nephrogenic fibrosing dermatopathy (scleromyxedema-like illness of renal disease. J. Am. Acad. Dermatol. 2003;48:55-60.

8. Massry SG, Popovtzer MM, Coburn JW et al. Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uraemia disappearance of itching after subtotal parathyroidectomy. N. Engl. J. Med 1968;279:697-700.

9. Streams BN, Liu V, Liegeois N, Moschella SM. Clinical and pathologic features of nephrogenic fibrosing dermatopathy: a report of two cases. J. Am. Acad. Dermatol. 2003;48:42-47.

10. Topi GC, D'Alessandro GL, Cancarini GC et al. Porphyria cutanea tarda in a haemodialysis patient. Br. J. Dermatol. 1981;104:579-580.

Δερματικές εκδηλώσεις σε καρδιοπνευμονικά νοσήματα

Κ.Β. Νούτσης

ΚΑΡΔΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Πολλά συστηματικά νοσήματα και σύνδρομα προσβάλλουν την καρδιά και το δέρμα. Μερικά δερματικά νοσήματα έχουν είτε άμεση επίδραση στην καρδιακή λειτουργία (καρδιακή ανεπάρκεια οφειλόμενη σε ερυθροδερμία), είτε έμμεση, όπως αναιμία προκαλούμενη από ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, χορηγούμενα για τη θεραπεία δερματοπαθειών. Λοιμώδη νοσήματα συχνά προκαλούν εξανθήματα και μυοκαρδίτιδα. (1,2)

Δερματικές εκδηλώσεις σε καρδιακά νοσήματα

Περιλαμβάνουν μεταβολή της χροιάς του δέρματος, όπως κυάνωση, ερύθημα, λόγω δευτεροπαθούς πολυκυτταραιμίας, καθώς και συνδυασμό των δύο, όπως στη συγγενή καρδιακή ανεπάρκεια. Πληκτροδακτυλία παρατηρείται σε συγγενή κυανωτική καρδιακή νόσο, αλλά και σε άλλα νοσήματα. Ασκώντας πίεση στην άκρη του όνυχος σε ασθενείς με αορτική παλινδρόμηση παρατηρούμε έντονη παροδική ερυθρότητα της κοίτης του όνυχος συγχρόνως προς τον σφυγμό. (Quincke pulsation). (1)

Συγγενείς και κληρονομικές καρδιοπάθειες

Προσβολή της καρδιάς και του δέρματος παρατηρείται σε πολλά συγγενή και κληρονομικά νοσήματα, όπως σύνδρομο LEOPARD, νόσο Anderson-Fabry, σύνδρομο Alagille, σύνδρομο με προσβολή καρδιάς, προσώπου, δέρματος (cardio facio cutaneous), και σύνδρομο Noonan, καθώς και σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως σύνδρομο Turner και τρισωμία 13 ή 18. Το σύνδρομο λεμφοίδημα διστιχίαση (distichiasis = συγγενής ανωμαλία με διπλούς στοιχείους βλεφαρίδων) συνδέεται με τετραλογία Fallot, ανοικτό αρτη-

ριακό πόρο, αραχνοειδείς κύστες νωτιαίου μυελού. (1,2,11,14) Ασθενείς με οζώδη σκλήρυνση (tuberous sclerosis) παρουσιάζουν συχνά ραβδομύματα καρδιάς. (1,2)

Στο σύνδρομο LEOPARD (σύνδρομο πολλαπλών φακών- multiple Lentigines Syndrome), υπάρχουν πολυάριθμες, φακοειδείς κηλίδες δέρματος, ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες, οφθαλμικός υπερτελορισμός (αύξηση αποστάσεως μεταξύ των οφθαλμικών κόγχων), στένωση πνευμονικής αρτηρίας, ανωμαλίες γεννητικών οργάνων, καθυστέρηση αναπτύξεως και κώφωση. Η καρδιακή προσβολή περιλαμβάνει αριστερή απόκλιση του άξονος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, κοιλιακή υπερτροφία και αρρυθμίες. (1,3)

Στη νόσο Anderson-Fabry (διάχυτο αγγειοκεράτωμα σώματος- angiokeratoma corporis diffusum), παρατηρούνται καρδιακές αρρυθμίες, ανωμαλίες στο μεσοδιάστημα P-R στο Η.Κ.Γ., και υπερτροφία αριστεράς κοιλίας. Ανωμαλίες στο Η.Κ.Γ. παρατηρούνται και στους ετεροζυγώτες της νόσου. Σήμερα διατίθεται στο εμπόριο το ένζυμο α-γαλακτοσιδάση για την θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Η α-γαλακτοσιδάση επηρεάζει κυρίως τις βλάβες καρδιάς και νεφρών και λιγότερο τα δερματικά αγγειοκερατώματα, αν και κατά την θεραπεία ελαττούται σημαντικά η συσσώρευση globotriaosyl Ceramide στο δέρμα. (1,8)

Νόσος στεφανιαίων αρτηριών

Νόσος των στεφανιαίων αρτηριών και ισχαιμική καρδιοπάθεια παρατηρούνται σε σύνδρομο πρόωρης γήρανσης, όπως προγηρία και σύνδρομο Werner, καθώς και στο ελαστικό ψευδοξάνθωμα. Η νόσος των στεφανιαίων αρτηριών δυνατόν να συσχετίζεται με ξανθελάσματα ή ξανθώματα, λόγω υπερλιπιδαιμίας. Ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη διαγώνια πύκωση του δέρματος του λοβίου του ωτός έχει συσχετισθεί με υψηλή καρδιακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Άλλοι ερευνητές πιστεύουν ότι η πύκωση αυτή του δέρματος συσχετίζεται με τη γήρανση και

όχι με τη νόσο των στεφανιαίων αρτηριών. Σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με νόσο των στεφανιαίων αρτηριών ανευρίσκονται σε υψηλούς τίτλους αντιπυρηνικά αντισώματα και αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης. (1,2)

Νοσήματα του συνδετικού ιστού και συστηματικά νοσήματα

Προσβολή καρδιάς και δέρματος είναι συχνή σε συστηματικά νοσήματα, όπως: σαρκοείδωση, νοσήματα συνδετικού ιστού, αγγειίτιδες, υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα, υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο. Αιφνίδιος θάνατος οφειλόμενος σε διαταραχή καρδιακής αγωγιμότητας και κοιλιακές αρρυθμίες είναι η πιο σημαντική επιπλοκή, παρατηρούμενη κυρίως στη σαρκοείδωση. Οι κύριες αγγειίτιδες, οι οποίες προσβάλλουν την καρδιά είναι η κοκκιωμάτωση Wegener, η οζώδης πολυαρθρίτις, το σύνδρομο Churg-Strauss, η κροταφική αρτηρίτις, και η αρτηρίτις Takayasu. (1,2,5,6,9)

Καρδιακές επιπλοκές είναι συχνές στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο και ιδιαίτερα η περικαρδίτις στο 60-80% των ασθενών. Στο νεογνικό ερυθματώδη λύκο το 75% των πασχόντων έχει συγγενές καρδιακό block. Οι μητέρες των πασχόντων νεογνών έχουν 52-Kda και 60 Kda αντι-Ro (SSA) αντισώματα ακόμη και εάν δεν έχουν άλλες εκδηλώσεις. Τα αντισώματα αυτά συσχετίζονται κυρίως με τον υποερυθματώδη λύκο, αλλά και με το συστηματικό ερυθματώδη λύκο. Μητέρες νεογνών με νεογνικό Ε.Λ. και καρδιακό block έχουν υψηλότερους τίτλους αντι-Ro (SSA) και μικρότερους τίτλους αντι-La (SSB) αντισωμάτων, συγκριτικά με μητέρες νεογνών με μόνο δερματικές εκδηλώσεις Ε.Λ., χωρίς καρδιακό block.

Η συστηματική σκληροδερμία προσβάλλει την καρδιά στο 80% (1,2,15) των ασθενών με περικαρδίτιδα, εξίδρωμα περικαρδίου, ίνωση μυοκαρδίου, βλάβη ενδοθηλίου των στεφανιαίων αρτηριών, καρδιακή ανεπάρκεια λόγω πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και εμφράγματος μυοκαρδίου. (1,2)

Στο σύνδρομο αντιφωσφολιπιδίων το 60% των ασθενών εμφανίζει καρδιακή βαλβιδοπάθεια με εκβλαστήσεις ή πάχυνση βαλβίδων. Πιο συχνά προσβάλλεται η μιτροειδής. Η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου είναι αυξημένη και σπάνια σχηματίζονται ενδοκαρδιακοί θρόμβοι. (1,6)

Στην πρωτοπαθή και οικογενή αμυλοείδωση είναι συχνή η καρδιομυοπάθεια με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές αγωγιμότητας, καρδιομεγαλία. Μακρογλωσσία και δερματικές εκδηλώσεις με εναπόθεση αμυλοειδούς είναι συχνές. (1,5)

Η νόσος Kawasaki (σύνδρομο με προσβολή δέρματος, βλεννογόνων, λεμφαδένων), είναι οξύ εμπύρετο νόσημα, αγνώστου αιτιολογίας με συχνή εμφάνιση ανευρυσμάτων των στεφανιαίων αρτηριών, διαταραχές αγωγιμότητας, περικαρδίτιδα, καρδιομεγαλία, καλπαστικό ρυθμό, στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου. Ηλεκτροκαρδιογράφημα και ΗΚΓ είναι απαραίτητα για τη διάγνωση. Θεραπευτικά χορηγούμε ασπιρίνη και υψηλές δόσεις γαμμα-σφαιρινών ενδοφλεβίως. (1,2)

Λοιμώξεις

Υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτις παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής νόσου (ρευματικός πυρετός, συγγενής καρδιοπάθειες και μετά την εγχείρηση καρδιακών βαλβίδων), καθώς και σε τοξικομανείς. Στο 80% των περιπτώσεων προκαλείται από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο ή είδη στρεπτοκόκκων και κυρίως Strep Viridans. Οι μικροοργανισμοί αυτοί σπάνια αναπτύσσονται σε καλλιέργειες υλικού από δερματικές βλάβες. (1,2)

Οι δερματικές βλάβες (πορφυρικές, φλυκταινώδεις, ερυθματώδεις) δημιουργούνται είτε από σηπτικά έμβολα, είτε από ανοσοσυμπλέγματα. Μη ειδική αγγειίτις των μικρών αγγείων με γραμμοειδείς αιμορραγικές βλάβες του παρωνυχίου, της κοίτης του όνυχου, των επιπεφυκότων και του αμφιβληστροειδούς παρατηρείται στο 50% των ασθενών. Τα οζίδια Osler (Osler's nodes) είναι μικρές, ευαίσθητες βλατιδώδεις βλάβες, εντοπιζόμενες στην τελική φάλαγγα των δακτύλων των χεριών και των ποδών. Οι βλάβες Janeway είναι ρόδινες κηλιδώδεις βλάβες στο θέναρ και οπισθέναρ. Μερικοί ασθενείς με υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα έχουν θετικό ρευματοειδή παράγοντα και αντισώματα cANCA, η παρουσία των οποίων δυνατόν να θέσει εσφαλμένα την ένδειξη συστηματικής αγγειίτιδος. (1,2)

Ο ρευματικός πυρετός αποτελεί επιπλοκή στρεπτοκοκκικής λοίμωξης. Προκαλεί αρθρίτιδα, καρδίτιδα, νευρομυϊκή νόσο (χορεία Sydenham, δυσφαγία, δυσαρθρία, αδυναμία των άκρων) και δερματικές βλάβες όπως δακτυλιοειδές ερύθημα (erythema marginatum) και βλατιδώδεις βλάβες στις εκτατικές επιφάνειες των άκρων πλησίον των αρθρώσεων. Οι δερματικές βλάβες είναι παροδικές και υποχωρούν σε μερικές μέρες. Το erythema marginatum είναι δακτυλιοειδές ερύθημα βραχείας διάρκειας εντοπιζόμενο στο κορμό και τα εγγύς τμήματα των άκρων. Σπανιότερα οι ασθενείς με υποξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα παρουσιάζουν κνίδωση, οζώδες ερύθημα και πορφυρικό εξάνθημα. Από την καρδιά δυνατόν να εμφανίσουν βαλβι-

δική νόσο, περικαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. (1,2)

Σύνδρομα με καρδιακά μυξώματα

Αρκετά σύνδρομα με διάφορα επώνυμα και ακρωνύμια με μύξωμα του καρδιακού κόλπου, έχουν περιγραφεί όπως, το σύνδρομο LAMB, το σύνδρομο NAME, το σύνδρομο Danoff και το Carney Complex. (1,3,11,12,14) Το σύνδρομο LAMB είναι ακρωνύμιο για φακοειδείς βλάβες του δέρματος, μύξωμα καρδιακού κόλπου, μυξώματα βλεννογόνων και δέρματος και κυανούς σπίλους. Το σύνδρομο NAME περιλαμβάνει κυανούς σπίλους, μύξωμα και εφηλίδες. Η κληρονομικότητα είναι αυτοσωματική επικρατούσα. Στο σύνδρομο Danoff υπάρχουν μυξώματα καρδιακού κόλπου, δυσπλασία φλοιού επινεφριδίων, φακοειδείς βλάβες δέρματος, και όγκοι εξ ατρακτοειδών κυττάρων. Με το Carney Complex συσχετίζεται το 50% των περιπτώσεων αμφοτερόπλευρης, μελαχρωματικής, μικροοζώδους υπερπλασίας των επινεφριδίων-σπάνιο αίτιο συνδρόμου Cushing μη εξαρτώμενου εκ της ACTH ορμόνης. Στο Carney Complex υπάρχουν αντισώματα έναντι των υποδοχέων ACTH τα οποία διεγείρουν την υπερπλασία των επινεφριδίων προς έκκριση ορμονών. Το Carney Complex περιλαμβάνει επίσης καρδιακά μυξώματα, μυξώματα δέρματος, μελάγχρωση δέρματος, μυξοειδή ινοαδενώματα του μαστού, όγκους υποφύσεως εκκρίνοντες αυξητική ορμόνη, όγκους των όρχεων από κύτταρα Sertoli και κύτταρα Leydig, κύστες, υπερπλασία και όγκους θυρεοειδούς, κύστες και όγκους των ωοθηκών και μελανωτικά σθαννώματα. Το γενετικό υπόβαθρο των νοσημάτων αυτών έχει ερευνηθεί τα τελευταία χρόνια. Κάθε ασθενής με πολλαπλούς μελανοκυτταρικούς και μυξωματώδεις όγκους του δέρματος και βλεννογόνων (περιλαμβανομένων και μελαγχρωματικών κηλίδων του αιδoίου), θα πρέπει να υποβάλλεται σε καρδιολογικό έλεγχο. Τα μυξώματα του καρδιακού κόλπου παρεμποδίζουν μηχανικά την καρδιακή λειτουργία, προκαλούν περικαρδίτιδα, έμφρακτα στο δέρμα, πλευρίτιδα και φαινόμενο Raynaud.

Δερματοπάθειες σχετιζόμενες με καρδιακό βηματοδότη και εμφυτεύσιμο απινιδωτή (implantable defibrillator)

Στην περιοχή του εμφυτευθέντος καρδιακού βηματοδότη δυνατόν να εμφανισθούν διάφορες δερματικές αντιδράσεις όπως, μολύνσεις, μηχανικοί τραυματισμοί με διαβρώσεις, εξωτερίκευση της κάψης, έκθεση της γεννήτριας ή των ηλεκτροδίων και συρίγγια

μεταξύ βρογχοϋπεζωκοτικού χώρου και δέρματος. Απαιτείται χορήγηση αντιβιοτικών και αλλαγή θέσεως του βηματοδότη. Επίσης δυνατόν να εμφανισθεί δερματίτιδα εξ επαφής στις εποξυ-ρητίνες, το νικέλιο, το χρώμιο, οπότε απαιτείται η αφαίρεση της εμφυτευθείσας συσκευής και η αντικατάσταση με βηματοδότη με περίβλημα εκ τιτανίου. (13)

Σχετικά συχνά παρατηρείται ερύθημα και δίκτυο ευρυαγγειών στο δέρμα το υπερκείμενο της θέσεως του εμφυτευθέντος βηματοδότη ή απινιδωτού. Κατά τη χρήση ηλεκτροχειρουργικών συσκευών σε δερματολογικές θεραπείες στο θώρακα δυνατόν να υπάρξουν διαταραχές στη λειτουργία του βηματοδότη. (10)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Franks AG Jr, Werth VP. Cutaneous aspects of cardiopulmonary disease. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York, McGraw-Hill 2003, 1625-1634.
2. Graham RM & Cox NH. Systemic disease and the skin-Cardiac disease. In: Rook's Textbook of Dermatology. Massachusetts. Blackwell Science 2004, 59.51-59.56.
3. Abdelmalek NF, Gerber TL, Menter A. Cardiocutaneous syndromes and associations. J. Am. Acad. Dermatol. 2002;46:161-183.
4. Andersen EK. Cutaneous reaction to an epoxycoated pacemaker. Arch. Dermatol. 1979;115:97-98.
5. Breathnach SM. Amyloid and amyloidoses. J. Am. Acad. Dermatol. 1988;18:1-16.
6. Cuadrado MJ, Hughes GRV. Antiphospholipid syndrome: clinical features. Rheum. Dis. Clin. 2001;27:507-524.
7. Elliott WJ, Karrison T. Increased all-cause and cardiac morbidity and mortality associated with the diagonal earlobe crease: a prospective cohort study. J. Am. Acad. Dermatol. 1991;91:247-254.
8. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR et al. International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha galactosidase. A replacement therapy in Fabry's disease. N. Engl. J. Med. 2001;345:9-16.
9. English JC, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. J. Am. Acad. Dermatol. 2001;44:725-743.
10. Krasagakis K, Vogt R, Tebbe B, Goerdts S. Persistent telangiectatic erythema associated with an implantable cardioverter defibrillator. Br. J. Dermatol. 1997;136:633-635.
11. Rhodes AR, Silverman RA, Harrist TJ, et al. Mucocutaneous lentiginous cardiocutaneous myxomas, and multiple blue nevi: the "LAMB" Syndrome. J. Am. Acad. Dermatol. 1984;10:72-82.
12. Savage JA, Yeung SP, Davies DJ, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies associated with atrial myxoma. J. Am. Acad. Dermatol. 1988;85:755-756.
13. Sebben JE. Electrosurgery and cardiac pacemakers. J. Am. Acad. Dermatol. 1983;9:457-463.
14. Ward KA, Moss C, McKeown C. The cardiofasio-cuta-

- neous syndrome: a manifestation of the Noonan Syndrome? *Br. J. Dermatol.* 1994;131:270-274.
15. Yukiko N. Immune responses to SS-A 52-k Da and 60kDa proteins and to SS-B 50kDa protein in mothers of children with neonatal lupus erythematosus. *Br. J. Dermatol.* 2000;142:908-912.

Παράρτημα

Κ.Β. Νούτσης

Ανδρογενετική αλωπεκία

Μελέτη σε 842 ασθενείς εισαχθέντες στο νοσοκομείο με μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου έδειξε ότι ο επιπολασμός ανδρογενετικής αλωπεκίας στους ασθενείς αυτούς ήταν κατά 40% μεγαλύτερος. Ο σχετικός κίνδυνος εμφράγματος μυοκαρδίου ήταν 1.77 στα άτομα αυτά με ανδρογενετική αλωπεκία μετωποκροταφικής χώρας, συγκριτικά με άτομα χωρίς αλωπεκία της ίδιας ηλικίας και με τους ίδιους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο. (1)

Μια άλλη ενδεκαετής μελέτη σε 22.081 άρρενες ιατρούς κατέληξε σε παρόμοια αποτελέσματα και στο ότι η ανδρογενετική αλωπεκία κορυφής (βρέγματος) του τριχωτού κεφαλής έχει μεγαλύτερη συσχέτιση με παράγοντες κινδύνου καρδιοαγγειακής νόσου όπως υπέρταση και υπερχοληστεριναιμία. (2)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Miric D, et al. Dermatological indicators of coronary risk: A case control study. *Int. J. Cardiol.* 1998,67:251.
2. Lotufo PA, et al. Male pattern baldness and coronary heart disease: The physicians health study. *Arch. Intern. Med.* 2000, 160:165

Πληκτροδακτυλία (Nail Clubbing)

Η πληκτροδακτυλία και η οστεοαρθροπάθεια είναι διαφορετικές οντότητες, οι οποίες δυνατόν να συσχετίζονται με σοβαρά καρδιοπνευμονικά νοσήματα. Κλινικά η πληκτροδακτυλία έχει ποικίλες εκδηλώσεις. Παρατηρείται κυρτότης του περιφερικού άκρου του όνυχος καθώς και απώλεια της φυσιολογικής γωνίας 15° μεταξύ όνυχος και επωνυχίου. Κατά την πίεση του όνυχος χαρακτηριστική είναι η αίσθηση σπογγώδους ή επιπλέοντος όνυχος (floating nail). Το μέγεθος του αγγειακού σπειράματος στην τελική φάλαγγα του δακτύλου αυξάνεται. Η μεταβολή αυτή προσδιορίζεται ποσοτικά μετρώντας το βάθος του δακτύλου στη βάση του όνυχος και διαιρώντας με το βάθος του δακτύλου στην τελική μεσοφαλαγγική άρθρωση. Η σχέση αυτή κανονικά είναι μικρότερη του 1.0. Η πληκτροδακτυλία πιο συχνά παρατηρείται σε ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα, διαπυπτική πνευμονοπάθεια, ενδοκαρδίτιδα, συγγενή καρδιοπάθεια, αλλά δυνατόν να είναι ιδιοπαθής ή οικογενής. (1)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Frands AGJr, Werth VP. Cutaneous aspects of cardiopulmonary disease. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York, Mc Graw-Hill 2003,1625-1634.

Δερματικές εκδηλώσεις σε νοσήματα του αναπνευστικού

Κ.Β. Νούσης

Νοσήματα των πνευμόνων σπάνια οφείλονται σε πρωτοπαθείς δερματοπάθειες με εξαίρεση μεταστάσεις από πρωτοπαθείς όγκους του δέρματος, π.χ. μελάνωμα. Επίσης, σχετικά λίγες δερματικές βλάβες οφείλονται σε νοσήματα του αναπνευστικού, π.χ. κύανωση σε βαρεία πνευμονική νόσο ή ενδοπνευμονική αρτηριοφλεβώδη αναστόμωση, καθώς και πληκτροδοκτυλία οφειλόμενη σε χρόνια κυανωτική πνευμονοπάθεια ή νεόπλασμα. (1,2) Η δερματομυοσίτιδα δυνατόν να αποτελεί παρανεοπλασματικό φαινόμενο καρκίνου των πνευμόνων, αλλά και η δερματομυοσίτιδα δυνατόν να προσβάλλει τους πνεύμονες. (1,2,3,5) Δευτεροπαθής αμυλοείδωση δυνατόν να οφείλεται σε χρόνια αναπνευστικά νοσήματα, όπως βρογχεκτασία, και κυστική ίνωση. Όγκοι του πνεύμονος δυνατόν να προκαλέσουν βλάβη νεύρων και ανωμαλίες εφιδρώσεως. Αρκετά συστηματικά νοσήματα προσβάλλουν το δέρμα και το αναπνευστικό σύστημα. (1,2,3)

Συγγενή και κληρονομικά νοσήματα του αναπνευστικού

Στη νευροϊνωμάτωση όχι σπάνια εμφανίζονται ενδοθωρακικά, ενδοκοιλιακά και οπισθοπεριτοναϊκά διάχυτα πλεξοειδή νευρινώματα, αλλά και σοβαρή σκολίωση, καταστάσεις οι οποίες παρεμποδίζουν την αναπνευστική λειτουργία. Ίνωση κυρίως των κάτω πνευμονικών λοβών ανευρίσκεται στο 10% των ασθενών με νευρινωμάτωση. (1,2) Στην οζώδη σκλήρυνση παρατηρούνται εξιδρώματα υπεζωκότος καθώς και πολυάριθμες μικρές κύστεις των πνευμόνων. (1,2,4) Ασθενείς με ανεπάρκεια α₁-αντιθρυψίνης και ιδιαίτερα εκείνοι με γονότυπο ZZ, εμφανίζουν υποδερματίτιδα, εμφύσημα, ηπατική κίρρωση. (1,2)

Ασθενείς με σύνδρομο Riley-Day (familial dysautonomia) παρουσιάζουν βρογχοπνευμονία, άφθονες βλεν-

νώδεις εκκρίσεις, δύσπνοια, ερυθρηματώδεις βλάβες και εκδορές δέρματος, πυρετό, εφιδρώσεις, διάταση κοιλίας. Ασθενείς με σύνδρομο Louis-Bar (Ataxia-telangiectasia) δυνατόν να εμφανίσουν υποτροπιάζουσα πνευμονία, βρογχεκτασία, πνευμονική ίνωση. (1,2)

Λοιμώξεις

Πολυάριθμα λοιμώδη νοσήματα προσβάλλουν το δέρμα και το αναπνευστικό σύστημα. Πολλά ιογενή νοσήματα προσβάλλουν το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό και προκαλούν μη ειδικά δερματικά εξανθήματα και πολύμορφο ερύθημα. Σε λοιμώξεις του αναπνευστικού από mycoplasma συχνά εμφανίζεται βαρύ πολύμορφο ερύθημα (Stevens-Johnson Syndrome). Στην ψιττάκωση (ορνίθωση) σχετικά συχνά εμφανίζεται οζώδες ερύθημα. (1,2,3)

Η φυματίωση προκαλεί μη ειδικές δερματικές βλάβες, όπως πολύμορφο ερύθημα, οζώδες ερύθημα, καθώς και ειδικές δερματικές βλάβες, όπως χοιραδικό λειχήνα (lichen Scrofulosorum), σκληρό ερύθημα του Bazin, και βλατιδονεκρωτικές φυματίδες. (1,2)

Μερικές συστηματικές μυκητιάσεις προκαλούν μη ειδικές δερματικές βλάβες, όπως πολύμορφο ερύθημα, αλλά και ειδικές δερματικές βλάβες με αιματογενή διασπορά. Άλλες μυκητιάσεις έχουν πρωτοπαθείς δερματικές βλάβες, αλλά και επέκταση σε εσωτερικά όργανα, περιλαμβανομένων των πνευμόνων (π.χ. σποροτρίκωση). (1,2)

Νοσήματα συνδετικού ιστού

Η προσβολή του αναπνευστικού είναι συχνή στις διάφορες μορφές της σκληροδερμίας. Η συστηματική σκληροδερμία προκαλεί ινώδη κυψελίτιδα, διάμεση ίνωση, πνευμοθώρακα, εξιδρώματα υπεζωκότος, προσβολή αναπνευστικών μυών, περιορισμό κινητικότητας του θώρακος, λόγω σκληρίας του δέρματος και περιοριστική αναπνευστική ανεπάρκεια. Στο σύνδρομο CREST συχνά έχουμε προσβολή των πνευμο-

νικών αγγείων και πνευμονική υπέρταση. Το 50% των ασθενών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και θετικά αντι-U1RNP αντισώματα, και το 25% των ασθενών με μεικτή νόσο του συνδετικού ιστού έχουν πλευρίτιδα. (1,2)

Σε ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο συχνά παρατηρείται πνευμονική εμβολή, αιμορραγία, έμφρακτα και πνευμονική υπέρταση. (2)

Η υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτις οφείλεται σε αυτοαντισώματα έναντι του κολλαγόνου τύπος II και είναι δυνητικά θανατηφόρο νόσημα. Το 50% των ασθενών με υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα εμφανίζει δύσπνοια, αναπνευστικό συριγμό, λόγω οιδήματος του αναπνευστικού σωλήνος και συμπτώσεως των χόνδρων στο λάρυγγα και την τραχεία. Στο νόσημα αυτό συχνά παρατηρείται φλεγμονή του χόνδρου των πλευρών, των πτερυγίων των ώτων, της ρινός με αποτέλεσμα την απόφραξη της ρινός, καθώς επίσης προσβολή των αρθρώσεων και υψηλή T.K.E. Η υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτις μιμείται διάφορες αγγειίτιδες και κυρίως την κοκκιωμάτωση Wegener. Τα λοβία των πτερυγίων των ώτων στερούνται χόνδρου και δεν προσβάλλονται. (1,2)

Η δερματομυοσίτις δυνατόν να οφείλεται σε καρκίνο των βρόγχων, τη συχνότερη νεοπλασία των ανδρών. Η μυϊκή αδυναμία λόγω μυοσίτιδος των μεσοπλευρίων και θωρακικών μυών δυσχεραίνει την αναπνευστική λειτουργία. Η προσβολή των μυών λάρυγγος, φάρυγγος δυνατόν να προκαλέσει πνευμονία εξ εισροφήσεως. Η δερματομυοσίτις δυνατόν επίσης να προκαλέσει διάμεση νόσο των πνευμόνων και αποφρακτική βρογχιολίτιδα. Στη δερματομυοσίτιδα με προσβολή των πνευμόνων έχουμε αυτοαντισώματα έναντι της συνθετάσης (anti-aminoacyl-tRNA Synthetase antibodies) και ιδιαίτερα αντι-Jo-1. Μόνο το 15-20% των ασθενών με δερματομυοσίτιδα έχουν τα αντισώματα αυτά. Το σύνδρομο αντι-συνθετάσης (anti-synthetase syndrome) περιλαμβάνει δερματομυοσίτιδα (πολυμυοσίτιδα), διάμεση πνευμονική νόσο, αρθρίτιδα, φαινόμενο Raynaud και δερματίτιδα χειρών, η οποία περιγράφεται ως "χέρια τεχνίτου μηχανικού" (mechanic's hands). Η δερματομυοσίτιδα έμμεσα δυνατόν να συσχετίζεται με πνευμονική νόσο, ως επακόλουθο θεραπείας (σε ασθενείς με AIDS) ή σπάνια με πνευμονίτιδα, οφειλομένη στη χορήγηση μεθοτρεξάνης. (2,5)

Στο σύνδρομο Sjögren εμφανίζεται κυψελιδίτις στο 50% των ασθενών, αλλά συχνά είναι ασυμπτωματική. Αποξηραμένες εκκρίσεις προδιαθέτουν στην εμφάνιση πνευμονίας καθώς και αποφρακτικής και διαμέσου νόσου των πνευμόνων. (2)

Αγγειίτιδες και ουδετεροφιλικές δερματοπάθειες (Vasculitis, Neutrophilic dermatoses)

Προσβολή των πνευμόνων παρατηρείται σε διάφορες αγγειίτιδες και κυρίως την κοκκιωμάτωση Wegener, νόσο Churg-Strauss, την οζώδη πολυαρτηρίτιδα και νόσο Αδαμαντιάδη – Behcet. (1,2,5)

Νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet. Το 5-10% των ασθενών έχουν προσβολή του αναπνευστικού με πλευρίτιδα και ακτινογραφικά ευρήματα των πνευμονικών πυλών. Τα ανευρύσματα πνευμονικής αρτηρίας αποτελούν τη πιο σημαντική επιπλοκή, η οποία δυνατόν να είναι θανατηφόρος. (1,6)

Αγγειίτις μικρών αγγείων. Όλες οι αγγειίτιδες των μικρών αγγείων, ακόμη και η κνιδωτική αγγειίτις, δυνατόν να προσβάλλουν τους πνεύμονες και να προκαλέσουν χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και άσθμα. (1)

Κοκκιωμάτωση Wegener. Είναι σπάνιο νόσημα και χαρακτηρίζεται από νεκρωτική κοκκιωματώδη αγγειίτιδα ανωτέρου και κατωτέρου αναπνευστικού, νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα και διάχυτη αγγειίτιδα διαφόρων οργάνων. Δερματικές εκδηλώσεις είναι συχνές και περιλαμβάνουν αγγειίτιδα με ψηλαφητή πορφύρα, υποδόρια οζίδια και ελκώσεις. Από το ανώτερο αναπνευστικό ρινικές εκκρίσεις, ελκώσεις και αιμορραγίες καθώς και ελκώσεις στόματος. Αμφοτερόπλευρη διήθηση, οζίδια και σπήλαια στους πνεύμονες καθώς και υπογλωττιδική στένωση και στένωση τραχείας και βρόγχων. Σε ασθενείς με προσβολή των πνευμόνων και των νεφρών η πρόγνωση είναι επιφυλακτική. Διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία λόγω εκτεταμένης πνευμονικής τριχοειδίτιδος είναι επιπλοκή απειλητική για τη ζωή ασθενών με κοκκιωμάτωση Wegener. (1,2)

Σύνδρομο Churg-Strauss (Αλλεργική κοκκιωματώδης αγγειίτις)

Εμφανίζει ρινίτιδα, άσθμα, πνευμονίτιδα, πυρετό, κακουχία, ηωσινοφιλία, διάχυτη αγγειίτιδα, νευροπάθεια, προσβολή καρδιάς και νεφρών και από το δέρμα πορφυρικό εξάνθημα και οζίδια. (1,2)

Οζώδης πολυαρτηρίτις και μικροσκοπική πολυαγγειίτις (μικροσκοπική πολυαρτηρίτις)

Η δ.δ. γίνεται από το μέγεθος των προσβαλλομένων αγγείων και τη συνήθη απουσία των αντισωμάτων antineutrophil cytoplasm antibodies έναντι της myeloperoxidase (MPO-ANCA) στην οζώδη πολυαρτηρίτιδα. Στην οζώδη πολυαρτηρίτιδα προσβάλλονται οι αρτηρίες των βρόγχων και σπανίως οι πνεύ-

μονες. Αντιθέτως, η μικροσκοπική πολυαγγειίτις έχει πολλές ομοιότητες με την κοκκιωμάτωση Wegener και προκαλεί προσβολή ρινοφάρυγγος, αγγειίτιδα νεφρών, κυψελιδική αιμορραγία. Η παρουσία κοκκιωμάτων και πρωτεϊνάσης 3-ANCA (ενδεικτικά κοκκιωμάτωσης Wegener) βοηθούν στη διαφοροδιάγνωση των νοσημάτων αυτών. (2,3)

Ουδετεροφιλικές δερματοπάθειες

Το γαγγραινώδες πυόδερμα και οι ουδετεροφιλικές δερματοπάθειες δυνατόν να προσβάλλουν τους πνεύμονες και την τραχεία με εστιακές πυκνές διηθήσεις με ουδετερόφιλα. (6)

Άλλα συστηματικά νοσήματα

Σαρκοείδωση. Πυλαία λεμφαδενοπάθεια με οζώδες ερύθημα παρατηρείται στην οξεία σαρκοείδωση. Στη χρόνια σαρκοείδωση έχουμε προσβολή κυρίως των πνευμόνων και στο 30% των περιπτώσεων δερματικές βλάβες. (1,7)

Πολυκεντρική δικτυοϊστοκυττάρωση. Δυνατόν να προκαλέσει εξίδρωμα υπεζωκότος και πυλαία λεμφαδενοπάθεια. Δυνατόν επίσης να αποτελεί παρανεοπλασματική εκδήλωση. (2,8)

Σκληρομυξοίδημα (Scleromyxoedema). Προσβάλλει τους πνεύμονες με δύσπνοια και πνευμονική υπέρταση. (1,9)

Αμυλοείδωση. Η πρωτοπαθής αμυλοείδωση συχνά προσβάλλει τους πνεύμονες και δυνατόν να προκαλέσει δύσπνοια. Η προσβολή των πνευμόνων αρκετά συχνά είναι ασυμπτωματική. (2,9)

Λεμφωματοειδής κοκκιωμάτωση (Lymphomatoid granulomatosis). Προσβάλλει κυρίως τους πνεύμονες και ακτινολογικά εμφανίζει πολλαπλά μικρά οζίδια στην περιφέρεια των κάτω πνευμονικών πεδίων. Στο 50% των ασθενών προκαλεί δερματικές βλάβες στο πρόσωπο με διηθημένες πλάκες και οζίδια, τα οποία δυνατόν να νεκρωθούν και να ελκωθούν. Ιστολογικά υπάρχουν νεκρωτικές αγγειοκεντρικές βλάβες σε διάφορα όργανα με διήθηση από άτυπα λεμφοκύτταρα. Το νόσημα αυτό συμπεριφέρεται ως λέμφωμα με επιφυλακτική πρόγνωση. (1,2)

ΔΙΑΦΟΡΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Σύνδρομο κιτρίνου όνυχος (Yellow nail Syndrome)

Χαρακτηρίζεται από την τριάδα: πρωτοπαθές λεμφοίδημα, κίτρινοι όνυχες, εξίδρωμα υπεζωκότος. Οι όνυχες παρουσιάζουν πάχυνση, εγκάρσιες ακρολο-

φίες, μειωμένη ανάπτυξη, αύξηση κυρτότητας, ονυχόλυση, κίτρινη απόχρωση με συχνή απουσία επωνυχίου και μηνίσκου του όνυχος. Οι αλλοιώσεις των ονύχων είναι δευτεροπαθείς και οφείλονται σε συγγενή υποπλασία των λεμφαγγείων, η οποία προκαλεί λεμφοίδημα επεκτεινόμενο μέχρι τους μηρούς. Η υποτροπιάζουσα λεμφαγγειίτις επιτείνει το οίδημα. Από το αναπνευστικό έχουμε παραρρινοκολπίτιδα, εξίδρωμα υπεζωκότος, πολλές υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού (συχνές λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού, βρογχεκτασία, πνευμονία). Η πνευμονική προσβολή και το λεμφοίδημα δυνατόν να εμφανισθούν όψιμα. Μικρός αριθμός ασθενών εμφανίζει τελικά λέμφωμα ή σάρκωμα με μεταστάσεις. (1,2,10)

Βράγχος φωνής ως σημείο συστηματικής νόσου.

Το βράγχος φωνής λόγω προσβολής του λάρυγγος και της τραχείας αποτελεί σημαντική εκδήλωση σε ορισμένα συστηματικά νοσήματα με προσβολή του δέρματος (συγγενής παχυονυχία, σύνδρομο de Lange, νόσος Farber, πολύμορφο ερύθημα, σαρκοείδωση, δευτερόγονος σύφιλη, επιδημικός τύφος, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, δερματομυοσίτιδα). Η αλλοίωση της φωνής έχει επίσης μεγάλη διαγνωστική αξία σε νοσήματα, όπως: λιπιδειδική πρωτεϊνώση, κοινή πέμφιγα, υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτις, υποθυρεοειδισμός. Μερικά από αυτά τα χρόνια νοσήματα δυνατόν να επιπλακούν με καρκίνωμα του λάρυγγος. (2)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Franks A.G Jr, Werth VP. Cutaneous aspects of cardiopulmonary disease. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York, McGraw-Hill 2003, 1625-1634.
2. Graham RM & Cox NH. Systemic disease and the skin. In: Rook's Textbook of Dermatology. Massachusetts. Blackwell Science 2004, 59.56-59.61.
3. Prakash UB. Respiratory manifestations of systemic disease: lower airways in systemic disease. Postgrad. Med. 1984;76:143-52.
4. Broughton RBK. Pulmonary tuberous sclerosis presenting with pleural effusion. BMJ 1970;1:477-478.
5. Cox NH, Langtry JAA, Lawrence CM, et al. Dermatomyositis: disease associations and an evaluation of screening investigations for malignancy. Arch Dermatol 1990;126:61-65.
6. Merke DP, Honig PJ, Potsic WP. Pyoderma gangrenosum of the skin and trachea in a 9-month old body. J. Am. Acad. Dermatol. 1996;34:681-2.
7. English JC, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. J. Am. Acad.

- Dermatol. 2001;44:725-743.
8. Leshner JL Jr, Allen BS. Multicentric reticulohistiocytosis. J. Am. Acad. Dermatol. 1984;11:713-723.
 9. Rongioletti F, Rebora A. Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus and scleromyxedema. J. Am. Acad. Dermatol. 2001;44:273-281.
 10. Lodge JP, Hunter AM, Saunders NR. Yellow nail syndrome associated with empyema. Clin. Exp. Dermatol. 1989;14:328-329.

Δερματολογικές εκδηλώσεις σε ρευματικά νοσήματα

Κ. Σκρεπετού

ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Ο ερυθματώδης λύκος είναι μία πολυσυστηματική αυτοάνοση νόσος της οποίας το κλινικό φάσμα κινείται σε μία ευρεία ζώνη από μία σχετικά αθώα αυτοπεριοριζόμενη δερματική νόσο έως μία ιδιαίτερα σοβαρή, ενίοτε θανατηφόρο κατάσταση, με ποικίλες συστηματικές εκδηλώσεις.

Οι δερματικές εκδηλώσεις της νόσου κατά Gilliam διαιρούνται σε ειδικές για τη νόσο (με χαρακτηριστικά ιστοπαθολογικά ευρήματα) και μη ειδικές για λύκο δερματικές βλάβες.

I. Με ειδικά ιστοπαθολογικά ευρήματα:

- A. Χρόνιος δερματικός λύκος (CCLE)
- B. Υπόξυς δερματικός λύκος (SCLE)
- Γ. Οξύς δερματικός λύκος (ACLE)

A. Ο χρόνιος δερματικός λύκος (CCLE) έχει 5 υποτυπούς:

1. Δισκοειδής λύκος DLE (εντοπισμένος ή διάσπαρτος)

Η βλάβη του DLE χαρακτηρίζεται από ερύθημα, τηλαγγειεκτασίες και προσκολλημένο λέπι λεπτό ή παχύ, θυλακικά βύσματα, διαταραχές στη χρώση και επακόλουθη ατροφία/ουλή. Οι βλάβες είναι καλά περιγεγραμμένες και η παρουσία της ατροφίας είναι χαρακτηριστική στη διαφορική διάγνωση, διαφοροποιώντας τη από τις υπόλοιπες μορφές λύκου.

Ασθενείς με περιορισμένη νόσο έχουν βλάβες μόνο στο κεφάλι και το λαιμό και 50% πιθανότητα να μπου σε ύφεση, ενώ ασθενείς με διάσπαρτες βλάβες κεφαλής έχουν πολύ υψηλότερη πιθανότητα για μετάπτωση σε συστηματική μορφή (DLE-SLE subject) και λιγότερο από 10% πιθανότητα να μπου σε ύφεση.

2. Υπερτροφικός ερυθματώδης λύκος (μυρμηκιώδης)

Εδώ υπάρχει έντονη υπερκεράτωση και οι βλάβες δίδουν τη μορφή μυρμηκιών ή SCC ή κερατοσκανθώματος. Είναι ασθενείς που τείνουν να έχουν χρόνια δερματική νόσο, η οποία είναι εξαιρετικά ανθεκτική στη θεραπεία.

3. LE παλαμών- πελμάτων

Ειδική σπανιότερη μορφή που συνοδεύει είτε χρόνια μη συστηματική νόσο, είτε ασθενείς με μετάπτωση DLE→SLE. Είναι επίσης ανθεκτική στη θεραπεία.

4. LE στοματικής κοιλότητας- χειλέων

Κλινικά και ιστολογικά είναι βλάβες παρόμοιες με εκείνες του δερματικού DLE. Είναι διαφορετικές βλάβες από τις ελκώσεις του στόματος που συμβαίνουν στον SLE, οι οποίες ιστολογικά παρουσιάζουν μη ειδικά χαρακτηριστικά και συνοδεύουν ενεργές μορφές της νόσου.

5. LE υποδερματίτις (LEP, Lupus profundus)

Πρόκειται για σπάνια επιπλοκή του χρόνιου δερματικού λύκου, η οποία ιστολογικά είναι λοβώδης υποδερματίτις και συνήθως δε συνιστά ειδική ιστολογική οντότητα. Οδηγεί σε ατροφία δέρματος-υποδορίου και ενίοτε σε έλκωση. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν έχουν συστηματική προσβολή, με συνηθέστερη, εάν υπάρχει, την ήπια νεφρική βλάβη.

DLE→SLE υποκατηγορία

Πρόκειται για μία μικρή υποκατηγορία του χρόνιου δερματικού λύκου, 5-10% των ασθενών, οι οποίοι έχουν συστηματική νόσο σε συνύπαρξη με χρόνιες ατροφικές βλάβες δισκοειδούς λύκου δέρματος.

Οι ασθενείς αυτοί συνήθως έχουν διάσπαρτη μορφή DLE, τηλαγγειεκτασίες περιωνυχίου, υψηλή ΤΚΕ, λευκοπενία και θετικούς τίτλους ANA. Συνήθως με-

σολαβούν 1-4 έτη για τη μετάπτωση σε SLE από το χρόνο της διάγνωσης και μπορεί να υπάρχει ήπια νεφρική βλάβη. Οι ασθενείς αυτής της υποκατηγορίας συνιστούν ειδική οντότητα λύκου λόγω της μακροχρόνιας καλοήθους πορείας της νόσου.

B. Ο υποξύς δερματικός λύκος (SCLE) λαμβάνει τις εξής μορφές:

1. Πολύμορφο εκ φωτός εξάνθημα
2. Δακτυλιοειδής μορφή
3. Ψωριασιόμορφο εξάνθημα
4. Νεογνικός LE
5. Από ανεπάρκεια C₂
6. Φαρμακευτικός SCLE

Οι κυριότερες κλινικές μορφές του υποξέου δερματικού λύκου είναι η δακτυλιοειδής και η ψωριασιόμορφη. Στη δακτυλιοειδή υπάρχουν χαρακτηριστικές στρογγυλές βλάβες με κεντρική ίαση, ενίοτε και λίγο λέπι, χωρίς να καταλείπουν ουλή ή ατροφία. Στον ψωριασιόμορφο υποξύ λύκο οι βλάβες είναι ερυθροματολεπιδώδεις και πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από ψωρίαση και ομαλό λειχήνα. Πιθανότατα πολλές από τις "φωτοευαίσθητες" ψωρίασεις του παρελθόντος υπήρξαν υποξείς λύκοι. Οι βλάβες έχουν συνήθως φωτοευαίσθητη κατανομή και σπάνια μπορεί να συνυπάρχουν και με βλάβες του δισκοειδούς ή του οξέος λύκου.

Περίπου το 50% των ασθενών με υποξύ λύκο πληρούν τα κριτήρια της ACR για SLE. Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις των ανοσολογικών εξετάσεων δίδουν 50-95% θετικότητα στο anti-Ro (SS-A). Παρά την υψηλή αυτή συσχέτιση του anti-Ro (SS-A) με τον υποξύ λύκο, πρέπει να τονιστεί ότι καλύτερος δείκτης της νόσου είναι οι ειδικές κλινικές εκδηλώσεις της.

Γ. Οξύς δερματικός λύκος (ACLE)

Συνηθέστερη εκδήλωση του ACLE είναι το ερύθημα των παρειών "δίκην πεταλούδας". Το εξάνθημα παράγεται ή επιδεινώνεται μετά από έκθεση στον ήλιο και συνοδεύει ενεργή συστηματική μορφή της νόσου. Διάχυτη αλωπεκία είναι επίσης συχνή (τελογενής τύπος) με ταυτόχρονη λέπτυνση των τριχών.

Η φωτοευαίσθησία αποτελεί ένα σταθερό εύρημα όλων των τύπων του δερματικού λύκου, με την έννοια της ανώμαλης αντίδρασης στο ηλιακό φως και το πολύμορφο εξάνθημα εκ φωτός είναι πολύ συχνότερο στους ασθενείς με λύκο και τους στενούς εξ αίματος συγγενείς τους.

II. Εκδηλώσεις λύκου χωρίς ειδικά ιστοπαθολογικά ευρήματα:

A. Αγγειοπάθεια:

1. Αγγειίτιδα > κνιδωτική αγγειίτιδα > λευκοκλαστική αγγειίτιδα (ψηλαφητή πορφύρα)
2. Κνίδωση
3. Ελκώσεις από βλάβες Livedo reticularis (ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα)
4. Φαινόμενο Raynaud's

B. Βλάβες βλεννογόνων (~10%)

Γ. Μη ουλωτική αλωπεκία

Δ. Πομφολυγώδης τύπος LE ή επίκτητη επιδερμόλυση bullosa (αντισώματα έναντι κολλαγόνου τύπου VII)

E. Πιθανές συνοδοί νόσοι:

1. Νόσοι εξ εναποθέσεως βλεννίνης
2. Πορφυρία
3. Ομαλός λειχήνας
4. Ψωρίαση
5. Σύνδρομο Sjögren's (5-30%)
6. Ακανθοκυτταρικό Ca

ΔΕΡΜΑΤΟΜΥΟΣΙΤΙΣ (DM)

Η δερματομυοσίτις είναι μία χρόνια συστηματική αυτοάνοση κατάσταση, που συνδυάζει φλεγμονώδη μυοσίτιδα των εγγύς μυών και χαρακτηριστικές δερματολογικές εκδηλώσεις. Μπορεί να συμβεί και σε παιδιά (Juvenile DM) και περίπου 10% των DM δεν εμφανίζουν μυϊκή συμμετοχή (amyopathic DM, DM sine myositis). Η DM των ενηλίκων >50 ετών συνοδεύεται κατά 30% περίπου με νεοπλασία εσωτερικού οργάνου.

Κλινικά χαρακτηριστικά:

Τα παθογνωμονικά χαρακτηριστικά από το δέρμα της DM είναι κυρίως το εξάνθημα δίκην ηλιοτροπίου στο πρόσωπο και το σημείο του Gottron's. Το εξάνθημα δίκην ηλιοτροπίου συνίσταται από βαθύ κόκκινο-βιολέ διηθημένες οίδηματώδεις πλάκες συμμετρικά κατανεμημένες στο πρόσωπο, κυρίως περιοφθαλμικά. Μερικές φορές είναι ήπιο και εμφανίζεται σαν ιώδης απόχρωση, χωρίς οίδημα στο άνω βλέφαρο. Συνήθως συνοδεύει ενεργή μυοσίτιδα και η επανεμφάνισή του σε ασθενή που ήταν σε ύφεση, θεωρείται υποτροπή της νόσου.

Το σημείο του Gottron's είναι βιολέ κηλίδες-βλατίδες-πλάκες πάνω από τις μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις των άκρων, καθώς και πάνω από σημεία που προεξέχουν τα υποκείμενα οστά, όπως οι αγκώνες,

τα γόνατα, οι ποδοκνημικές αρθρώσεις. Όταν αυτές οι βλάβες έχουν χαρακτήρα βλατιδώδη ή λεικηνοειδή λέγονται βλατίδες του Gottron's.

Αρκετοί σύγχρονοι κλινικοί ερευνητές θεωρούν τα δύο ανωτέρω χαρακτηριστικά στοιχεία της νόσου ως ιδιαίτερες μορφές ενός παθογνωμονικού σημείου της, που είναι το πιοκιλόδεσμα. Αυτό περιλαμβάνει διαταραχές στη χρώση (υπέρ η υπο- μελάγχρωση), τηλαγγειακτασίες και ατροφία, στοιχεία που ανευρίσκουμε όντως και στο σημείο του ηλιοτροπίου και στο σημείο του Gottron's. Ποικιλοδερματικές βλάβες ανευρίσκουμε και στο τριχωτό της κεφαλής μαζί με διάχυτη μη ουλωτική αλωπεκία, καθώς και στο V του θώρακα, κυρίως μετά από έκθεση στον ήλιο (V sign) και τις εκτατικές επιφάνειες των βραχιόνων.

Ένα άλλο ιδιαίτερο παθογνωμονικό σημείο της νόσου είναι οι περιωνύχιες βλάβες με βαθύ ερύθημα, τηλαγγειακτασίες, αιμορραγίες και υπερτροφία του περιωνυχίου. Σπανιότερες βλάβες περιλαμβάνουν φυσαλίδες, πομφόλυγες, φλύκταινες, υποδερματίτιδα και ελκώσεις. Εάν συνυπάρχουν και βλάβες λύκου, οζίδια ή σκληροδακτυλία πρέπει να σκεφθούμε σύνδρομο επικάλυψης με άλλη δερματική νόσο (overlap syndrome) και να αναζητήσουμε τα ανάλογα ανοσολογικά ευρήματα.

Επίσης, εκτός των μυϊκών ενζύμων που αυξάνονται σε μυοσίτιδα αναζητούμε τα αντισώματα Mi 2 (Myositis-specific antibodies MSA στο 15-20% της κλασικής DM) καθώς και JO-1 (tRNA synthetase antibodies).

Τελειώνοντας, πρέπει να τονιστεί η συνύπαρξη της DM με νεοπλασία εσωτερικού οργάνου (περίπου στο 1/3 των περιπτώσεων), καθώς και ότι η αναζήτηση κακοήθειας είναι απαραίτητη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεκρωτικές ή φυσαλιδοπομφολυγώδεις βλάβες. Ο έλεγχος πρέπει να εντοπίζεται κυρίως στις συνηθέστερες νοεπλασίες, ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και να συνεχίζεται για διάστημα 2-3 ετών, εάν ευρεθεί αρνητικός.

ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ

Αν και η σκλήρυνση του δέρματος μπορεί να είναι το αποτέλεσμα πολλών καταστάσεων και νόσων, ο όρος σκληροδερμία χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια ομάδα νόσων άγνωστης αιτιολογίας με σκλήρυνση του δέρματος και ενίοτε βαριά συστηματική νόσο. Διαιρείται κλασικά σε δύο βασικές κατηγορίες: την εντοπισμένη και τη συστηματική μορφή:

A. ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ

- 1) Μορφές: α) Κατά πλάκας
β) Σταγονοειδής
γ) Υποδόρια
- 2) Γενικευμένη μορφή
- 3) Ταινιοειδής σκληροδερμία

Απ' όλες τις παραπάνω μορφές της εντοπισμένης σκληροδερμίας, η κατά πλάκας μορφή είναι μακράν η συχνότερη μορφή. Οι βλάβες ξεκινούν σαν ροδόχρους-ερυθηματώδεις πλάκες με ενεργό ιώδη εξωτερικό δακτύλιο και υπόχρωμο κέντρο που σταδιακά γίνεται υπόσκληρο και στην πορεία μετατρέπεται όλη σε σκληρωτική πλάκα. Υπέρχρωση, αλλά και αχρωμία ακολουθούν μετά πάροδο ετών και η πλάκα μπορεί να μετατραπεί πάλι σε μαλακή.

Η σταγονοειδής μορφή αποτελείται από πολλές μικρές βλάβες (δ~2-5 mm) και συχνά υπάρχει συνύπαρξη- επικάλυψη με σκληρό-ατροφικό λειχήνα. Στη γενικευμένη μορφή οι πλάκες είναι πολλαπλές, συρρέουν, καταλαμβάνουν μεγάλη επιφάνεια του κορμιού και πολύ σπάνια υπάρχει και συστηματική νόσος (προσβολή πνευμόνων, ΓΕΣ)

Στην ταινιοειδή σκληροδερμία η γραμμοειδής-ταινιοειδής βλάβη του σκληροδέρματος καταλαμβάνει εκτός του δέρματος, τον υποδόριο ιστό, τη μυϊκή περιτονία, ενίοτε το μυ και την υποκείμενη άρθρωση με επακόλουθο σοβαρή δυσλειτουργία της προσβεβλημένης περιοχής, συνήθως του σκέλους ενός παιδιού. Εάν προσβληθεί η κεφαλή μπορεί να υπάρχει ημιατροφία προσώπου (Parry- Romberg syndrome). Γενικά, δεν υπάρχει συστηματική συμμετοχή εσωτερικού οργάνου στην εντοπισμένη σκληροδερμία. Η νόσος ακολουθεί καλοήγη πορεία και υποστρέφεται στην πλειονότητα των ασθενών μετά 3-5 έτη. Ειδικά όμως στη βαριά ταινιοειδή μορφή και τη γενικευμένη μορφή, μία μειοψηφία των ασθενών μπορεί να αναπτύξει αυτοαντισώματα και συστηματική νόσο ή μετάπτωση σε συστηματική σκληροδερμία.

Η αιτιολογική σχέση, τέλος, της εντοπισμένης σκληροδερμίας με τη λοίμωξη από *borrelia burgdorferi* είναι υπό αμφισβήτηση, με τους περισσότερους νεότερους ερευνητές να αρνούνται μια τέτοια συσχέτιση, λόγω έλλειψης αξιόπιστων τεχνικών επιβεβαίωσης.

B. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ

Χαρακτηρίζεται από σταδιακή σκλήρυνση δέρματος και εσωτερικών οργάνων και αφορά κυρίως γυναίκες. Διακρίνεται στη διάχυτη και την περιορισμένη μορφή. Αν και η διάχυτη έχει συνήθως βαρύτερη

πορεία και πρόγνωση, δεν υπάρχουν ασφαλείς προβλέψεις για τη νόσο και η περιορισμένη μορφή μπορεί να μεταπέσει σε βαριά, απειλητική για τη ζωής συστηματική νόσο.

Η νόσος συνήθως αρχίζει με φαινόμενο Raynaud's, που είναι σχεδόν πάντα παρόν, και συνεχίζεται με σταδιακή συμμετρική σκλήρυνση του δέρματος κυρίως στα άκρα (χέρια-πόδια-δάχτυλα) και το πρόσωπο. Η ακροσκλήρυνση -σκληροδακτυλία κυρίως και οι αλλοιώσεις των ακροδακτύλων με στένωση, απορρόφηση, *ελκώσεις*, αποτελούν ένα χαρακτηριστικό σημείο της νόσου.

Άλλα συχνά συνοδά κλινικά ευρήματα είναι οι διαταραχές στη χρώση (υπέρχρωση ή υποχρωμία) κατά πλάκας ή περιθλακικά, οι τηλαγγειεκτατικές κηλίδες (mats) κυρίως στα άκρα, το πρόσωπο, τη στοματική κοιλότητα, το θώρακα καθώς και διαταραχές στα αγγεία του περιωνυχίου.

Οι συστηματικές διαταραχές είναι ο κανόνας με συχνότερη προσβολή του οισοφάγου, των πνευμόνων, της καρδιάς και των νεφρών. Η νόσος είναι θανατηφόρος και μετά τη χρήση των αναστολέων της αγγιοτενσίνης, η προσβολή των πνευμόνων έχει αντικαταστήσει σαν κύρια αιτία θανάτου την προσβολή των νεφρών.

Το σύνδρομο CREST θεωρείται μία υποκατηγορία της συστηματικής σκληροδερμίας με ηπιότερη πορεία και καλή πρόγνωση, και χαρακτηρίζεται από την εύρεση των ειδικών αντισωμάτων της νόσου, των αντικεντρομεριδιακών.

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΣ (ΡΑ)

Αρκετά δερματολογικά ευρήματα έχουν αναφερθεί ότι συνοδεύουν τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, χωρίς όμως να υπάρχουν παθολογικά ευρήματα, αν εξαιρέσουμε τα ρευματικά οζίδια. Έτσι έχουμε:

1. Ρευματικά οζίδια, ρευματικές βλατίδες και ελκωτική ρευματική νεκροβίωση (ρευματικά πασσαλοειδή κοκκιώματα): είναι στερεά, υποδόρια οζίδια μεγαλύτερα από 0,5 cm, συνήθως πάνω από προέχουσες αρθρώσεις όπως του αγκώνα, που συνοδεύουν ενεργές μορφές της ΡΑ με σοβαρή αρθρίτιδα και υψηλό τίτλο ρευματοειδούς παράγοντα. Τα βρίσκουμε στο 25% των ασθενών με ΡΑ.
2. Αγγειίτιδα: προσβάλλονται αγγεία διαφόρων μεγεθών με ανάλογα ευρήματα στο δέρμα από μικρές πετέχειες και ψηλαφητή πορφύρα έως μεγάλες πλάκες με *ελκώσεις*, livedo reticulatis και γαγγραινες δακτύλων. Σε βαριά προσβολή συνυπάρχει και αγγειίτιδα εσωτερικών οργάνων, με τη θνητότητα

να φτάνει το 30%.

3. Ουδετεροφιλικές δερματοπάθειες: μία ειδική κατηγορία νόσων που ενίοτε συνοδεύουν την ΡΑ με κύριους εκπροσώπους το σύνδρομο Sweet's και το γαγγραινώδες πυόδερμα, καθώς και τη δερματική ουδετεροφιλική δερματοπάθεια.
4. Έλκη κάτω άκρων: μπορεί να οφείλονται σε αγγειίτιδα, σε γαγγραινώδες πυόδερμα, σε σύνδρομο Felty και.
5. Κηλιδοβλατιδώδες μη ειδικό παροδικό εξάνθημα, ενίοτε κνιδωτικό, που συνοδεύει τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα (v. Still's) με χαρακτηριστική ροζέ-salmon χροιά και έξαρση αργά το απόγευμα.
6. Διάφορες βλάβες, όπως ερύθημα παλαμών, τηλαγγειεκτασίες περιωνυχίου, εστιακή ή γενικευμένη υπέρχρωση, λέπτυνση του δέρματος πάνω από αρθρώσεις, κίτρινη χροιά, διαταραχές ονύχων.
7. Συνοδευτικές νόσοι: αρκετές μελέτες συνδέουν την ΡΑ με χρόνια πομφολυγώδη νοσήματα, κυρίως την επίκτητη πομφολυγώδη επιδερμόλυση καθώς και με συστηματική αμυλοείδωση.

ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΣ (ΨΑ)

Η ψωριασική αρθρίτις αποτελεί περίπου το 10% των αρθριτίδων και προσβάλλει κυρίως ενήλικες με μέση ηλικία τα 40 έτη, ανεξαρτήτως φύλου. Ο γενετικός παράγων παίζει ιδιαίτερο ρόλο, καθώς και η συσχέτιση με HLA B27 κυρίως στην ψωριασική σπονδυλίτιδα.

Υπάρχουν πέντε κύριοι τύποι ψωριασικής αρθρίτιδας, με κύρια μορφή (70%) την ασύμμετρη μονοαρθρίτιδα ή ολυγοαρθρίτιδα των μικρών αρθρώσεων των δακτύλων των άκρων. Δεύτερη συχνότερη μορφή (15%) είναι η συμμετρική πολυαρθρίτιδα, κατάσταση που μοιάζει πολύ με την ΡΑ, αλλά είναι περισσότερο καλοήθης. Σπανιότερες (από 5%) είναι αυτή που προσβάλλει κυρίως τις άπω μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις και προκαλεί παραμόρφωση "σαν λουκάνικα" στα δάχτυλα, η βαριά καταστροφική μορφή με απορροφήσεις και έντονη παραμόρφωση στα άκρα και η ψωριασική σπονδυλίτιδα, που συνήθως συνοδεύει τις άλλες μορφές.

Η ψωρίαση, ως βασική νόσος προηγείται ή συνοδεύει φανερά την αρθρίτιδα στο 75% περίπου των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα. Τα δυστροφικά ψωριασικά νύχια εμφανίζονται στο 85% των ασθενών με ΨΑ και σχεδόν πάντα σε όσους προσβάλλονται οι άπω μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις.

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι το 1/3 των ασθενών με γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση έχουν και ψωριασική αρθρίτιδα, συνήθως σοβαρή, καθώς προ-

σβάλλεται η ΣΣ.

Η εντοπισμένη φλυκταινώδης ψωρίαση των παλαμών και πελμάτων ή των ακροδακτύλων (Hallorau) συνοδεύεται συχνά από σοβαρή περιφερική αρθρίτιδα και συστηματικές εκδηλώσεις που κάνουν επικάλυψη με το σύνδρομο Reiter.

Δεν είναι ασυνήθιστο επίσης, ασθενείς με σοβαρή αρθρίτιδα να έχουν ήπια ψωρίαση "κρυμμένη" σε διάφορα σημεία που συνήθως δεν ελέγχονται, όπως το περίνεο, τον ομφαλό, οπισθοωτιαία, τη βάλανο και τις μασχάλες (ανάστροφη ψωρίαση).

ΣΥΝΔΡΟΜΟ (BEHCET'S) ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ

Η διάγνωση του συνδρόμου Behcet's, που είναι πολυσυστηματική νόσος, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν παθογνωμονικά κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα, τίθεται με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια για τη νόσο, τα οποία είναι:

- A. Υποτροπιάζουσες άφθες στοματικής κοιλότητας (κύριο πρωτεύον κριτήριο, με τουλάχιστον τρία επεισόδια το χρόνο και δύο από τα επόμενα δευτερεύοντα κριτήρια)
 - B. 1. Υποτροπιάζοντα έλκη γεννητικών οργάνων (60-80%)
 2. Οφθαλμικές βλάβες (ραγοειδίτιδα, αγγειίτιδα αμφιβληστροειδούς)
 3. Pathergy test θετικό
 4. Δερματικές βλάβες
- Οι δερματικές βλάβες στο Behcet's, εκτός των ελκών -που μπορεί να είναι μονήρη ή πολλαπλά, μικρά ή μεγάλα, ερπητόμορφα ή σαν φτιαγμένα με runch-είναι οι εξής:
- α. Οζώδες ερύθημα ή βλάβες που μοιάζουν με οζώδες ερύθημα στα κάτω άκρα και ιστολογικά είναι διαφραγματική ή και λοβιδιακή υποδερματίτιδα.
 - β. Βλατιδο-φλυκταινώδες εξάνθημα κορμού ή βλάβη σαν θυλακίτιδα που αποτελούν ουσιαστικά βλάβες ουδετεροφιλικής αγγειίτιδας ή περιαγγειίτιδας. Το Pathergy test γίνεται με νυγμό ή ενδοδερμική έγχυση 1 ml φυσιολογικού ορού και είναι θετικό στο 40-80% των ασθενών με σύνδρομο Behcet's.

Παρουσιάζεται μία βλατιδοφλυκταινώδης βλάβη λίγες ώρες μετά το νυγμό (κλινικά Pathergy θετικό) ή γίνεται ιστολογική εξέταση μετά από 24-72 ώρες όπου φαίνεται η ουδετεροφιλική περιαγγειίτιδα (ιστολογικό Pathergy θετικό). Θετικό Pathergy test μπορεί να έχουμε και σε άλλες ουδετεροφιλικές νόσους, όπως το σύνδρομο Sweet, το pyoderma gangrenosum ή σε αρθρίτιδα που συνοδεύει φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου.

Αρθρίτιδα υπάρχει περίπου στους μισούς ασθε-

νείς με σύνδρομο Behcet's, οι δε οφθαλμικές βλάβες και τα νευρολογικά συμπτώματα παρουσιάζονται στο 25-90% των ασθενών και είναι η κύρια αιτία των απειλητικών για τη ζωή διαταραχών του συνδρόμου.

Η νόσος απαιτεί τη συνεργασία πολλών ειδικοτήτων για την αντιμετώπισή της ανάλογα με το σύστημα που προσβάλλεται καθ' υπερκοχήν και τη βαρύτητα της προσβολής και είναι συχνά πρόκληση για τους κλινικούς ο έλεγχος των πολλαπλών προβλημάτων που προκαλεί.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJÖGREN'S (SS)

Το σύνδρομο Sjögren's (SS) είναι μία χρόνια, σχετικά συχνή αυτοάνοση διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση των εξωκρινών αδένων, με αποτέλεσμα ξηροστομία και ξηροφθαλμία. Σε περισσότερο από το 1/3 των ασθενών υπάρχουν εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις της νόσου, όπως στο δέρμα, τους νεφρούς, το ήπαρ, τα αγγεία και τους μυς.

Το σύνδρομο Sjögren's μπορεί να ανευρεθεί μόνο του (πρωτοπαθές SS) ή να συνοδεύει άλλη αυτοάνοση κατάσταση, όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα, συστηματικό λύκο ή συστηματική σκληροδερμία (δευτεροπαθές SS). Το 5% των ασθενών αναπτύσσει Β-λέμφωμα.

Οι εκδηλώσεις από το δέρμα περιλαμβάνουν ξηρότητα, αίσθημα νυγμών ή κνησμού και προβλήματα από την προσβολή των βλεννογόνων (ξηροστομία, ξηροφθαλμία, χειλίτιδα, δυσπαρεύνεια).

Η πορφύρα στα άκρα είναι μάλλον συχνό εύρημα στους υπεργαμμασφαιρινικούς ασθενείς, ενώ η ψηλαφητή πορφύρα είναι εκδήλωση λευκοκλαστικής αγγειίτιδας.

Τα τελευταία χρόνια σημαντικός αριθμός εργασιών αναφέρεται σε μία χαρακτηριστική εκδήλωση του SS από το δέρμα, το δακτυλιοειδές ερύθημα. Οι βλάβες είναι δακτυλιοειδείς με επηρμένα όρια και ωχρο κέντρο, και εμφανίζονται κυρίως στο πρόσωπο, τα άνω άκρα και τον κορμό, συχνά συρρέουν και σχηματίζουν πολυκυκλικά σχέδια. Χαρακτηριστικά δεν φέρουν ιδιαίτερο λέπι, εν αντιθέσει με τον υποξύ λύκο, όπου συνήθως εκεί οι δακτυλοειδείς βλάβες του έχουν λέπια. Το δακτυλιοειδές ερύθημα στο πρωτοπαθές SS έχει ισχυρότατη συσχέτιση με την ανεύρεση στον ορό των αντισωμάτων Ro/SSA και λιγότερο των La/SSB. Φαινόμενο Raynaud's και βλάβες σαν χείμετλα στα άκρα παρουσιάζονται επίσης αρκετά συχνά.

ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΙΚΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ**1. ΣΥΝΔΡΟΜΟ SWEET'S**

Το 1964 ο Sweet περιέγραψε μία ομάδα ασθενών με υποτροπιάζοντα επεισόδια οδυνηρών πλακών στο σώμα, που συνοδεύονταν από αρθαλγίες, πυρετό και λευκοκυττάρωση. Η χαρακτηριστική βλάβη είναι ερυθηματώδης πλάκα, σαφώς αφορισμένη με επιφάνεια που δίδει την εντύπωση μικροφυσσαλιδοποίησης. Φλύκταινες μπορεί να εμφανισθούν στην επιφάνεια της πλάκας ή μεμονωμένες ή μετά από μικροτραυματισμό που οδηγούν σε έλκωση (θετικό pathergy test)

Το σύνδρομο Sweet χωρίζεται σε πέντε κατηγορίες ανάλογα με την αιτιολογία του:

1. Το συχνότερο ιδιοπαθές σύνδρομο Sweet συνήθως μετά από λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού.
2. Το συνδεόμενο με υποκείμενη κακοήθεια, συνήθως του αιμοποιητικού συστήματος (μυελογενής λευχαιμία) αλλά σπανιότερα και συμπαγών όγκων (~15%)
3. Το συνοδευόμενο με αυτοάνοσες διαταραχές (φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου- κολλαγονώσεις, σύνδρομο Behcet's)
4. Το φαρμακογενές Sweet (φουροσεμίδη, υδραλαζίνη, μινουκυκλίνη, σουλφομεθοξαζόλη κα)
5. Το συνδεόμενο με κύηση.

Οι βλάβες του Sweet συνήθως υποχωρούν εντός δύο μηνών, αλλά όχι σπάνια υποτροπιάζουν ή είναι χρόνιες. Εργαστηριακά υπάρχει ουδετεροφιλική λευκοκυττάρωση και ιστολογικά επίσης διήθηση χορίου αποτελούμενη συνήθως από ώριμα ουδετερόφιλα, κυρίως περιαγγειακά.

Επειδή η κατάσταση δεν είναι εύκολα διαγνωσίμη και μιμείται άλλες δερματοπάθειες, έχουν θεσπιστεί κριτήρια διάγνωσης της νόσου.

Μείζονα κριτήρια:

1. Απότομη εμφάνιση των ειδικών δερματικών βλαβών
2. Ιστολογικά συμβατή διάγνωση
Ελάσσονα κριτήρια:
1. Προηγούμενη λοίμωξη αναπνευστικού, ή συνοδευτική νόσος του αιμοποιητικού, ή συνοδευτικές χρόνιες φλεγμονώδεις αυτοάνοσες παθήσεις, ή κύηση.
2. Πυρετός.
3. Λευκοκυττάρωση.
4. Εξαιρετική ανταπόκριση στα συστηματικά κορτικοειδή.

Για τη διάγνωση απαιτούνται δύο μείζονα και δύο ελάσσονα κριτήρια.

2. ΓΑΓΓΡΑΙΝΩΔΕΣ ΠΥΟΔΕΡΜΑ (PG)

Το γαγγραινώδες πυόδερμα είναι μία ασυνήθης, ελκωτική, χρόνια δερματική νόσος με ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά. Πολύ συχνά συνοδεύει συστηματική νόσο και συγκεκριμένα:

1. Φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου (~5%) (Crohn's, ελκώδης κολίτιδα)
2. Αιματολογικές παθήσεις (μονοκλωνικές γαμμοπάθειες ~10%, λευχαιμία, μυελοδυσπλασίες, πολλαπλούν μυέλωμα)
3. Αρθρίτιδες (~35%) (οροαρνητικές αρθρίτιδες που συνοδεύουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, οροαρνητικές ασύμμετρες των μεγάλων αρθρώσεων, ρευματοειδή αρθρίτιδα, σπονδυλίτιδα, οστεοαρθρίτιδα)

Το γαγγραινώδες πυόδερμα είναι μία ουδετεροφιλική δερματοπάθεια ιστολογικά με πυκνή ουδετεροφιλική διήθηση χορίου χωρίς πρωτοπαθή αγγειίτιδα. Θεωρείται δε ότι αποτελεί μία εκδήλωση ανοσολογικής υπερδιέγερσης (κυτταρικής και χυμικής). Διακρίνεται κλινικά σε 4 υπότυπους:

1. Τον ελκωτικό, που είναι συνηθέστερος
2. Τον πομφολυγώδη (επιφανειακός τύπος, στα άνω άκρα ή το πρόσωπο, που συνοδεύει αιματολογική νόσο)
3. Τον φλυκταινώδη (συνοδεύει συνήθως ελκώδη κολίτιδα, ο ασθενής έχει υψηλό πυρετό και οι βλάβες θυμίζουν τη φλυκταινώδη αγγειίτιδα του συνδρόμου Behcet's)
4. Τον βλαστικό (επιπολής κοκκιωματώδες πυόδερμα)
5. Το γαγγραινώδες πυόδερμα των στομιών (κολοστομία, ειλεοστομία)

Η έλκωση στο κλασικό γαγγραινώδες πυόδερμα έχει σαφή όχθο με ένα βαθύ ερυθηματώδες-ιώδες χρώμα, που μπορεί να επεκτείνεται περιφερειακά και είναι ιδιαίτερα επώδυνο.

Η διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με γαγγραινώδες πυόδερμα έχει δύο βασικούς στόχους: 1) να αποκλείσει άλλες αιτίες που προκαλούν δερματικές ελκώσεις και 2) να καθορίσει αν υπάρχει συστηματική νόσος που να συνοδεύει το πυόδερμα (~60%) του οποίου η θεραπεία συχνά βοηθά στην επούλωση της ούτως ή άλλως δυσίατης αυτής χρόνιας ελκωτικής νόσου.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Callen JP, Lupus Erythematosus. In: Callen J.P., Jorizzo JL eds, "Dermatological signs of internal disease", Philadelphia, Elsevier Science 2003; 1-9
2. Jorizzo JL. Dermatomyositis. In: Bologna JL, Jorizzo JL,

- Rapin RP eds, *Dermatology* 1st edn, Philadelphia, Elsevier Science, 2003, 615-623
3. Callen JP Dermatomyositis. *Lancet* 2000; 355: 53-57
 4. Sontheimer RD. Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis, *Curr Opin Rheumatol.* 1999; 11: 457-482
 5. Falanga V, Jorizzo JL, Scleroderma, Raynaud's Phenomenon and related conditions. In: Callen JP, Jorizzo JL, *Dermatological signs of internal disease.* 3rd edn. Philadelphia. Elsevier Science, 2003; 17-21
 6. Provost TT, Greenberg AS, Falanga V, Localized cutaneous sclerosis. In: Sontheimer RD, Provost TT. *Cutaneous Manifestation of Rheumatic Diseases*, Philadelphia, Williams and Wilkins, 2004; 125-132
 7. Tzioufas AG, Moutsopoulos HM, Sjogren's syndrome. In: Katsambas AD, Lotti TM. *European Handbook of Dermatological Treatments.* 2nd edn, Springer-Verlag Berlin, 2003; 490-493
 8. Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999; 40: 1-18
 9. Jorizzo JL, Daniels JC. Dermatologic conditions reported in patients with reumatoid arthritis: *J. Am. Acad. Dermatol.* 1983; 8: 439-453
 10. Von den Driesch. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994; 31: 535-556
 11. Eccles JT, Wright V. Psoriatic arthritis. Clinical aspects and management. *Dermatol. Clin.* 1984; 2: 477-491
 12. Hughes AP, Jackson JM, Callen JP. Clinical features and treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. *JAMA.* 2000; 284: 1546-1548.