

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 70 • Τεύχος 2
Απρίλιος – Ιούνιος 2004

Περιεχόμενα

<i>Ενημερωτικά άρθρα</i>	89	Ερλίχια: Ένας νέος παθογόνος μικροοργανισμός για τον άνθρωπο <i>Κ. Μανίκα, Σ. Αλεξίου-Δανηήλ</i>
	102	Μετρομίνη και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών: έχει θέση η μετρομίνη στη θεραπεία του συνδρόμου; <i>Α. Κούρτης, Α. Αβραμίδης</i>
	109	Ελεύθερες ρίζες και οξειδωτικό στρες στη λοίμωξη από HIV-1: σύγχρονες απόψεις και μελλοντικές κατευθύνσεις <i>Χ. Νταής</i>
<i>Ερευνητικές εργασίες</i>	115	Η επίδραση της θυμεκτομής στον ιππόκαμπο επιμύων <i>Α. Καϊκή-Ασάρα, Α. Οικονόμου, Ε. Σπάνδου, Α. Σιόγκα, Ο. Γκίμπα-Τζιαμπίρη</i>
	120	Η υποξία ως προγνωστικός παράγοντας των κακοήθων μελανωμάτων του δέρματος: Προόδρομη μελέτη <i>Α. Γιατρομανωλάκη, Ε. Σιβρίδης, Κ. Κουσκούκης, Α. Καρπούζης, Α. Μπουνόβας, Μ.Ι. Κουκουράκης</i>
	126	Σπλαχνική λείσμανίαση: Ανάλυση 14 περιπτώσεων και σύγκριση τριών θεραπευτικών σχημάτων <i>Μ. Σιών, Ν. Παπαϊωάννου, Ι. Αβραμίδης, Κ. Καρανίκα, Β.Ι. Ρουντένκο, Μ.Αρμενάκα</i>
<i>Κλινικές εργασίες</i>	131	Αντιμετώπιση οπίσθιων ρινορραγιών με διπολική διαθερμία υπό ενδοσκοπικό έλεγχο <i>Ι. Κωνσταντινίδης, Αθ. Τριαρίδης, Στ. Τριαρίδης, Κ. Καραγιαννίδης, Ν. Μπενής</i>
<i>Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις</i>	137	Χρόνιος πυρετός Q και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο <i>Ε.Β. Μάσσα, Μ. Τσαμπάκης, Δ. Αγαπάκης, Α. Μουσιδης</i>
<i>Ειδικό άρθρο</i>	140	Ιστορικοί προβληματισμοί για την ιατρική ορολογία στην Ελληνική γλώσσα <i>Α. Καράβατος</i>

Helliniki Iatriki

Volume 70 • No 2
April – June 2004

Contents

<i>Brief reviews</i>	89	Ehrlichia: A new pathogenic microorganism for humans <i>Manika K, Daniil A.</i>
	102	Metformin and polycystic ovary syndrome; is there a role for metformin in the treatment of the syndrome? <i>Kourtis A, Avramidis A.</i>
	109	Free radicals and oxidative stress in HIV-1 infection: current perspectives and future directions <i>Ntais C.</i>
<i>Investigative papers</i>	115	The effect of thymectomy on hippocampus in rats <i>Kaiki-Astara A, Economou L, Spandou E, Sioga A, Guiba-Tziampiri O.</i>
	120	Hypoxia as prognostic factor in cutaneous malignant melanomas <i>Giatromanolaki A, Sivridis E, Kouskoulis K, Karpouzis A, Bounovas A, Koukourakis MI.</i>
	126	Visceral leishmaniasis: Analysis of 14 cases and comparison of three drug regiments <i>Sion M, Papaioannou N, Avramidis I, Rudenco I, Armenaka M.</i>
<i>Clinical studies</i>	131	Management of posterior epistaxis with nasal endoscopy and bipolar diathermy <i>Konstantinidis I, Triaridis A, Triaridis S, Benis N, Karagiannidis K.</i>
<i>Case reports</i>	137	Coexistence of chronic Q fever with myelodysplastic syndrome <i>Massa EV, Tsampazis M, Agapakis D, Moisis A.</i>
<i>Special articles</i>	140	Historical reflections on the medical terminology in the Greek language <i>Karavatos A.</i>

Ερλίχια: Ένας νέος παθογόνος μικροοργανισμός για τον άνθρωπο

Κατερίνα Μανίκα¹, Στέλλα Αλεξίου-Δανιήλ²

¹ Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών Ιατρικής (ΠΡΟ.ΜΕ.Σ.Ι.)

² Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Οι ερλίχιες είναι μικροοργανισμοί γνωστοί κυρίως ως αιτιολογικοί παράγοντες νόσου των ζώων. Τα τελευταία χρόνια έχουν προσελκύσει μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον, καθώς έχει αποδειχτεί ότι ορισμένες από αυτές μπορούν να προκαλέσουν νόσο και στον άνθρωπο. Από το 1954 που η *Ehrlichia sennetsu* αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά στην Ιαπωνία ως αιτιολογικός παράγοντας νόσου σε άνθρωπο, πολλά νέα παθογόνα είδη ερλιχιών έχουν ανακαλυφτεί σε διάφορες περιοχές του κόσμου. Έτσι, το 1984 ανακαλύφθηκε στις ΗΠΑ η *Ehrlichia chaffeensis* που προσβάλλει κυρίως τα μονο-

κύτταρα και το 1994 ο παράγοντας της Ανθρώπινης Κοκκιοκυτταρικής Ερλιχίωσης που προσβάλλει τα κοκκιοκύτταρα. Η πρώτη περιγραφή ερλιχίωσης στην Ευρώπη έγινε το 1997. Η ερλιχίωση έχει βρεθεί επανειλημμένα στο επίκεντρο του επιστημονικού ενδιαφέροντος την τελευταία εικοσαετία, λόγω των συνεχώς αυξανόμενων κρουσμάτων της και της μεγάλης ποικιλομορφίας που χαρακτηρίζει την κλινική της εικόνα. Όσον αφορά στην ερλιχίωση στην Ελλάδα ενώ έχουν βρεθεί αντισώματα σε υγιή πληθυσμό δεν έχει ακόμα διαγνωστεί κρούσμα της νόσου. *Ελλην Ιατρ 2004, 70: 89 - 101.*

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ερλίχιες είναι μικροοργανισμοί με γνωστή παθογόνο δράση στα ζώα¹. Τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχτεί ότι ορισμένα είδη ερλιχιών μπορούν να προκαλέσουν νόσο και στον άνθρωπο². Οι ερλίχιες είναι Gram αρνητικοί, ακίνητοι, αποκλειστικώς ενδοκυτταριοί κοκκοβάκιλλοι που παρασιτούν στα λευκοκύτταρα ανθρώπων και ζώων και ανήκουν με-
 χρι πρόσφατα στην οικογένεια Rickettsiaceae. Με βάση όμως τα τελευταία δεδομένα έχουν προκύψει πολλές ανακατατάξεις σύμφωνα με τις οποίες η ομάδα των *Ehrlichieae* μαζί με αυτή των *Wolbachieae* ανήκουν στην οικογένεια Anaplasmataceae^{3,4}. Η ομάδα *Ehrlichieae* περιλαμβάνει τα εξής γένη:

- το γένος *Neorickettsia* στο οποίο ανήκουν η *Neorickettsia* (*Ehrlichia*) *risticii* και η *Neorickettsia* (*Ehrlichia*) *sennetsu*.
- το γένος *Ehrlichia* που περιλαμβάνει την *Cow-*

dria ruminantium, την *Ehrlichia chaffeensis* και την *Ehrlichia ewingii*.

- το γένος *Anaplasma* που περιλαμβάνει το *Anaplasma* (*Ehrlichia*) *phagocytophila* (που περιέχει την *E. equi* και τον παράγοντα HGE), το *Anaplasma* (*Ehrlichia*) *bovis* και το *Anaplasma* (*Ehrlichia*) *platys*³.

Η ερλιχίωση είναι μία ζωνοσός που μεταδίδεται στον άνθρωπο και στα ζώα μέσω δηγημάτων κροτώνων. Την τελευταία εικοσαετία, η ερλίχια έχει βρεθεί στο επίκεντρο της ερευνητικής δραστηριότητας, ενώ η ερλιχίωση, ως νέα κλινική οντότητα, μελετάται ως προς την κλινική της εικόνα, την πρόγνωση και τη θεραπεία.

2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η ερλίχια αναγνωρίστηκε αρχικά το 1935 ως αιτιολογικός παράγοντας μιας νόσου των σκυλιών¹

και πήρε το όνομά της από τον πατέρα της Μικροβιολογίας Paul Ehrlich. Είκοσι χρόνια αργότερα, το 1954, αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά στην Ιαπωνία και ως αιτιολογικός παράγοντας νόσου σε άνθρωπο². Ο μικροοργανισμός που ανιχνεύτηκε έμοιαζε με ρικέτσια και ονομάστηκε *Ehrlichia sennetsu*. Το 1986 η ερλιχίωση περιγράφηκε για πρώτη φορά στις ΗΠΑ⁵. Το 1991 αναγνωρίστηκε η *E. chaffeensis* ως ο αιτιολογικός παράγοντας της νόσου⁶. Πρόκειται για μια ερλίχια που, όπως και η *E. sennetsu*, προσβάλλει κυρίως τα μονοκύτταρα και μεταδίδεται στον άνθρωπο με τον κρότωνα *Amblyomma americanum* που απαντάται στις ΗΠΑ⁷. Από το 1986 μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί εκατοντάδες περιπτώσεις μονοκυτταρικής ερλιχίωσης οφειλόμενης στην *E. chaffeensis*.

Το 1994 περιγράφηκε στις ΗΠΑ η πρώτη ερλιχίωση που χαρακτηριζόταν από προσβολή των κοκκιοκυττάρων⁸, ο αιτιολογικός παράγοντας της οποίας ονομάστηκε λίγο αργότερα “παράγων της ανθρωπείου κοκκιοκυτταρικής ερλιχίωσης” (Human Granulocytic Ehrlichiosis agent, HGE agent)⁹. Ο παράγοντας αυτός παρουσιάζει την ιδιαιτερότητα να εμφανίζει πολλές ομοιότητες με είδη όπως η *Ehrlichia phagocytophila* και η *Ehrlichia equi*, που παρασιτούν στα κοκκιοκύτταρα ζώων και προκαλούν νόσο σε αυτά¹⁰. Είναι ενδιαφέρον ότι ο παράγοντας HGE είχε ανακαλυφθεί το 1938 στις ΗΠΑ σε τρωκτικά και είχε ονομαστεί τότε *Cytoecetes microti*¹¹. Το 1997 ο παράγοντας HGE αναγνωρίστηκε ως ο αιτιολογικός παράγοντας του πρώτου κρούσματος κοκκιοκυτταρικής ερλιχίωσης στην Ευρώπη¹². Εκατοντάδες περιπτώσεων κοκκιοκυτταρικής ερλιχίωσης έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα στις ΗΠΑ, ενώ τα κρούσματα στην Ευρώπη είναι σαφώς λιγότερα. Ως ενδιάμεσοι ξενιστές του παράγοντα HGE έχουν αναγνωρισθεί κρότωνα του γένους *Ixodes* (*Ixodes scapularis*, *I. pacificus* και *I. ricinus*)¹³⁻¹⁴. Το 1999, τέλος, ανακαλύφθηκε και μια νέα παθογόνος για τον άνθρωπο ερλίχια, η *E. ewingii*¹⁶.

3. ΟΙ ΞΕΝΙΣΤΕΣ

Οι ερλίχιες, ως αποκλειστικώς ενδοκυτταρικοί μικροοργανισμοί, παρασιτούν πάντα στα κύτταρα κάποιου άλλου οργανισμού. Ο οργανισμός αυτός που φιλοξενεί την ερλίχια και χρησιμεύει απλώς στη μεταφορά της ονομάζεται ενδιάμεσος ξενιστής, ενώ ο οργανισμός που αποτελεί τη δεξαμενή της ερλίχιας στη φύση και ενδεχομένως νοσεί από αυτήν ονομάζεται κύριος ξενιστής.

3.1. Ενδιάμεσοι ξενιστές (vectors)

Τόσο ο παράγοντας HGE όσο και η *E. chaffeensis* έχουν ως ενδιάμεσους ξενιστές κρότωνα της οικογένειας Ixodidae¹⁷. Ο παράγοντας HGE, που προκαλεί την ανθρωπείο κοκκιοκυτταρική ερλιχίωση (HGE) έχει ως ενδιάμεσους ξενιστές κρότωνα του γένους *Ixodes*⁹. Στις ΗΠΑ, όπου και ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά, οι ενδιάμεσοι ξενιστές είναι ο *Ixodes scapularis* στις βορειοανατολικές και μεσοδυτικές πολιτείες των ΗΠΑ¹³ και ο *Ixodes pacificus* στις δυτικές πολιτείες των ΗΠΑ¹⁴. Στην Ευρώπη ο βασικός ενδιάμεσος ξενιστής φαίνεται να είναι ο *Ixodes ricinus*¹⁵. Όσον αφορά στην *E. chaffeensis*, που προκαλεί μονοκυτταρική ερλιχίωση (HME), ενδιάμεσοι ξενιστές είναι κυρίως ο *Amblyomma americanum* και πιθανώς ο *Dermacentor variabilis*⁷.

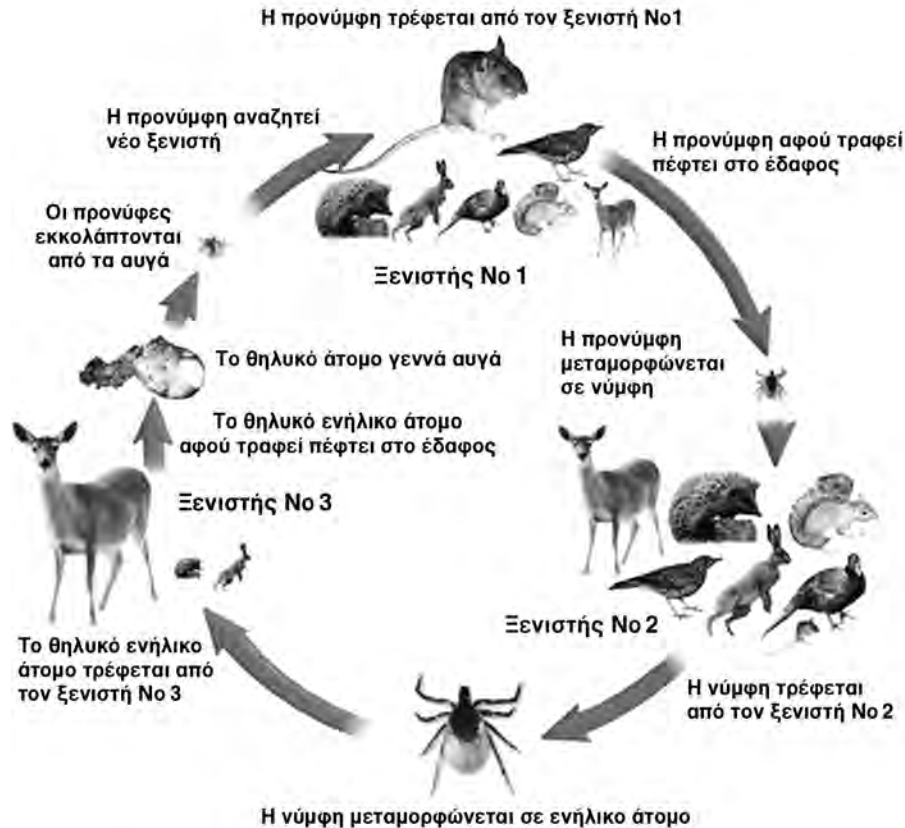
Τα Ixodidae έχουν με μικρές αποκλίσεις παρόμοιο κύκλο ζωής. Ιδιαίτερα ο *I. ricinus* και σε μικρότερο βαθμό οι *I. scapularis*, *I. pacificus* και *A. americanum* αποτελούν σημαντικούς ενδιάμεσους ξενιστές για τους αιτιολογικούς παράγοντες πολλών παθήσεων τόσο ανθρώπων όσο και ζώων μεταξύ των οποίων η νόσος του Lyme, η κροτωγενής εγκεφαλίτιδα και η μπαμπεσίωση¹⁸.

Ο κύκλος ζωής των μελών της οικογένειας Ixodidae διαρκεί περίπου τρία χρόνια και περιλαμβάνει τρία στάδια¹⁸: την προνύμφη, τη νύμφη και το ενήλικο άτομο. Η διάρκεια ζωής σε κάθε ένα από τα στάδια αυτά είναι ένας χρόνος κατά τη διάρκεια του οποίου ο κρότωνα παρασιτεί στον ξενιστή του μια μόνο φορά και για διάστημα λίγων ημερών¹⁸. Το υπόλοιπο διάστημα βρίσκεται στο έδαφος μέσα στη βλάστηση, όπου και μετατρέπεται στο επόμενο στάδιο¹⁷ (Εικ. 1).

3.2. Οι κύριοι ξενιστές (reservoir hosts)

Η μετάδοση του παράγοντα HGE και της *Ehrlichia chaffeensis* στα Ixodidae από γενιά σε γενιά, δηλαδή από το ενήλικο θηλυκό στα αυγά, είναι σπάνια, ενώ αντίθετα είναι συνήθης η μόλυνση των Ixodidae από το ζώο στο οποίο παρασιτούν και το οποίο αποτελεί τον κύριο ξενιστή (reservoir host) της ερλίχιας^{19,20}. Ο κύριος ξενιστής είναι ουσιαστικά μια δεξαμενή του μικροοργανισμού και έχει προφανή σημασία για τη διατήρηση των ερλιχιών στη φύση.

Ο βασικός κύριος ξενιστής του παράγοντα HGE, από τον οποίο εξαρτάται η διατήρηση και επιβίωση του, φαίνεται πως είναι τα τρωκτικά (*A-*



Εικ. 1. Ο κύκλος ζωής των Ixodidae.

Σημείωση: Το σχετικό μέγεθος των ζώων αντιπροσωπεύει τη σημασία τους ως ξενιστών στα διάφορα στάδια του κύκλου ζωής των κροτώνων.

rodemus spp, Peromyscus spp, Tamias spp, Clethrionomys spp) τα οποία και παραμένουν ασυμπτωματικά^{19,21}. Πολύ σημαντικό ρόλο ως κύριοι ξενιστές παίζουν και τα ελάφια (Capreolus spp, Cervus spp, Odocoileus spp)^{18,19,21}. Έχει επίσης βρεθεί ότι ζώα που βρίσκονται κοντά στον άνθρωπο (πρόβατα, βοοειδή, κατσίκες, χοίρροι) έχουν αντισώματα έναντι του παράγοντα HGE, η συχνότητα των οποίων αυξάνει σημαντικά κατά τις περιόδους βοσκής²¹. Κατοικίδια ζώα όπως σκυλιά, μπορεί να μολυνθούν με τον παράγοντα HGE αλλά φαίνεται πως ο ρόλος τους στη διατήρηση του στη φύση, σε αντίθεση με τα υπόλοιπα ζώα, είναι μικρός¹⁸. Συνοπτικά η επιβίωση του παράγοντα HGE φαίνεται να εξαρτάται από άγρια ζώα όπως τα τρωκτικά, ενώ τα μεγαλύτερα ζώα αποτελούν απαραίτητους παράγοντες για τη διατήρηση στη φύση των κροτώνων που αποτελούν τους ενδιάμεσους ξενιστές του^{18,21}.

Όσον αφορά στην *E. chaffeensis* και σε αντίθεση με ότι συμβαίνει με τον παράγοντα HGE, τα τρωκτικά δε φαίνεται να παίζουν ρόλο στην επι-

βίωση της²². Η διατήρηση της *E. chaffeensis* στη φύση εξαρτάται κυρίως από τα ελάφια και ειδικότερα από το *Odocoileus virginianus*^{20,23}, ενώ τα σκυλιά ίσως παίζουν κι αυτά κάποιο ρόλο, αν και δεν αναφέρεται συσχέτιση των περιπτώσεων μονοκυτταρικής ερλιχίωσης με την ιδιοκτησία ή την επαφή με κατοικίδια²⁴.

4. Η ΜΟΛΥΝΣΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ

Ο κύριος τρόπος μόλυνσης του ανθρώπου από τον παράγοντα HGE και την *Ehrlichia chaffeensis* είναι μέσω δηγμάτων κροτώνων της οικογένειας Ixodidae⁹. Η μόλυνση των Ixodidae με τον παράγοντα HGE ή την *Ehrlichia chaffeensis* συμβαίνει σπάνια μέσω των αυγών, δηλαδή από το μολυσμένο ενήλικο θηλυκό στις νέες προνύμφες¹⁹. Συνεπώς οι προνύμφες αν και παρασιτούν στον άνθρωπο είναι σχετικά ακίνδυνες για τη μετάδοση της νόσου. Τα Ixodidae μολύνονται συνήθως από τον ξενιστή τους. Καθώς όμως παρασιτούν μόνο μία φορά σε κάθε στάδιο και για διάστημα λίγων ημερών χρειάζεται να μετατραπούν στο επόμενο

στάδιο του κύκλου προκειμένου να είναι σε θέση να μολύνουν με τον παράγοντα HGE ή με την *Ehrlichia chaffeensis* τον επόμενο ξενιστή¹⁸. Ο άνθρωπος συνεπώς κινδυνεύει από τις νύμφες και από τα ενήλικα άτομα των Ixodidae. Καθώς η μεταφορά της ερλίχιας από το πεπτικό σύστημα του κρότωνα στους σιελογόνους αδένες διαρκεί 2-3 ημέρες, προκειμένου να μολυνθεί ο άνθρωπος χρειάζεται ο κρότωνας να τρέφεται από αυτόν για τουλάχιστον 24 ώρες¹⁹.

Η HGE έχει επίσης αναφερθεί και ως επαγγελματική νόσος κρεοπωλών μετά την κοπή μεγάλων ποσοτήτων κρέατος ελαφιού, καθώς φαίνεται ότι ο παράγοντας HGE μπορεί να εισέλθει στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω λύσεων της συνέχειας του δέρματος ή μόλυνσης βλεννογόνων¹⁹.

5. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η μονοκυτταρική (οφειλόμενη κυρίως στην *E. chaffeensis*) και η κοκκιοκυτταρική (οφειλόμενη στον παράγοντα HGE) ερλιχίωση εμφανίζουν σαφή **εποχιακή κατανομή**, η οποία παρουσιάζει κορυφή στο διάστημα από το Μάιο ως τον Αύγουστο^{10,20}. Η κορυφή αυτή συμπίπτει με την κορυφή της εποχιακής δραστηριότητας των ενδιάμεσων ξενιστών της ερλίχιας, δηλαδή των κροτώνων¹⁹. Παράλληλα η μονοκυτταρική και η κοκκιοκυτταρική ερλιχίωση εμφανίζουν σαφή **γεωγραφική κατανομή**. Όσον αφορά στις ΗΠΑ, η μεν μονοκυτταρική ερλιχίωση απαντάται κυρίως στις νότιες και νοτιοανατολικές πολιτείες, ενώ η κοκκιοκυτταρική στις βορειοανατολικές και μεσοδυτικές πολιτείες²⁵. Η γεωγραφική αυτή κατανομή συμπίπτει απόλυτα με τη γεωγραφική κατανομή των αντίστοιχων κροτώνων, δηλαδή του *Amblyomma americanum* για την μονοκυτταρική ερλιχίωση⁷ και του *Ixodes scapularis*¹³ και *Ixodes pacificus*¹⁴ για την κοκκιοκυτταρική ερλιχίωση.

Ο απόλυτος αριθμός των κρουσμάτων ερλιχίωσης έχει αυξηθεί πολύ τα τελευταία χρόνια. Χαρακτηριστικά, τα κρούσματα στις ΗΠΑ ήταν 69 το 1994 και αυξήθηκαν σε 364 το 1997²⁵. Η αύξηση αυτή μπορεί να αποδοθεί στην αύξηση του αριθμού των πολιτειών όπου η ερλιχίωση δηλώνεται υποχρεωτικά, στην ανακάλυψη της κοκκιοκυτταρικής ερλιχίωσης το 1994, στην αυξανόμενη διαθεσιμότητα των διαγνωστικών δοκιμασιών και στο ότι η ερλιχίωση γίνεται όλο και περισσότερο γνωστή στους κλινικούς γιατρούς²⁵.

5.1. Η μονοκυτταρική Ερλιχίωση στην Ευρώπη

Η παρουσία της μονοκυτταρικής ερλιχίωσης στην Ευρώπη είναι ένα θέμα που έχει προκαλέσει πολλές συζητήσεις μεταξύ των επιστημόνων σε διεθνές επίπεδο. Μελέτες στη Σουηδία, την Αγγλία και τη Σλοβενία καταλήγουν στην ύπαρξη αντισωμάτων έναντι της *E. chaffeensis* σε ποσοστό 0,2-2,8%²⁶⁻²⁸. Αντίθετα, σύμφωνα με μια οροεπιδημιολογική μελέτη στην Ιταλία το 4,5% των εργαζομένων σε ένα εθνικό πάρκο είχαν αντισώματα έναντι της *E. chaffeensis*²⁹.

Κρούσματα μονοκυτταρικής ερλιχίωσης οφειλόμενης στην *E. chaffeensis* έχουν αναφερθεί στην Ευρώπη και συγκεκριμένα στην Πορτογαλία, την Ισπανία και το Βέλγιο^{30,31}. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι στα παραπάνω κρούσματα η διάγνωση βασίστηκε μόνο σε ορολογικές μεθόδους και δεν υπήρχε επιβεβαίωση της παρουσίας *E. chaffeensis* με απομόνωση ή με ανίχνευση του γενετικού υλικού του μικροοργανισμού. Έχοντας υπόψη τις εκτεταμένες διασταυρούμενες αντιδράσεις που παρατηρούνται μεταξύ των διαφόρων ειδών ερλίχιας, η παρουσία της *E. chaffeensis* στην Ευρώπη καλό είναι να αντιμετωπίζεται με σκεπτικισμό. Οι περισσότεροι ερευνητές θεωρούν ότι τόσο η *E. chaffeensis* όσο και ο φορέας της *Amblyomma americanum* βρίσκονται μόνο στην Αμερική. Το ζήτημα της ύπαρξης μονοκυτταρικής ερλιχίωσης στην Ευρώπη έχει αποκτήσει ξεχωριστό ενδιαφέρον τελευταία, καθώς το 1999 στο Περγι της Ρωσίας ανιχνεύτηκε με μοριακές μεθόδους γενετικό υλικό της *E. muris* από κρότωνες του είδους *Ixodes persulatus*^{32,33}. Η υψηλού βαθμού συγγένεια μεταξύ της *E. muris* και της *E. chaffeensis* και το γεγονός ότι στην ίδια περιοχή βρέθηκαν στον πληθυσμό αντισώματα έναντι της *E. chaffeensis* και της *E. canis* θέτουν το ζήτημα της ύπαρξης μονοκυτταρικής ερλιχίωσης στην Ευρώπη σε νέες βάσεις. Το ζήτημα αυτό περιπλέκεται ακόμη περισσότερο εξαιτίας της αυξανόμενης συχνότητας των ταξιδιών σε διεθνές επίπεδο. Το 2001 ανιχνεύτηκε στην Τσεχία, για πρώτη φορά στην Ευρώπη, γενετικό υλικό της *E. chaffeensis* σε δύο ασθενείς που είχαν προηγουμένως ταξιδέψει στη Βουλγαρία, τις ΗΠΑ και την Ταϊλάνδη³⁴. Περισσότερες έρευνες απαιτούνται τόσο ως προς την κατανομή της *E. chaffeensis*, όσο και ως προς την ύπαρξη άλλων συγγενών ερλιχίων.

5.2. Η κοκκιοκυτταρική ερλιχίωση στην Ευρώπη

Η πρώτη ένδειξη για την ύπαρξη κοκκιοκυτταρικής ερλιχίωσης στην Ευρώπη αναφέρθηκε στην Ελβετία το 1995³⁵. Έκτοτε έχουν γίνει πολλές μελέτες για την ανίχνευση κρουσμάτων της νόσου, τη διερεύνηση της ύπαρξης του παράγοντα HGE σε κρότωνες και ζώα και την ανεύρεση της συχνότητας των αντισωμάτων έναντι του παράγοντα HGE τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Ως ομάδες υψηλού κινδύνου θεωρούνται άτομα που εργάζονται στο ύπαιθρο και επομένως διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να έρθουν σε επαφή με κρότωνες, άτομα που αναφέρουν δήγμα κρότωνα και άτομα με νόσο του Lyme ή εγκεφαλίτιδα από κρότωνες (Tick Borne Encephalitis, TBE), αφού οι δύο αυτές νόσοι έχουν τον ίδιο ενδιάμεσο ξενιστή με την HGE.

Το πρώτο κρούσμα κοκκιοκυτταρικής ερλιχίωσης στην Ευρώπη αναφέρθηκε το 1997 στη Σλοβενία¹² και αφορούσε μια γυναίκα 70 ετών. Η ασθενής εμφάνισε υψηλό πυρετό, ναυτία, εμέτους, κακουχία, έντονες μυαλγίες και αρθραλγίες και είχε ιστορικό δήγματος ακάρεως προ 12 ημερών. Η φυσική εξέταση αποκάλυψε επιπεφυκίτιδα και τραχηλική λεμφαδενοπάθεια. Η νόσος ιάθηκε χωρίς χορήγηση αντιβιοτικών και χωρίς νοσηλεία της ασθενούς. Από τότε 6 ακόμη περιπτώσεις έχουν αναφερθεί στη Σλοβενία³⁶⁻³⁸, μία στην Ολλανδία³⁹, μία στην Ισπανία⁴⁰, 12 στις Σκανδιναβικές χώρες⁴¹ και 3 στη Τσεχία³⁴.

Η παρουσία ερλιχίων της ομάδας της *E. phagocytophila* σε *I. ricinus* σε διάφορες χώρες της Ευρώπης έχει αποδειχτεί με μοριακές μεθόδους^{42, 43}. Επίσης έχουν γίνει πολλές οροεπιδημιολογικές μελέτες για την ανεύρεση της συχνότητας των αντισωμάτων έναντι του παράγοντα HGE. Στις μελέτες αυτές ανιχνεύονται σε ομάδες υψηλού κινδύνου ή σε ομάδες ελέγχου αντισώματα έναντι του παράγοντα HGE, της *E. equi* ή της *E. phagocytophila* με βάση τη μεγάλη αντιγονική συγγένεια μεταξύ των ερλιχίων αυτών. Σε άτομα που δουλεύουν στο ύπαιθρο βρέθηκαν αντισώματα στο 1,5% στην Αγγλία, στο 14% στη Γερμανία και στο 5,5-8,6% στην Ιταλία^{27,44,45}. Όσον αφορά ασθενείς με επιβεβαιωμένη ή ύποπτη νόσο του Lyme ή με TBE η συχνότητα των αντισωμάτων ήταν 10,2%, 13,1% στη Νορβηγία και την Γερμανία αντίστοιχα^{42,46}. Στη γειτονική Βουλγαρία αντισώματα ανευρέθηκαν στο 9,7% των ασθενών με μετανα-

στευτικό ερύθημα (*erythema migrans*) και το 2,9% των αιμοδοτών⁴⁷. Σε μια πολύ ενδιαφέρουσα μελέτη στην Ελβετία ερευνήθηκε η συχνότητα των αντισωμάτων σε 5 ομάδες με διαφορετικό βαθμό έκθεσης σε κρότωνες. Συγκεκριμένα εξετάστηκαν νεογνά, αιμοδότες, κυνηγοί, ασθενείς με νόσο του Lyme και ασθενείς με TBE και η συχνότητα των αντισωμάτων ήταν αντίστοιχα 0,5%, 1,1%, 9%, 12,7% και 19,5%⁴⁸. Η συχνότητα αντισωμάτων στον γενικό πληθυσμό στην Ευρώπη είναι 1,5-3,5% με εξαίρεση τη Σλοβενία και τη Σουηδία όπου τα ποσοστά είναι πολύ υψηλότερα (15,4% και 11,4% αντίστοιχα)^{26,28}. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τα κρούσματα της νόσου που έχουν αναφερθεί στην Ευρώπη και προέρχονται στη μεγάλη τους πλειοψηφία από τις χώρες αυτές.

5.3. Η ερλιχίωση στην Ελλάδα

Σχεδόν τίποτε δεν είναι γνωστό για την ερλιχίωση στην Ελλάδα. Όσον αφορά στους ενδιάμεσους ξενιστές, που αποτελούν βασική προϋπόθεση ύπαρξης της νόσου, ο *Amblyomma americanum*, ενδιάμεσος ξενιστής της *E. chaffeensis*, πιθανότατα δεν υπάρχει σε κανένα μέρος του κόσμου εκτός από τις ΗΠΑ, ενώ αντίθετα ο *Ixodes ricinus*, ο ενδιάμεσος ξενιστής του παράγοντα HGE, έχει βρεθεί στη Μακεδονία και κυρίως σε δάση βελανιδιάς και σε βοσκοτόπια κοντά σε θάλασσα, ποτάμια και λίμνες κυρίως στους νομούς Χαλκιδικής, Σερρών και Δράμας⁴⁹. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ωστόσο το γεγονός ότι η νόσος του Lyme που μεταδίδεται με τον ίδιο ενδιάμεσο ξενιστή, τον *Ixodes ricinus*, δεν έχει αναφερθεί ποτέ στην Ελλάδα. Έχει βρεθεί ότι μόλις το 3,27% 1100 Ελλήνων ανδρών ήταν θετικοί για IgG αντισώματα έναντι της *Borrelia burgdorferi*, του αιτιολογικού παράγοντα της νόσου του Lyme, με ανοσοενζυμική μέθοδο, ενώ όταν τα δείγματα εξετάστηκαν με IgG Western Blot, μόνον το 0,27% ήταν θετικά⁵⁰. Σε πρόσφατη μελέτη εξετάστηκαν για αντισώματα έναντι του παράγοντα HGE και της *E. chaffeensis* με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού δείγματα ορών αίματος από 300 άτομα. Η συλλογή των δειγμάτων έγινε στους νομούς Καστοριάς, Τρικάλων, Φλώρινας, Καβάλας, Χαλκιδικής και Σερρών. Τα δείγματα προέρχονταν κυρίως από αγρότες χωρίς ιστορικό ρικετοσίωσης που προσήλθαν στο Νοσοκομείο ή το Κέντρο Υγείας για εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας και ήταν απύρετοι σε διάστημα μίας εβδομάδας πριν τη συλλογή του δει-

γματος. Σε κανένα από τα άτομα αυτά δε βρέθηκαν αντισώματα για την *E. chaffeensis*, ενώ αντίθετα για τον παράγοντα HGE αντισώματα βρέθηκαν σε 22 (7,33%)⁵¹.

6. Η ΕΡΛΙΧΙΩΣΗ

6.1. Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα

Η ερλιχίωση χαρακτηρίζεται από ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων. Η νόσος μπορεί να διαδράμει ασυμπτωματικά, να εμφανιστεί ως οξεία εμπύρετη συνδρομή χωρίς ειδικά συμπτώματα ή με βαριά κλινική εικόνα²⁰. Η μονοκυτταρική και η κοκκιοκυτταρική ερλιχίωση έχουν παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι η μονοκυτταρική ερλιχίωση (HME) εμφανίζεται με πιο βαριά κλινική εικόνα από την κοκκιοκυτταρική (HGE)⁵². Ο χρόνος επώασης της ερλιχίωσης είναι 7 με 10 ημέρες^{9,20,53,54}. Η ερλιχίωση συνήθως εμφανίζεται ως οξεία εμπύρετος νόσος με μη ειδικά συμπτώματα. Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι υψηλός πυρετός, ρίγος, γενικευμένες μυαλγίες, κεφαλαλγία και κακουχία^{9,20,53-55}. Βήχας εμφανίζεται σε ορισμένους ασθενείς και συνοδεύεται μερικές φορές από διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακα⁵⁴. Εξάνθημα παρατηρείται στο ένα τρίτο των ενηλίκων ασθενών με HME^{20,52}, ενώ σε παιδιά εμφανίζεται σε ποσοστό 60%^{52,56}. Αντίθετα εξάνθημα παρατηρείται σπάνια σε ασθενείς με HGE^{19,52}. Οι συνήθεις εργαστηριακές εκδηλώσεις της ερλιχίωσης οφείλονται σε διαταραχές του μυελού των οστών. Αναιμία παρατηρείται σε αρκετές περιπτώσεις⁵⁴. Συχνότερα εμφανίζονται θρομβοκυτταροπενία, λευκοπενία (ουδετεροπενία και λεμφοπενία)^{19,20,53,54} και στροφή του λευκοκυτταρικού τύπου προς τα αριστερά^{19,20}. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι η πιθανότητα ανεύρεσης αυτών των εργαστηριακών ευρημάτων εξαρτάται από τη διάρκεια της νόσου¹⁹. Αναφέρεται ότι η μικρότερη τιμή λευκοκυττάρων παρατηρείται συνήθως την έβδομη ημέρα¹⁹.

Χαρακτηριστικό εύρημα της ερλιχίωσης αποτελεί η παρουσία αθροισμάτων βακτηρίων (*morulae*) κοντά στον πυρήνα των πολυμορφοπυρήνων και ιδίως των ουδετεροφίλων κατά την κοκκιοκυτταρική ερλιχίωση^{19,54} και των μονοκυττάρων κατά την μονοκυτταρική ερλιχίωση⁵⁷. Τα *morulae*, που είναι εμφανή κατά την εξέταση στο μικροσκόπιο επιχρίσματος περιφερικού αίματος με χρώση Wright, έχουν εμφάνιση πιο αδρή και χρωματίζονται πιο σκούρα από τη γειτονική χρωματίνη¹⁹. Το

εύρημα αυτό είναι επίσης συνηθέστερο την πρώτη εβδομάδα της νόσου¹⁹.

Ως προς το βιοχημικό έλεγχο του αίματος συχνή είναι η διπλάσια ως τετραπλάσια αύξηση των ηπατικών ενζύμων (SGOT, SGPT, LDH)^{19,20,55}. Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι μερικές φορές αυξημένες⁵⁴.

Τα παραπάνω συμπτώματα και ευρήματα συγχροτούν την πιο συνηθισμένη κλινική εικόνα της ερλιχίωσης. Αναφέρονται όμως και περιπτώσεις με πιο βαριά κλινική εικόνα, όπως μηνιγγοεγκεφαλίτιδα^{19,52}, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων^{58,59}, οξεία νεφρική ανεπάρκεια^{52,60}, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη⁵², σύνδρομο ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων⁵⁸ και ευκαιριακές λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα^{54,58}. Εστιακές νευρολογικές εκδηλώσεις, προοδευτική ηπατοσπληνομεγαλία, μυοκαρδίτιδα και ενδοκαρδίτιδα έχουν επίσης αναφερθεί⁶¹⁻⁶⁴. Σε ορισμένες περιπτώσεις ερλιχίωσης έχει αναφερθεί νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας^{53,54}.

Το 10% των περιπτώσεων HME που έχουν αναφερθεί στο Center for Disease Control and Prevention (CDC) των ΗΠΑ αφορούν παιδιά⁶⁵. Λίγα δεδομένα είναι γνωστά για την ερλιχίωση των παιδιών, φαίνεται όμως πως στα παιδιά η ερλιχίωση εκτός από την τυπική κλινική εικόνα⁶⁶ μπορεί να παρουσιαστεί είτε με εντελώς άτυπα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα⁶⁷, είτε με βαριά κλινική εικόνα που απαιτεί εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας⁵⁶.

Περιπτώσεις HGE και HME έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ήπατος και παγκρέατος⁶⁸⁻⁷⁰, αλλά και σε ασθενείς με AIDS⁷¹. Στους ασθενείς αυτούς απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για την έγκαιρη διάγνωση και έναρξη της θεραπείας.

Η διάρκεια της ερλιχίωσης κυμαίνεται συνήθως από λίγες ημέρες ως 2 μήνες και απώτερες επιπτώσεις συνήθως δεν αναφέρονται⁷². Η ηλικία, οι χρόνιες παθήσεις (όπως σακχαρώδης διαβήτης, νόσοι κολλαγόνου, παθήσεις που απαιτούν ανοσοκατασταλτική θεραπεία) και η καθυστέρηση της διάγνωσης αποτελούν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες²⁰. Η θνητότητα από τη νόσο κυμαίνεται στο 1-5%¹⁹.

6.2. Εργαστηριακή διάγνωση

Εκτός από τις εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας που θέτουν την υπόνοια της ερλιχίωσης, υπάρχουν

σήμερα και ορισμένες ειδικές εργαστηριακές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Οι μέθοδοι αυτές είναι ορολογικές μέθοδοι, μοριακές μέθοδοι και η καλλιέργεια του μικροοργανισμού⁷³.

6.2.1. Ορολογικές μέθοδοι

Από τις ορολογικές μεθόδους για τη διάγνωση της ερλιχώσης χρησιμοποιείται συχνότερα ο έμμεσος ανοσοφθορισμός για την ανίχνευση και τον προσδιορισμό του τίτλου των ειδικών αντισωμάτων (Εικ. 2, 3). Ως αντιγόνο χρησιμοποιούνται κυτταρικές σειρές όπως η DH80 που μολύνεται με *E. chaffeensis* για τη διάγνωση της HME και η HL60 που μολύνεται με τον παράγοντα HGE για την διάγνωση της HGE^{20,55}. Καλόν είναι να εξετάζονται δύο δείγματα αίματος με τουλάχιστον δύο εβδομάδες διαφορά μεταξύ τους, ένα κατά την οξεία φάση της νόσου και ένα κατά τη φάση ανάρρωσης⁵⁴. Σήμερα υπάρχουν στο εμπόριο αντιδραστήρια για την ανίχνευση τόσο των IgG όσο και των IgM ειδικών αντισωμάτων.

Παρά το γεγονός ότι ο έμμεσος ανοσοφθορισμός αποτελεί το βασικό διαγνωστικό εργαλείο για την εργαστηριακή διάγνωση της ερλιχώσης, μέχρι σήμερα δεν έχουν αξιολογηθεί πλήρως ούτε τα αντιγόνα, ούτε η αντιανθρώπιος σφαιρίνη που χρησιμοποιούνται και δεν υπάρχει συμφωνία ως προς το τι θεωρείται θετικό αποτέλεσμα και τι όχι. Συνήθως θεωρείται ως θετικός ένας τίτλος ≥ 80 , ο οποίος αντιπροσωπεύει πρόσφατη ή παλιά έκθεση στο αντιγόνο^{10,58,74}.

Στον έμμεσο ανοσοφθορισμό παρατηρούνται συχνά διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ των

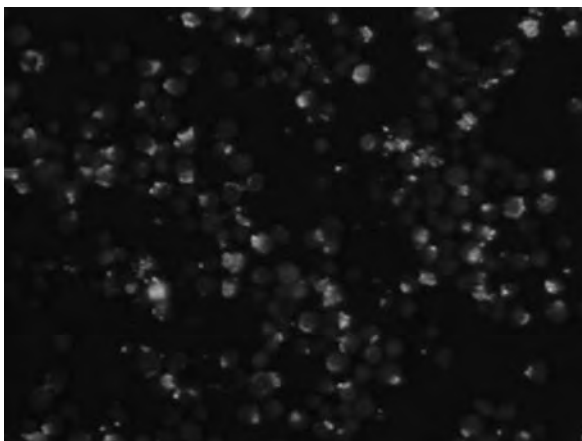
ερλιχιών της ίδιας ομάδας, μεταξύ των ερλιχιών διαφορετικών ομάδων, αλλά και μεταξύ ερλιχιών και άλλων γενών μικροβίων όπως η *Coxiella burnetii*, η *Rickettsia rickettsii*, η *Rickettsia typhi* και η *Borrelia burgdorferi*. Στις περιπτώσεις αυτές είναι πολλές φορές δύσκολο να καθοριστεί ποιος είναι ο αιτιολογικός παράγοντας της λοίμωξης, αφού τίθεται και το ζήτημα πιθανής ταυτόχρονης μόλυνσης^{53,73}.

Σε αναδρομικές μελέτες σειρών ασθενών η ευαισθησία του ανοσοφθορισμού στη διάγνωση της HGE ήταν πολύ υψηλή (99%) είτε επρόκειτο για έναν τίτλο ≥ 80 (54), είτε για οροαναστροφή σε δύο δείγματα με τουλάχιστον δύο εβδομάδες διαφορά μεταξύ τους^{54,72}.

Εκτός από τον έμμεσο ανοσοφθορισμό, τελευταία έχουν αρχίσει να αναπτύσσονται και να αξιολογούνται και άλλες ορολογικές μέθοδοι όπως η Western blot για την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι της *E. chaffeensis* και του παράγοντα HGE⁷⁵. Η μέθοδος Western blot παρέχει τη δυνατότητα διευκρίνησης του ακριβούς αιτιολογικού παράγοντα σε περιπτώσεις διασταυρούμενων αντιδράσεων σε αντίθεση με τον ανοσοφθορισμό⁷⁵. Αναφέρεται επίσης στη βιβλιογραφία και ανοσοενζυμική μέθοδος (ELISA) η οποία έχει, σύμφωνα με τους συγγραφείς ευαισθησία 100% και ειδικότητα 98%⁷⁶. Περισσότερες συγκριτικές μελέτες απαιτούνται για την αξιολόγηση των νέων αυτών ορολογικών μεθόδων πριν εισαχθούν στην κλινική πράξη.

6.2.2. Μοριακές μέθοδοι

Εκτός από τις ορολογικές μεθόδους ευρέως δεδομένη είναι και η ανίχνευση του γενετικού



Εικ. 2. Έμμεσος ανοσοφθορισμός θετικός για IgG αντισώματα έναντι του παράγοντα HGE.



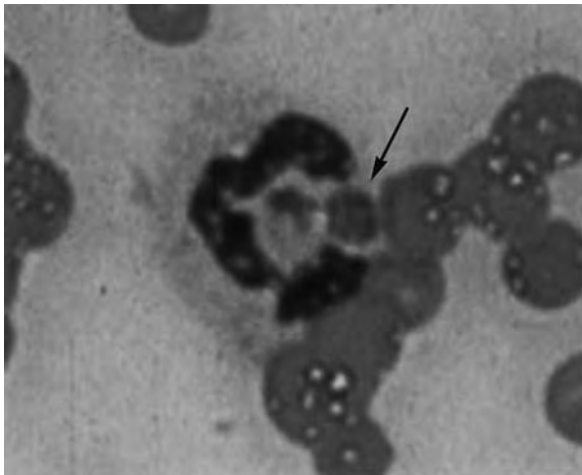
Εικ. 3. Έμμεσος ανοσοφθορισμός αρνητικός για IgG αντισώματα έναντι του παράγοντα HGE.

υλικού των ερλιχιών με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR) στο αίμα αλλά ενδεχομένως και σε άλλα δείγματα^{77,78}. Η μέθοδος δεν έχει ακόμα αξιολογηθεί πλήρως και η ειδικότητα και η ευαισθησία της ποικίλλουν από εξέταση σε εξέταση. Η PCR για τον παράγοντα HGE παραμένει θετική 3 με 5 εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων, σύμφωνα με το CDC. Ως προς την *E. chaffeensis* η PCR ήταν θετική ως και 7 εβδομάδες από την έναρξη της νόσου σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει αντιβίωση⁵⁴. Η ευαισθησία της PCR κατά την οξεία φάση της HGE κυμαίνεται από 43% ως 75%^{53, 54}. Ως προς την HME η ευαισθησία της PCR είναι επίσης πολύ υψηλή (περίπου 100%)⁷⁶.

6.2.3. Καλλιέργεια

Η απομόνωση της ερλίχιας με καλλιέργεια αποτελεί τον ιδανικό τρόπο διάγνωσης, αλλά ταυτόχρονα και την πιο δύσκολη και χρονοβόρα μέθοδο. Τόσο η *E. chaffeensis* όσο και ο παράγοντας HGE έχουν απομονωθεί από το αίμα ασθενών σε οξεία φάση της νόσου. Χρησιμοποιήθηκαν οι κυτταρικές σειρές DH82 και HL60^{73,79}. Τελευταία αναπτύσσονται και μέθοδοι ανίχνευσης των ερλιχιών σε ιστολογικά παρασκευάσματα⁸⁰.

Η ανεύρεση morulae στο κοκκιοκύτταρο και ιδίως στα ουδετερόφιλα για τον παράγοντα HGE (Εικ. 4) και στα μονοκύτταρα για την *E. chaffeensis* (Εικ. 5) σε επίχρισμα περιφερικού αίματος, εγκεφαλονωτιαίο υγρό ή βιοψία μυελού των οστών, αν και δεν αποτελεί ειδική εξέταση, περιλαμβάνεται στις επιβεβαιωτικές εξετάσεις της ερλιχίωσης.

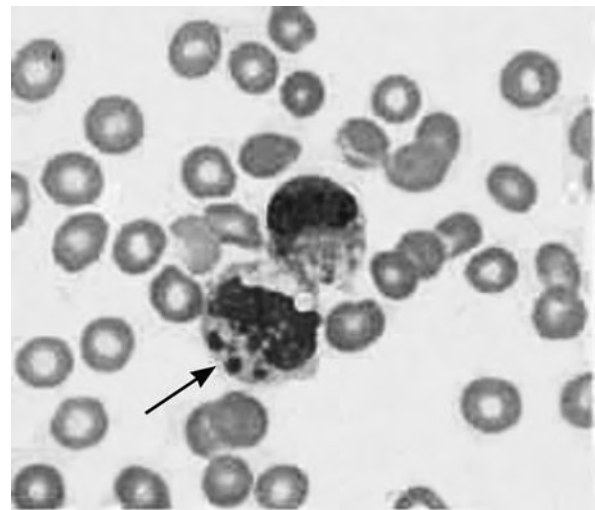


Εικ. 4. Morulae σε ουδετερόφιλο πολυμορφοπύρρηνο σε ασθενή με HGE.

Πρόκειται για μέθοδο με μεγάλη ειδικότητα αλλά, όπως φαίνεται, με όχι καλή ευαισθησία. Η ευαισθησία της εξέτασης στο επίχρισμα περιφερικού αίματος κυμαίνεται από 25% ως 62% για τον παράγοντα HGE^{53,54}, ενώ όσον αφορά στην HME η εμφάνιση morulae είναι λιγότερο συχνή (22%) και άρα λιγότερο διαγνωστική⁸¹. Τα morulae ανιχνεύονται λιγότερο συχνά μετά την πρώτη εβδομάδα της νόσου¹⁹.

Συμπερασματικά ο έμμεσος ανοσοφθορισμός είναι διαδεδομένη, εύχρηστη και ευαίσθητη μέθοδος για την εργαστηριακή διάγνωση της ερλιχίωσης μετά την πάροδο της οξείας φάσης. Οι άλλες ορολογικές μέθοδοι φαίνονται ελπιδοφόρες, αλλά δεν έχουν αξιολογηθεί πλήρως. Η ανεύρεση morulae εμφανίζει υψηλή ειδικότητα, αλλά μικρή ευαισθησία, η οποία εξαρτάται από τον ερευνητή. Η PCR φαίνεται να κερδίζει έδαφος ως προς την διάγνωση κατά την οξεία φάση της νόσου παρουσιάζοντας βέβαια τα γνωστά προβλήματα του κινδύνου των επιμολύνσεων και ορισμένες φορές της ακαταλληλότητας των δειγμάτων. Τέλος η καλλιέργεια φαίνεται ότι περιορίζεται σε απολύτως εξειδικευμένα κέντρα.

Οι ελλείψεις γνώσεις όσον αφορά στην ειδικότητα και την ευαισθησία των εργαστηριακών μεθόδων για τη διάγνωση της ερλιχίωσης συνηγορούν στο ότι τα αποτελέσματα πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή από τον κλινικό γιατρό καθώς οι αρνητικές δοκιμασίες δεν αποκλείουν τη διάγνωση της ερλιχίωσης. Η ερλιχίωση αποτελεί μια διαγνωστική πρόκληση και για τον κλινικό και τον εργαστηριακό γιατρό.



Εικ. 5. Morulae σε μονοκύτταρο σε ασθενή με HME.

6.2.4 Ορισμός Περιστατικού (Case Definition)

Το case definition της Ερλιχίωσης με βάση το οποίο δηλώνονται από το 2000 τα κρούσματα Ερλιχίωσης στο Center for Disease Control and Prevention (CDC) των ΗΠΑ περιλαμβάνει τα εξής⁸²:

Ανθρώπιος Μονοκυτταρική Ερλιχίωση (HME) και Ανθρώπιος Κοκκιοκυτταρική Ερλιχίωση (HGE)

1. Τετραπλάσια μεταβολή του τίτλου των αντισωμάτων έναντι του αντιγόνου της *E. chaffeensis* ή του αντιγόνου της *E. phagocytophila* σε δύο δείγματα ορού με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού ή
2. Θετική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης και επιβεβαίωση ότι το προϊόν είναι DNA της *E. chaffeensis* ή της *E. phagocytophila* ή
3. Ύπαρξη morulae στα λευκοκύτταρα και αντισώματα έναντι του αντιγόνου της *E. chaffeensis* ή της *E. phagocytophila* με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού (με βάση το τι θεωρείται θετικό στο συγκεκριμένο εργαστήριο) ή
4. Ανεύρεση του αντιγόνου της *E. chaffeensis* ή της *E. phagocytophila* με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους στο δείγμα της βιοψίας ή αυτοψίας ή
5. Απομόνωση της *E. chaffeensis* ή της *E. phagocytophila* από ένα κλινικό δείγμα.

Ανθρώπιος ερλιχίωση οφειλόμενη σε άλλο ή σε μη καθορισμένο παράγοντα

1. Τετραπλάσια μεταβολή του τίτλου των αντισωμάτων έναντι περισσότερων του ενός αντιγόνων του είδους *Ehrlichia* στον έμμεσο ανοσοφθορισμό σε δύο δείγματα ορού, χωρίς να μπορεί να καθοριστεί πιο είναι το κυρίαρχο αντιγόνο ή
2. Ανίχνευση ενός είδους *Ehrlichia* εκτός από την *E. chaffeensis* και την *E. phagocytophila* με PCR, ανοσοϊστοχημικές μεθόδους ή καλλιέργεια.

Αν υπάρχει ένας μόνο θετικός τίτλος στον έμμεσο ανοσοφθορισμό ή morulae στα λευκοκύτταρα τότε η νόσος θεωρείται πιθανή, ενώ όταν μια περίπτωση κλινικά συμβατή με ερλιχίωση πληρεί και τα εργαστηριακά κριτήρια που αναφέρονται παραπάνω, τότε η νόσος θεωρείται επιβεβαιωμένη.

Η παραπάνω case definition του 2000 παρουσιάζει δύο μεγάλες διαφορές από αυτήν του ίδιου κέντρου του 1998: 1) Περιλαμβάνει στα κριτήρια τις ανοσοϊστοχημικές μεθόδους και την καλλιέργεια της ερλιχίας δείχνοντας την πρόοδο που έχει συντελεστεί σε αυτούς τους τομείς και 2) κάνει

λόγο για ανθρώπινο ερλιχίωση που δεν οφείλεται σε κανέναν από τους “γνωστούς” παράγοντες, αναγνωρίζοντας ότι οι ερλιχίες αποτελούν σε μεγάλο βαθμό ένα άγνωστο πεδίο με πολλές ανεξερεύνητες πτυχές.

7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι γνώσεις για τη θεραπεία της ερλιχίωσης σήμερα βασίζονται στην κλινική εμπειρία, καθώς η ευαισθησία των ερλιχιών στα αντιβιοτικά είναι δύσκολο να προσδιοριστεί *in vitro*. Μέχρι σήμερα έχει δημοσιευτεί μόνο μία μελέτη για την ευαισθησία του παράγοντα HGE στα αντιβιοτικά⁸³. Από τη μελέτη αυτή αλλά και από την κλινική εμπειρία φαίνεται ότι οι ερλιχίες ανταποκρίνονται καλά στα αντιβιοτικά της οικογένειας των τετρακυκλινών^{20, 84}. Σε άτομα άνω των 8 ετών δίνεται συνήθως δοξυκυκλίνη 100 mg δύο φορές ημερησίως ή 4,4 mg ανά kg βάρους σώματος σε δύο δόσεις⁸⁵. Η διάρκεια της θεραπείας είναι συνήθως 14 ημέρες ή 3 ημέρες μετά την υποχώρηση του πυρετού και για ελάχιστο διάστημα 5 με 7 ημερών. Σε παιδιά μικρότερα των 8 ετών μπορεί επίσης να χορηγηθεί θεραπεία με τετρακυκλίνες καθώς θεωρείται ότι ο κίνδυνος χρωματισμού των δοντιών με μία θεραπεία με τετρακυκλίνες είναι μικρότερος από τον κίνδυνο ανεπαρκούς θεραπείας της ερλιχίωσης⁸⁶. Σε περίπτωση εγκυμοσύνης αλλά και σε κάθε άλλη περίπτωση που οι τετρακυκλίνες αντενδείκνυνται συνιστάται η χορήγηση ριφαμπικίνης για 7 με 10 μέρες. Στις περιπτώσεις αυτές επιβάλλεται στενή παρακολούθηση για να διαπιστωθεί ότι οι ασθενείς ανταποκρίνονται καλά στη θεραπεία, καθώς η εμπειρία με τη ριφαμπικίνη είναι μικρή⁸⁷. Η χλωραμφενικόλη έχει αποδειχτεί μη δραστική *in vitro* και η αποτελεσματικότητά της κλινικά αμφισβητείται, οπότε η χρήση της δε συνιστάται⁸⁸. Η χορήγηση αντιβίωσης επιβάλλεται σε κάθε περίπτωση ύποπτης ερλιχίωσης και μάλιστα πριν την εργαστηριακή επιβεβαίωση⁸⁵. Με τη χορήγηση τετρακυκλινών τα συμπτώματα υποχωρούν σε 24-72 ώρες. Στην αντίθετη περίπτωση οι κλινικές υποψίες πρέπει να στραφούν στην αναζήτηση άλλου αιτιολογικού παράγοντα¹⁹. Προφυλακτική χορήγηση αντιβίωσης σε περίπτωση δήγματος κρότωνα δεν συνιστάται⁸⁵.

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ερλιχίωση αποτελεί “αναδυόμενη ασθένεια”. Η πρώτη περιγραφή νόσου σε άνθρωπο οφειλόμενη

σε ερλίχια έγινε το 1954, ενώ ήταν ήδη γνωστή η παθογόνος δράση των ερλιχιών στα ζώα. Έκτοτε ανακαλύπτονται συνεχώς νέα παθογόνα για τον άνθρωπο είδη ερλίχιας με τελευταία την *E. ewingii*, το 1999. Φαίνεται πιθανότερο τα είδη αυτά να προϋπήρχαν, αλλά να ήταν άγνωστα, ενώ η εκδοχή να προέκυψαν τελευταία είναι ίσως λιγότερο πιθανή. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι ο παράγων HGE ήταν γνωστός ως *Cytoecetes microti* από το 1938. Είναι επίσης πολύ ενδιαφέρουσα η ομοιότητα του παθογόνου για τον άνθρωπο παράγοντα HGE με την *E. phagocytophila* και την *E. equi* που είναι παθογόνες για τα ζώα. Φαίνεται ότι πρόκειται για στελέχη του ίδιου είδους και όχι για είδη διαφορετικά μεταξύ τους.

Η ανακάλυψη των ερλιχιών και της παθογόνου δράσης τους στον άνθρωπο οδήγησε σε επιστημονικές μελέτες που εκτείνονται σε ευρύτατο πεδίο έρευνας. Είναι πιθανόν ότι μέχρι στιγμής έχει ανακαλυφθεί ένα μόνο μέρος των παθογόνων για τον άνθρωπο ερλιχιών. Παράλληλα, για τις ήδη γνωστές δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί η γεωγραφική τους κατανομή ούτε έχουν εξακριβωθεί όλοι οι κύριοι και ενδιάμεσοι ξενιστές. Όλα τα παραπάνω σε συνδυασμό με τη συχνή υποκλινική πορεία της ερλιχίωσης και τις διασταυρούμενες αντιδράσεις κατά τις ορολογικές δοκιμασίες μεταξύ ερλιχιών και άλλων συγγενών μικροοργανισμών καθιστούν την εξακρίβωση της πραγματικής έκτασης του φαινομένου της ερλιχίωσης δυσχερή. Επιπλέον, πρέπει να σημειωθεί ότι η ερλιχίωση είναι μια νόσος με ευρύτατο φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που μπορεί να θεραπευτεί αποτελεσματικά αν αναγνωριστεί εγκαίρως. Στον εικοστό πρώτο αιώνα όπου οι πρώτες αιτίες θανάτου είναι ο καρκίνος και τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι αξιοσημείωτο ότι μπορεί να αποβεί θανατηφόρος μια ιάσιμη λοιμώδης νόσος που είναι ακόμα από πολλές πλευρές άγνωστη.

ABSTRACT

Manika K, Daniil A. Ehrlichia: A new pathogenic microorganism for humans. Hell Iatr 2004, 70: 89-101.

Ehrlichiae were initially recognised as the etiologic agent of animal disease. Lately there has been substantial evidence to suggest that ehrlichiae can cause disease to humans as well. Since 1954 when the first case of human ehrlichiosis due to Ehrlichia sennetsu was described in Japan many new species

of ehrlichiae have been discovered. The first case of human monocytic ehrlichiosis in the USA was described in 1984 and was attributed to *E. chaffeensis*, whereas the first case of human granulocytic ehrlichiosis was reported in 1994. The first case of ehrlichiosis in Europe was reported three years later. Because of the diversity of the clinical manifestations of Ehrlichiosis and the increasing number of reported cases a significant amount of clinical and laboratory research has been conducted in the USA and Europe during the last twenty years. As for Ehrlichiosis in Greece although antibodies to the HGE agent have been detected in healthy population, no case of ehrlichiosis has been reported so far.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Donatien A, Lestoquard F. Existence en Algerie d' une Rickettsia du chien. Bull Soc Pathol Exot 1935, 28: 418-9.
2. Fukuda T, Kitao T, Keida Y. Studies on the causative agent of "Hyganetsu" disease. Isolation of the agent and its inoculation trial in human beings. Med Biol 1954, 32: 200-9.
3. Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP, et al. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of some new species combinations and designation of Ehrlichia equi and the "HGE agent" as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila. Int J Syst Evol Microbiol 2001, 51: 2145-65.
4. Anderson CL, Karr TL. Wolbachia: Evolutionary novelty in a rickettsial bacteria. BMC Evol Biol 2001, 1: 10.
5. Maeda K, Markowitz N, Hawley RC, et al. Human infection with Ehrlichia canis, a leukocyte rickettsia. N Engl J Med 1987, 316: 853-6.
6. Dawson JE, Anderson BE, Fishbein DB, et al. Isolation and characterisation of an Ehrlichia sp. from a patient diagnosed with human ehrlichiosis. J Clin Microbiol 1991, 29: 2741-5.
7. Anderson BE, Sims KG, Olson JG, et al. Amblyomma americanum: a potential vector of human ehrlichiosis. Am J Trop Med Hyg 1993, 49: 239-44.
8. Chen S, Dumler JS, Bakken JS, et al. Identification of a granulocytotropic Ehrlichia species as the etiologic agent of human disease. J Clin Microbiol 1994, 32: 589-95.
9. Bakken JS, Dumler JS, Chen S, et al. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper midwest United States: a new species emerging? JAMA 1994, 272: 212-8.
10. Dumler JS, Bakken JS. Ehrlichial diseases of humans: emerging tick-borne infections. Clin Infect Dis 1995, 20: 18-29.
11. Tyzzer EE. Cytoecetes microti, n.g., n.sp., a parasite developing in granulocytes and infective for small rodents. Parasitol 1938, 30: 242-57.

12. Petrovec M, Lotric-Furlan S, Ansic-Zupanc T, et al. Human disease in Europe caused by a granulocytic Ehrlichia species. *J Clin Microbiol* 1997, 35: 1556-9.
13. Des Vignes F, Fish D. Transmission of the agent of human granulocytic ehrlichiosis by host seeking Ixodes scapularis in southern new York State. *J Med Entomol* 1997, 34: 379-82.
14. Richter PJ, Kimsey RB, Madigan JE, et al. Ixodes pacificus as a vector of Ehrlichia equi. *J Med Entomol* 1996, 33: 1-5.
15. Petrovec M, Sumner W, Nicholson WL, et al. Identity of ehrlichial DNA sequences derived from Ixodes ricinus ticks with those obtained from patients with human granulocytic ehrlichiosis in Slovenia. *J Clin Microbiol* 1999, 37: 209-10.
16. Buller RS, Arens M, Hmiel P, et al. Ehrlichia ewingii, a newly recognised agent of human ehrlichiosis. *N Engl J Med* 1999, 341: 148-56.
17. European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis (Eucalb) biology. [www.dis.strath.ac.uk/vic/Lyme EU/biology_the-tick-introduction.html](http://www.dis.strath.ac.uk/vic/Lyme%20EU/biology_the-tick-introduction.html) 30/3/2000, Web developer Martin Smith.
18. Thompson C, Spielman A, Krause PJ. Coinfecting deer-associated zoonoses: Lyme disease, Babesiosis, and Ehrlichiosis. *CID* 2001, 33: 676-85.
19. Bakken JS, Dumler JS. Human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 2000, 31: 554-60.
20. Rikihisa Y. Clinical and biological aspects of infection caused by Ehrlichia chaffeensis. *Microbes Infect* 1999, 1: 367-76.
21. Brouqui P. Ehrlichiosis in Europe. In: Rickettsiae and rickettsial diseases at the turn of the third millenium, Raoult D, Brouqui P, eds, Elsevier, Paris 1999: 220-32.
22. Lockhart JM, Davidson WR, Stallknecht DE, et al. Lack of seroactivity to Ehrlichia chaffeensis among rodent populations. *J Wildlife Dis* 1995, 34: 392-96.
23. Childs JE, McQuiston J, Sumner JW, et al. Human monocytic ehrlichiosis due to Ehrlichia chaffeensis: How do we count the cases? In Rickettsiae and rickettsial diseases at the turn of the third millenium Raoult D, Brouqui P eds, Elsevier, Paris 1999: 287-93.
24. Fishbein DB, Kemp A, Dawson JE, et al. Human ehrlichiosis: Prospective active surveillance in febrile hospitalized patients. *J Infect Dis* 1989, 160: 803-9.
25. McQuiston JH, Paddock CD, Holman RC, et al. The human ehrlichiosis in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999, 5: 635-42.
26. Dumler JS, Dotevall L, Gustafson R, et al. A population-based seroepidemiologic study of human granulocytic ehrlichiosis and Lyme borreliosis on the west coast of Sweden. *J Infect Dis* 1997, 175: 720-2.
27. Thomas DR, Sillis M, Coleman TJ, et al. Low rates of ehrlichiosis and Lyme borreliosis in English farmworkers. *Epidemiol Infect* 1998, 12: 609-14.
28. Cizman M, Avsic-Zupanc T, Petrovec M, et al. Seroprevalence of ehrlichiosis, Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis infections in children and young adults in Slovenia. *Wien Klin Wochenschr* 2000, 112: 842-5.
29. Santino I, Iori A, Sessa R, et al. Borrelia burgdorferi s.l. and Ehrlichia chaffeensis in the national park of Abruzzo. *FEMS Microbiol Lett* 1998, 1: 1-6.
30. Morais JD, Dawson JE, Greene C, et al. First european case of ehrlichiosis. *Lancet* 1991, 7: 633-4.
31. Guerrero A, Fishbein DB, Mesa E, Escudero R. [Human infection by Ehrlichia canis in Spain? *Med Clin* 1991, 96: 236-7.
32. Ravyn MD, Korenberg EI, Oeding JA, et al. Monocytic Ehrlichia in Ixodes persulatus ticks from Perm, Russia. *Lancet* 1999, 353: 722-3.
33. Alekseev AN, Dubinina HV, Van De Pol I, et al. Identification of Ehrlichia spp. and Borrelia burgdorferi in Ixodes ticks in the Baltic regions of Russia. *J Clin Microbiol* 2001, 39: 2237-42.
34. Hulinska D, Kurzova D, Dredova H, et al. First detection of Ehrlichiosis detected serologically and with polymerase chain reaction in patients with borreliosis in the Czech Republic. *Cas Lek Cesk* 2001, 29: 181-4.
35. Brouqui P, Dumler JS, Lienhard R, et al. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Lancet* 1995, 346: 782-3.
36. Weber R, Pusterla N, Loy M, et al. Fever, leukopenia and thrombocytopenia in a patient with acute Lyme borreliosis were due to human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis* 1998, 26: 253-4.
37. Lotric-Furlan S, Petrovec M, Zupanc TA, et al. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe: clinical and laboratory findings for four patients from Slovenia. *Clin Infect Dis* 1998, 27: 424-8.
38. Laferl H, Hogrefe W, Köck T, et al. A further case of acute human granulocytic ehrlichiosis in Slovenia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999, 18: 385-6.
39. Van Dobbenburgh A, van Dam AP, Fikrig E. Human granulocytic ehrlichiosis in western Europe. *N Engl J Med* 1999, 340: 1214-6.
40. Oteo JA, Blanco JR, MartÉnez de Artola V, et al. First report of human granulocytic ehrlichiosis from southern Europe (Spain). *Emerg Infect Dis* 2000, 6: 430-2.
41. Bjoersdorff A, Berglund J, Kristiansen BE, et al. Variable presentation and course in human granulocytic ehrlichiosis: twelve case reports of the new tick-borne zoonosis. *Lakartidningen* 1999, 96: 4200-4.
42. Fingerle V, Mundeloh UG, Liegl G, et al. Coexistence of ehrlichiae of the phagocytophila group in Ixodes ricinus from southern Germany. *Med Microbiol Immunol* 1999, 188: 145-9.
43. Baumgarten BU, Rollinghoff M, Bogdan C. Prevalence of Borrelia burgdorferi and granulocytic and monocytic Ehrlichiae in Ixodes ricinus ticks from southern Germany. *J Clin Microbiol* 1999, 37: 3448-51.
44. Fingerle V, Goodman JL, Johnson RC, et al. Human granulocytic ehrlichiosis in southern Germany: Increased seroprevalence in high-risk groups. *J Clin Microbiol* 1997, 35: 3244-7.
45. Nuti M, Serafini DA, Bassetti D, et al. Ehrlichia infection in Italy. *Emerg Infect Dis* 1998, 4: 663-5.
46. Bakken JS, Krueth J, Tilden RL, et al. Serological evidence of human granulocytic ehrlichiosis in Norway. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996, 15: 829-32.
47. Cristova IS, Dumler JS. Human granulocytic ehrlichiosis

- in Bulgaria. *Am J Trop Med Hyg* 1999, 60: 58-61.
48. *Pusterla N, Weber R, Wolfensberger C, et al.* Serological evidence of human granulocytic ehrlichiosis in Switzerland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998, 17: 207-9.
 49. *Papadopoulos B, Morel PC, Aeschlimann A.* Ticks of domestic animals in the Macedonia region of Greece. *Vet Parasitol* 1996, 63: 25-40.
 50. *Stamouli M, Totos G, Braun HB, et al.* Very low prevalence of Lyme borreliosis in young Greek males. *Eur J Epidemiol* 2000, 16(5): 495-6.
 51. *Alexiou Daniel S, Manika K, Arvanitidou M, et al.* Serological evidence of human granulocytic ehrlichiosis, Greece. *Emerg Infect Dis*, 8(6): 643-4.
 52. *Human Ehrlichiosis in the United States, natural history.* www.cdc.gov/ncidod/dvrd/ehrlichia/natural-Hx.htm. CDC 5/4/2000.
 53. *Aguero-Rosenfeld ME, Horowitz HW, Wormser GP, et al.* Human granulocytic ehrlichiosis: a case series from a single medical center in New York State. *Ann Intern Med* 1996, 125: 904-8.
 54. *Bakken JS, Krueth J, Wilson Nordkog C, et al.* Clinical and laboratory characteristics of human granulocytic ehrlichiosis. *JAMA* 1996, 275: 199-205.
 55. *Comer JA, Nicholson WL, Olson JG, et al.* Serological testing for human granulocytic ehrlichiosis at a national referral center. *J Clin Microbiol* 1999, 37: 558-64.
 56. *Schutze GE, Jakobs RF.* Human monocytic ehrlichiosis in children. *Pediatrics* 1997, 100: 10.
 57. *Dumler JS, Dawson JE, Walker DH.* Human ehrlichiosis: hematopathology and immunohistologic detection of *Ehrlichia chaffeensis*. *Hum Pathol* 1993, 24: 391-96.
 58. *Dumler JS, Bakken JS.* Human ehrlichioses: newly recognized infections transmitted by ticks. *Annu Rev Med* 1998, 49: 201-13.
 59. *Vugia DJ, Holmberg E, Steffe EM, et al.* A human case of monocytic ehrlichiosis with adult respiratory distress syndrome in northern California. *West J Med* 1996, 164: 525-8.
 60. *Modi KS, Dahl DC, Berkeseth RO, et al.* Human granulocytic ehrlichiosis presenting with acute renal failure and mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. A case report and review. *Am J Nephrol* 1999, 19: 677-81.
 61. *Grant AC, Hunter S, Partin WC.* A case of acute monocytic ehrlichiosis with prominent neurological signs. *Neurology* 1997, 48: 1619-23.
 62. *Lee FS, Chu FK, Tackley M, et al.* Human granulocytic ehrlichiosis as fasial diplegia in a 42-year-old-woman. *Clin Infect Dis* 2000, 31: 1288-91.
 63. *Friedman AD, Daniel GK, Qureshi WA.* Systemic ehrlichiosis presenting as progressive hepatosplenomegaly. *South Med J* 1997, 90: 656-60.
 64. *Jahangir A, Kolbert C, Edwards W, et al.* Fatal pancarditis associated with human granulocytic ehrlichiosis in a 44-year-old man. *Clin Infect Dis* 1998, 27: 1424-7.
 65. *Edwards MS.* Ehrlichiosis in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 1994, 5: 143-7.
 66. *Arnez M, Petrovec M, Lotric-Furlan S, et al.* First European pediatric case of human granulocytic ehrlichiosis. *J Clin Microbiol* 2001, 39, 4591-2.
 67. *Gershel JC.* Human granulocytic ehrlichiosis presenting as abdominal pain. *Pediatrics* 2000, 106: 602-4.
 68. *Adachi JA, Grimm EM, Johnson P, et al.* Human granulocytic ehrlichiosis in renal transplant patient. Case report and review of literature. *Transplantation* 1997, 64: 1139-42.
 69. *Trofe J, Reddy KS, Stratta RJ, et al.* Human granulocytic ehrlichiosis in pancreas transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2001, 3: 34-9.
 70. *Tan HP, Dumler JS, Maley WR, et al.* Human monocytic ehrlichiosis: an emerging pathogen in transplantation. *Transplantation* 2001, 15: 1678-80.
 71. *Paddock CD, Folk SM, Shore GM, et al.* Infections with *Ehrlichia chaffeensis* and *Ehrlichia ewingii* in persons coinfecting with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 1586-94.
 72. *Lotric-Furlan S, Avsic-Zupanc T, Petrovec M, et al.* Clinical and serological follow-up of patients with human granulocytic ehrlichiosis in Slovenia. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001, 8: 899-903.
 73. *Human ehrlichiosis in USA.* www.cdc.gov/ncidod/dvrd/ehrlichia/Laboratory/Laboratory.htm. CDC, 5/4/2000.
 74. *Walker DH.* Consensus workshop on diagnosis of human ehrlichiosis. *American Society for Rickettsiology Newsletter* 1999, 2: 1-8.
 75. *Unver A, Felek S, Paddock CD, et al.* Western blot analysis of sera reactive to human monocytic ehrlichiosis and human granulocytic ehrlichiosis agents. *J Clin Microbiol* 2001, 39: 3982-6.
 76. *Ijdo JW, Wu C, Magnarelli LA, et al.* Serodiagnosis of human granulocytic ehrlichiosis by a recombinant HGE -44-based enzyme-linked immunorbent assay. *J Clin Microbiol* 1999, 37: 3540-4.
 77. *Edelman DC, Dumler JS.* Evaluation of improved PCR diagnostic assay for human granulocytic ehrlichiosis. *Mol Diagn* 1996, 1: 41-9.
 78. *Massung RF, Slater K, Owens JH, et al.* Nested PCR assay for detection of granulocytic ehrlichiae. *J Clin Microbiol* 1998, 36: 1090-95.
 79. *Goodman JL, Nelson C, Vitale B, et al.* Direct cultivation of the causative agent of human granulocytic ehrlichiosis. *N Engl J Med* 1996, 334: 209-15.
 80. *Dawson JE, Paddock CD, Warner CK, et al.* Tissue diagnosis of *Ehrlichia chaffeensis* in patients with fatal ehrlichiosis by use of immunohistochemistry, in situ hybridization, and polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg* 2001, 65: 603-9.
 81. *Childs JE, Sumner JW, Nicholson WL, et al.* Outcome of diagnostic tests using samples from patients with culture-proven human monocytic ehrlichiosis: implications for surveillance. *J Clin Microbiol* 1999, 37: 2997-3000.
 82. *Human Ehrlichiosis in the United States, epidemiology.* www.cdc.gov/ncidod/dvrd/ehrlichia/Prevention/Prevention.htm CDC, 5/4/2000.
 83. *Klein MB, Nelson CM, Goodman JL.* Antibiotic susceptibility of the newly cultivated agent of human granulocytic ehrlichiosis: promising activity of quinolones and rifamycins. *Antimicrob Agents Chemother* 1997,

- 41: 76-9.
84. *Walker DH, Dumler JS.* Human monocytic and granulocytic ehrlichioses. *Arch Pathol Lab Med* 1997, 121: 785-91.
85. *Human Ehrlichiosis in the United States, Treatment.* www.cdc.gov/ncidod/dvrd/ehrlichia/Treatment/Treatment.htm CDC, 5/4/2000.
86. *Dumler JS.* Ehrlichioses: emerging infections. *Curr Opin Infect Dis* 1998, 11, 183-7.
87. *Horowitz HW, Kilchewsky E, Haber S, et al.* Perinatal transmission of the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *N Engl J Med* 1998, 339: 375-8.
88. *Bakken JS, Dumler JS.* Ehrlichiosis. In: Cunha BA, Maderazo EG, Spielman A, eds. *Tickborne infectious diseases.* New York: Marcel Dekker, 2000: 139-58.

Αλληλογραφία:

Σ. Αλεξίου-Δανιήλ
Εργ. Μικροβιολογίας
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Στίλπ. Κυριακίδη 1
546 36 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

S. Alexiou-Daniil
Microbiology Department
AHEPA Hospital
1, Stilp. Kyriakidi Str.
546 36 Thessaloniki
Greece

Μετφορμίνη και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών: έχει θέση η μετφορμίνη στη θεραπεία του συνδρόμου;

Ανάργυρος Κούρτης, Αβραάμ Αβραμίδης

Ενδοκρινολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η μεγαλύτερη πρόοδος, που σημειώθηκε τα τελευταία χρόνια, στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) ήταν η διαπίστωση ότι υψηλό ποσοστό γυναικών με το σύνδρομο αυτό παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Η διαπίστωση αυτή επέτρεψε τη χρήση των ευαισθητοποιητών της ινσουλίνης στη θεραπεία του συνδρόμου. Η μετφορμίνη είναι το πιο μελετημένο φάρμακο της κατηγορίας αυτής. Έχει τεκμηριωθεί ότι η μετφορμίνη είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση τόσο της υπογονιμότητας όσο και της ανωο-

θυλακιορρηξίας που παρατηρείται στο PCOS. Προκαταρκτικά αποτελέσματα πρόσφατων μελετών δείχνουν ότι ενδεχομένως η μετφορμίνη να είναι αποτελεσματική στην ελάττωση του κινδύνου για πρώιμες αυτόματες αποβολές στις γυναίκες με PCOS. Επιπλέον, η μετφορμίνη φαίνεται να έχει δράση στα λιπίδια του ορού, στον αναστολέα του ενεργοποιητή του παλσμιογόνου (PAI-1) και να μειώνει τον κίνδυνο για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Ελλην Ιατρ 2004, 70: 102 - 108.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) είναι μια πολύ συχνή ενδοκρινοπάθεια, που επηρεάζει το 4 έως 7% των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας. Η αληθινή συχνότητα του συνδρόμου είναι δύσκολο να καθορισθεί. Τα ποσοστά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις, και γιατί η συχνότητα εμφάνισης προσδιορίστηκε σε διαφορετικούς πληθυσμούς και γιατί τα κριτήρια που θεσπίστηκαν για την καθιέρωση της διάγνωσης τέθηκαν με διαφορετική αυστηρότητα. Έτσι, το PCOS παρατηρείται στο 1 έως 5% του γενικού πληθυσμού και στο 5 έως 10% των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας. Επιπλέον, η ύπαρξη του συνδρόμου διαπιστώθηκε στο 5% των υπογόνιμων γυναικών και στο 20 έως 50% των ανωοθυλακιορρηκτικών υπογόνιμων γυναικών. Τέλος, PCOS βρέθηκε στο 26% των γυναικών με αμηνόρροια, στο 87% των γυναικών με ολιγομηνόρροια και στο 92% των γυναικών με έκδηλη υπερτρίχωση. Η εκδήλωση των συμπτωμά-

των της νόσου γίνεται στην εφηβεία, γύρω από την εμμηνιαρχή¹⁻⁵.

Οι Stein και Leventhal, παρατήρησαν για πρώτη φορά το 1935 τη συσχέτιση ανάμεσα στην αμηνόρροια, το δαυστριχισμό, την υπογονιμότητα και τις πολυκυστικές ωοθήκες⁶. Από την πρώτη περιγραφή του συνδρόμου από τους παραπάνω ερευνητές μέχρι σήμερα πολλά κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα έχουν συσχετιστεί με το PCOS.

Το PCOS χαρακτηρίζεται από υπερανδρογοναιμία και υπερινσουλιναιμία. Η χρόνια υπερινσουλιναιμία οδηγεί σε υπεραποπρωτική ωοθηκικών ανδρογόνων και σε ελάττωση της σφαιρίνης που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG). Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση της ελεύθερης τεστοστερόνης. Τα υψηλά επίπεδα των ανδρογόνων οδηγούν σε χρόνια ανωοθυλακιορρηξία, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και δαυστριχισμό. Οι γυναίκες με το σύνδρομο τυπικά εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), αυξημένο λόγο ωχρινοτρόπου προς ωοθυλακιοτρόπο

ορμόνη (FSH)(LH:FSH) και αντίσταση στην ινσουλίνη. Υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην υπερανδρογοναιμία και στην αντίσταση στην ινσουλίνη, και έχει βρεθεί ότι παρατηρείται μείωση της υπερανδρογοναιμίας ύστερα από τη ελάττωση των επιπέδων της ινσουλίνης στον ορό^{1,7,8}. Παρόλα αυτά, η ελάττωση των ανδρογόνων στον ορό δεν οδηγεί σε βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης⁹, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ινσουλινοαντοχή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του PCOS. Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 καθώς και διαβήτη κύησης¹⁰.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη, που έχουν τόσο οι παχύσαρκες όσο και οι αδύνατες γυναίκες με PCOS, εκθέτει τις γυναίκες με το σύνδρομο αυτό σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης και άλλων διαταραχών που σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως η υπέρταση^{11,12}, η δυσλιπιδαιμία (χαμηλή HDL και αυξημένα τριγλυκερίδια)^{13,14} και η στεφανιαία νόσος¹⁵⁻¹⁷. Επιπλέον, έχει βρεθεί θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της ινσουλίνης στον ορό και στον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινολυσίνης (PAI-1)^{18,19} ο οποίος εμπλέκεται στην παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου και των αυτόματων εκτρώσεων σε γυναίκες με PCOS.

Η κλασική θεραπεία του συνδρόμου των πολυκυστικών ωθηκών για την αντιμετώπιση της υπερανδρογοναιμίας στοχεύει στην καταστολή της παραγωγής τεστοστερόνης από τις ωθήκες με τη χρήση ενός συνδυασμένου (οιστρογόνο+προγεσταγόνο) αντισυλληπτικού από το στόμα, το οποίο συχνά συνδυάζεται με ένα αντιανδρογόνο. Η υπογονιμότητα και η ανωοθυλακιορρηξία αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά είτε με κιτρική κλομφέννη ή με γοναδοτροπίνες. Τα τελευταία χρόνια η αναγνώριση του κυρίαρχου ρόλου της αντίστασης στην ινσουλίνη στην παθογένεια του συνδρόμου των πολυκυστικών ωθηκών οδήγησε στη χρήση των ευαισθητοποιητών της ινσουλίνης (μετφορμίνη, τρογλιταζόννη, πιογλιταζόννη, ροσιγλιταζόννη) για τη θεραπεία του συνδρόμου. Τα αποτελέσματα των πιο πρόσφατων μελετών δείχνουν ότι η χρήση της μετφορμίνης σε γυναίκες με PCOS ομαλοποίησε τον εμμηνορρυσιακό κύκλο και αύξησε τη συχνότητα ωοθυλακιορρηκτικών κύκλων²⁰⁻²², βελτίωσε τα αποτελέσματα πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας με κιτρική κλομφέννη^{21,23,24}, βελτίωσε την υπογονιμότητα^{23,25} και ελάττωσε το υψηλό ποσοστό πρώιμων αποβολών στις γυναίκες αυτές²⁶. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως κανένας ευαισθητοποιητής της ινσουλίνης δεν έχει πάρει έγκριση από το

FDA (Food and Drug Administration) στις ΗΠΑ για τη θεραπεία γυναικών με PCOS.

PCOS: ΈΝΑ ΒΗΜΑ ΠΡΙΝ ΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ;

Τα αποτελέσματα πρόσφατων μελετών δείχνουν ότι ποσοστό 31 έως 35% των γυναικών με PCOS εμφανίζει διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και 7,5 έως 10% των γυναικών αυτών έχουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2^{10,27}. Επιπλέον, εκτιμάται ότι η μετάβαση από διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη σε έκδηλο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στις γυναίκες με το σύνδρομο είναι από πενταπλάσια έως δεκαπλάσια^{27,28}. Ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 φαίνεται να είναι ανεξάρτητος από την παχυσαρκία²⁹ και εκτιμάται ότι 30 έως 50% των παχύσαρκων γυναικών με PCOS θα εμφανίσουν είτε διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μέχρι την ηλικία των 30 ετών.

ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

Το πιο μελετημένο φάρμακο της κατηγορίας των ευαισθητοποιητών της ινσουλίνης είναι η μετφορμίνη. Η μετφορμίνη είναι διγουανιδίνη η οποία χορηγείται από το στόμα και η χρήση της για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας έχει καθιερωθεί. Αναστέλλει την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ^{20,21}, ελαττώνει την εντερική απορρόφηση και προάγει την πρόσληψη και τη χρήση της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς³⁰ και ελαττώνει την οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων³¹. Η μετφορμίνη αυξάνει τον αριθμό των υποδοχέων της ινσουλίνης, όχι, όμως, και τις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης, γεγονός που δεν επιτρέπει την εμφάνιση υπογλυκαιμίας σε ευγλυκαιμικούς ασθενείς.

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια από τη δράση της μετφορμίνης είναι η κοιλιακή δυσφορία η οποία μπορεί να ελαττωθεί εάν το φάρμακο χορηγηθεί με το γεύμα και εφόσον δε δοθεί στη μέγιστη δόση, αλλά η δόση της αυξάνεται σταδιακά μέχρι τη δόση των 1,5 γραμμάρια/ημέρα. Η γαλακτική οξείωση περιγράφεται ως σπάνια παρενέργεια από τη χρήση του φαρμάκου αυτού και έχει παρατηρηθεί μόνο σε γυναίκες με νεφρική ανεπάρκεια³¹.

Το τελικό αποτέλεσμα της δράσης της είναι η ελάττωση των επιπέδων της ινσουλίνης και, κατά συνέπεια, η ελάττωση των επιπέδων των ελεύθερων κλασμάτων των ανδρογόνων και η βελτίωση των κλινικών εκδηλώσεων της υπερανδρογοναιμίας³¹.

ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ, PCOS ΚΑΙ ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΑ

Έχει βρεθεί ότι η χορήγηση μετφορμίνης σε γυναίκες με PCOS ελάττωσε τόσο την υπερινσουλιναίμια όσο και την υπερανδρογοναιμία^{2,20-22,32-34}. Επιπλέον, βρέθηκε ότι η χορήγηση μετφορμίνης βελτίωσε την απάντηση της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (OGTT)³⁴. Φαίνεται, όμως, ότι η ελάττωση της ινσουλίνης και η βελτίωση της ινσουλινοαντοχής, όπως φάνηκε σε πρόσφατες μελέτες, δεν είναι επαρκής για να εξηγήσει την ελάττωση των ανδρογόνων και τη βελτίωση στον εμμηνορρυσιακό κύκλο. Είναι ενδεχόμενο η μετφορμίνη να δρα άμεσα στα κύτταρα τη θήκης των ωοθηκών και να ελαττώνει την παραγωγή των στεροειδών από τις ωοθήκες. Πρόσφατα βρέθηκε ότι η χορήγηση μετφορμίνης είχε άμεση ανασταλτική δράση στην παραγωγή ανδροστενδιόνης από ωοθηκικά καρκινικά κύτταρα που παράγουν ανδρογόνα³⁵.

Η ινσουλίνη δρα αφού δεσμευτεί με τον επιφανειακό υποδοχέα της ενεργοποιώντας την τυροσινική κινάση. Η φωσφορυλίωση της τυροσίνης ενεργοποιεί τον υποδοχέα, ενώ η φωσφορυλίωση της σερίνης τον απενεργοποιεί³⁶. Πιστεύεται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη οφείλεται κυρίως σε μια μετα-υποδοχιακή βλάβη στη μετάδοση του σήματος παρά σε μια βλάβη στον αριθμό των υποδοχέων της ινσουλίνης. Η βλάβη αυτή οδηγεί σε μειωμένη αυτοφωσφορυλίωση της τυροσίνης και αυξημένη φωσφορυλίωση της σερίνης στη βήτα υπομονάδα του υποδοχέα της ινσουλίνης. Έχει βρεθεί ότι αυξημένη φωσφορυλίωση της σερίνης προάγει τη δραστηριότητα του ενζύμου CYP17 τόσο στις ωοθήκες όσο και στα επινεφρίδια, με επακόλουθη αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων³⁷. Η μετφορμίνη ελαττώνοντας την υπερινσουλιναίμια βρέθηκε ότι ελαττώνει τη δραστηριότητα του CYP17 στις γυναίκες και επομένως την επακόλουθη υπερανδρογοναιμία³⁸. Η πτώση των επιπέδων της ινσουλίνης ως απάντηση στη χορήγηση μετφορμίνης και η επακόλουθη ελάττωση της υπερανδρογοναιμίας παρατηρήθηκε και σε λεπτόσωμες γυναίκες με PCOS³⁹.

ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ, PCOS ΚΑΙ ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ

Η πρώτη δημοσιευμένη μελέτη στην οποία εκτιμήθηκε το αποτέλεσμα της χορήγησης μετφορμίνης στην ομαλοποίηση του εμμηνορρυσιακού κύκλου

έγινε το 1994 από τον Velasquez και τους συνεργάτες του³², οι οποίοι διαπίστωσαν ότι η μετφορμίνη ομαλοποίησε τον εμμηνορρυσιακό κύκλο σε γυναίκες με PCOS που λάμβαναν μετφορμίνη σε δόση 1500 mg την ημέρα για τουλάχιστον δύο μήνες. Μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευθεί αρκετές μελέτες των οποίων τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η μετφορμίνη είναι αποτελεσματική τόσο στην ομαλοποίηση του εμμηνορρυσιακού κύκλου όσο και στην επανεμφάνιση της ωοθυλακιορρηξίας⁴⁰. Η μετφορμίνη, ενδεχομένως, δεν είναι αποτελεσματική σε περιπτώσεις σοβαρής νοσογόνου παχυσαρκίας⁴¹.

ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ, PCOS ΚΑΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΩΟΘΥΛΑΚΙΟΡΡΗΞΙΑΣ

Ορισμένοι ερευνητές συστήνουν τη χορήγηση μετφορμίνης για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας μόνον ύστερα από αποδεδειγμένη αποτυχία της κιτρικής κλομιφένης⁴². Η μετφορμίνη δεν προκαλεί ωοθυλακιορρηξία σε όλες τις γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Η χορήγηση μετφορμίνης, σε συνδυασμό με κιτρική κλομιφίνη, θα μπορούσε να ήταν περισσότερο αποτελεσματική από τη μονοθεραπεία; Για να απαντηθεί, βέβαια, ικανοποιητικά το ερώτημα αυτό χρειάζεται να γίνει μελέτη σύγκρισης της κιτρικής κλομιφένης έναντι των ευαισθητοποιητών της ινσουλίνης. Τέτοια μελέτη δεν έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα⁴³.

Η χορήγηση μόνο μετφορμίνης σε γυναίκες με PCOS και αντίσταση στην ινσουλίνη προκάλεσε ωοθυλακιορρηξία σε ποσοστό 34%. Η χορήγηση μόνο κιτρικής κλομιφένης στις ίδιες γυναίκες προκάλεσε ωοθυλακιορρηξία σε ποσοστό 8%. Επιπλέον, η πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με κιτρική κλομιφίνη σχετίζεται με μικρή, αλλά σημαντική, αύξηση της συχνότητας πολύδυμης κύησης^{43,44}.

Η μετφορμίνη δεν προκαλεί ωοθυλακιορρηξία σε όλες τις γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Τρεις μελέτες υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία, στις οποίες ελέγχθηκε η χορήγηση ευαισθητοποιητών της ινσουλίνης σε γυναίκες με PCOS που έπαιρναν αγωγή με κιτρική κλομιφίνη. Στην πρώτη μελέτη η συνδυασμένη χορήγηση μετφορμίνης με κιτρική κλομιφίνη σε γυναίκες με PCOS προκάλεσε ωοθυλακιορρηξία στο 90% των περιπτώσεων⁴⁵. Στη δεύτερη μελέτη, εξάλλου, χορηγήθηκε τρογλιταζόνη σε γυναίκες με PCOS και αντίσταση στην κιτρική κλομιφίνη. Η προσθήκη τρογλιταζόνης στις γυναίκες αυτές είχε

ως αποτέλεσμα την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας στο 83% και την επιτυχία εγκυμοσύνης στο 39%⁴⁶. Στην τρίτη μελέτη, τέλος, χορηγήθηκε μετρορμίνη σε γυναίκες με PCOS και αντίσταση στην κλομιφένη. Η προσθήκη μετρορμίνης στις γυναίκες αυτές οδήγησε στην πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας στο 75% και στην επιτυχία εγκυμοσύνης στο 58%²³.

Είναι γνωστό ότι οι γυναίκες με PCOS παρουσιάζουν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό το σύνδρομο της υπερδιέγερσης των ωοθηκών, ύστερα από χορήγηση γοναδοτροπινών για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας. Η αγωγή με μετρορμίνη, ένα μήνα πριν και κατά τη διάρκεια πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας με γοναδοτροπίνες, μείωσε τη συχνότητα του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών και τον κίνδυνο πολύδυμων κήσεων⁴⁷.

Ευνοϊκά ήταν και τα αποτελέσματα της χορήγησης μετρορμίνης σε γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, που υποβάλλονταν σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Η χορήγηση μετρορμίνης στις περιπτώσεις αυτές, ένα μήνα πριν και κατά τη διάρκεια πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας με γοναδοτροπίνες, αύξησε σημαντικά τον αριθμό των ώριμων ωοκυττάρων, το ποσοστό γονιμοποίησης και τον αριθμό των εμβρύων, χωρίς να μεταβάλλει τον ολικό αριθμό των ωοκυττάρων ή τις μέγιστες τιμές οιστραδιόλης⁴⁸.

ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ, PCOS ΚΑΙ ΠΡΩΙΜΕΣ ΑΠΟΒΟΛΕΣ

Μία από τις σημαντικότερες επιπλοκές που εμφανίζουν οι γυναίκες με PCOS κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι η πρόωμη αποβολή. Εκτιμάται ότι το 30 έως 50% των κήσεων σε γυναίκες με PCOS διακόπτονται με αυτόματες αποβολές κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης²⁶. Δύο είναι οι πιο πρόσφατες μελέτες οι οποίες εκτίμησαν το αποτέλεσμα της χορήγησης μετρορμίνης στις αυτόματες πρόωμες αποβολές κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με PCOS^{26,49}. Τα αποτελέσματα αυτών των δύο μελετών δείχνουν ότι η χορήγηση μετρορμίνης ελαττώνει τη συχνότητα των πρόωμων αποβολών σε γυναίκες με PCOS. Εφόσον τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιωθούν στο μέλλον και σε άλλες μελέτες η μετρορμίνη θα αποτελέσει τη μοναδική θεραπεία για την αντιμετώπιση του αυξημένου ποσοστού αυτόματων αποβολών σε γυναίκες με PCOS.

ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ, PCOS ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών σχετίζεται με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο⁵⁰. Παραμένει, προς το παρόν, αδιευκρίνιστο το γεγονός εάν υπάρχει άμεση συσχέτιση του PCOS με την αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα από καρδιαγγειακή νόσο. Η παχυσαρκία είναι μια συνηθισμένη εκδήλωση των γυναικών με PCOS και αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου τόσο για καρδιαγγειακή νόσο όσο και εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον, η παχυσαρκία σχετίζεται ανεξάρτητα με άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, όπως η υπέρταση. Εξάλλου, το PCOS σχετίζεται και με διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ^{13,14}. Έχει βρεθεί ότι οι γυναίκες με PCOS εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων, ολικής και LDL-χοληστερόλης^{18,19} καθώς και PAI-1¹⁹. Τέλος, έχει βρεθεί ότι οι γυναίκες με PCOS παρουσιάζουν υψηλότερα μέσα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης¹⁵.

Τα αποτελέσματα πρόσφατων μελετών έδειξαν ότι η χορήγηση μετρορμίνης σε γυναίκες με PCOS και υπερινσουλιναμία βελτίωσε τη λιπιδαιμική εικόνα, βελτίωσε το δείκτη μάζας σώματος και ελάττωσε τα επίπεδα του PAI-1¹⁹.

ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ, PCOS ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Έχει αναφερθεί ότι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που έλαβαν μετρορμίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρουσίασαν δεκαπλάσια ελάττωση του κινδύνου για διαβήτη κύησης⁵¹. Είναι γνωστό ότι οι γυναίκες με PCOS εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη κύησης. Επομένως η συνέχιση της μετρορμίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να βοηθήσει τις γυναίκες με PCOS στην πρόληψη της εμφάνισης του διαβήτη κύησης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα των τελευταίων μελετών δείχνουν ότι η μετρορμίνη έχει θέση στη θεραπεία ανωοθυλακιορρηξίας στο PCOS. Επίσης, ενθαρρυντικά είναι και τα αποτελέσματα από τη δράση της μετρορμίνης στην πρόληψη των πρόωμων αυτόματων αποβολών σε γυναίκες με PCOS. Επιπλέον, η χορήγηση μετρορμίνης φαίνεται να έχει ευνοϊκή επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ γυναικών με PCOS όπως και στα επίπεδα του PAI-1. Η μέχρι

σήμερα τεκμηριωμένη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της μετρορμίνης στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη ενθαρρύνει την ευρεία αλλά ελεγχόμενη χρήση της και σε γυναίκες με PCOS. Πάντως δεν πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός ότι απαιτούνται και άλλες μεγάλες τυχαίοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο για να καθιερώσουν τη χρήση της μετρορμίνης στην αντιμετώπιση γυναικών με PCOS και υπερινσουλιναμία.

ABSTRACT

Kourtis A, Avramidis A. Metformin and polycystic ovary syndrome; is there a role for metformin in the treatment of the syndrome? *Hell Iatr* 2004, 70: 102-108.

The recognition of insulin resistance as a principal factor in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS) has led to the use of insulin-lowering agents, also called insulin-sensitizing drugs, for its treatment. The most extensively studied insulin-lowering drug in the treatment of PCOS is metformin. Metformin is effective in the treatment of PCOS-related anovulation and infertility. Preliminary evidence indicates that this drug may also be effective in decreasing the risk of early spontaneous miscarriage in women with PCOS. Furthermore, metformin also appears to induce cardioprotective effects on serum lipids as well as plasminogen activator inhibitor (PAI-1) and may decrease the risk of development of type 2 diabetes.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 65: 499-507.
2. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1998, 138: 269-74.
3. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Black and White women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 3078-82.
4. Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D. Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999, 28: 361-78.
5. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escovar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 2434-8.
6. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935, 29: 181-6.
7. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol* 1989, 31: 87-120.
8. Utiger RD. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996, 335: 657-8.
9. Lanzone A, Fulghesu AM, Andreani CL, et al. Insulin secretion in polycystic ovarian disease: effect of ovarian suppression by GnRH agonist. *Hum Reprod* 1990, 5: 143-9.
10. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 165-9.
11. Rebuffe-Scrive M, Cullberg G, Lundberg PA, Lindstedt G, Bjorntorp P. Anthropometric variables and metabolism in polycystic ovarian disease. *Horm Metab Res* 1989, 21: 391-7.
12. Holte J, Gennarelli G, Wide L, Lithell H, Berne C. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 1143-50.
13. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985, 61: 946-51.
14. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001, 111: 607-13.
15. Talbott E, Guzick D, Clerici A, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15: 821-6.
16. Talbott EO, Zborowski JV, Sutton-Tyrell K, McHugh-Pemu KP, Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2001, 28: 111-33.
17. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001, 103: 1410-5.
18. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Lindstedt G, Tengborn L. Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1994, 61: 455-60.
19. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrell K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20: 2414-21.
20. Velazquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicality after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997, 90: 392-5.

21. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998, 338: 1876-80.
22. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 139-46.
23. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001, 75: 310-5.
24. Ng EH, Wat NM, Ho PC. Effects of metformin on ovulation rate, hormonal and metabolic profiles in women with clomiphene-resistant polycystic ovaries: a randomized, double-blinded placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2001, 16: 1625-31.
25. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002, 77: 101-6.
26. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 524-9.
27. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999, 22: 141-6.
28. Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001, 16: 1995-8.
29. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 200, 286: 2421-6.
30. Ikeda T, Iwata K, Murakami H. Inhibitory effect of metformin on intestinal glucose absorption in the perfused rat intestine. *Biochem Pharmacol* 2000, 59: 887-90.
31. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996, 33: 574-9.
32. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994, 43: 647-54.
33. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L. Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999, 48: 511-9.
34. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000, 73: 1149-54.
35. Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 2001, 76: 517-24.
36. Petruzelli LM, Stadtmauer L, Herrera R, Rosen OM. The insulin receptor is a tyrosine-specific protein kinase. In Smith Kline and French Symposium: Mechanisms of receptor regulation. Plenum Press. N.Y. 1985: 53-64.
37. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller W. Serine phosphorylation of the human P450c17 increases, 17,20-lyase activity: implication for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92: 10619-23.
38. La Marca A, Egbe TO, Morgante G, et al. Metformin treatment reduces ovarian cytochrome P-450c17alpha response to human chorionic gonadotrophin in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000, 15: 21-3.
39. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17alpha activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82: 4075-9.
40. Nestler JE. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? *Hum Reprod* 2002, 17: 1950-3.
41. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer LA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 569-74.
42. Kim LH, Taylor AE, Barbieri RL. Insulin sensitizers and polycystic ovary syndrome: can a diabetes medication treat infertility? *Fertil Steril* 2000, 73: 1097-8.
43. Nestler JE. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002, 77: 209-15.
44. Yarali H, Yildiz BO, Demirel A, et al. Co-administration of metformin during rFSH treatment in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2002, 17: 2481-2.
45. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn R, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999, 340: 1314-20.
46. Mitwally MF, Kuscus NK, Yalcinkaya TM. High ovulatory rates with use of troglitazone in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1999, 14: 2700-03.
47. De Leo V, La Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999, 72: 282-5.
48. Stadtmauer LA, Riehl RM, Toma SK, Huang S, Barker S, Talbert LM. Metformin treatment of patients with polycystic ovarian syndrome undergoing IVF increases the number of mature oocytes, the fertilization rate and the number of embryos with changes in the levels of insulin-like growth factors. Abstracts of the Ameri-

- can Society for Reproductive Medicine 1999, 72: 12.
49. *Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P.* Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001, 75: 46-52.
50. *Wild RA.* Polycystic ovary syndrome: a risk for coronary artery disease? *Am J Obstet Gynecol* 2002, 186(1): 35-43.
51. *Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L.* Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002, 77: 520-5.

Αλληλογραφία:

Α. Κούρτης
Ενδοκρινολογική Κλινική
Νοσοκομείο Ιπποκράτειο
Κωνσταντινουπόλεως 49
546 42 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Α. Kourtis
Department of Endocrinology
“Hippokratation” Hospital
49, Konstantinoupoleos Str.
546 42 Thessaloniki
Greece

Ελεύθερες ρίζες και οξειδωτικό στρες στη λοίμωξη από HIV-1: σύγχρονες απόψεις και μελλοντικές κατευθύνσεις

Χρήστος Νταής

Τμήμα Κλινικής και Μοριακής Επιδημιολογίας, Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Περίληψη. Το οξειδωτικό στρες οφείλεται είτε στην υπερπαραγωγή ελευθέρων ριζών είτε στην ανεπάρκεια των κυτταρικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Πειραματικά δεδομένα προτείνουν ότι οι ελεύθερες ρίζες συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσολογικής ανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1). Έχει προταθεί ότι το οξειδωτικό στρες αποτελεί το κοινό μονοπάτι για διάφορα κρίσιμα σημεία της φυσικής πορείας της λοίμωξης από HIV-1, όπως είναι η

αναπαραγωγή του ιού, η απώλεια των CD4 T λεμφοκυττάρων και η άνοια του AIDS. Κλινικές μελέτες που εκτιμούν την αποτελεσματικότητα αντιοξειδωτικών παραγόντων σε οροθετικά άτομα βρίσκονται σε εξέλιξη. Απαιτείται, όμως, προσοχή στη χορήγηση υψηλών δόσεων αντιοξειδωτικών ουσιών, καθώς ελεγχόμενα επίπεδα οξειδωτικού στρες εμπλέκονται σε ένα πλήθος φυσιολογικών κυτταρικών λειτουργιών.

Ελλην Ιατρ 2004, 70: 109 - 114.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αρκετές προσπάθειες έχουν καταβληθεί προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο όρος «ελεύθερη ρίζα» (free radical) και έχουν διατυπωθεί ενστάσεις σχετικά με το αν ο χαρακτηρισμός «ελεύθερη» είναι απαραίτητος. Ένας απλός ορισμός είναι ο εξής: «Ελεύθερη ρίζα» ονομάζεται κάθε μόριο ή άτομο, το οποίο μπορεί να έχει αυτοτελή ύπαρξη (εδώ οφείλεται ο χαρακτηρισμός «ελεύθερη»), και φέρει ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια¹. Ο συναφής όρος «Δραστικές Μορφές Οξυγόνου» (ΔΜΟ, Reactive Oxygen Species, ROS) αναφέρεται όχι μόνο στις ελεύθερες ρίζες που προέρχονται από το μοριακό οξυγόνο (O_2^- και OH^\cdot), αλλά και σε ενώσεις που δεν είναι ελεύθερες ρίζες και προέρχονται από το μοριακό οξυγόνο (H_2O_2 , $HOCl$, O_3 και 1O_2)¹.

Οι ελεύθερες ρίζες είναι κατά κανόνα εξαιρετικά δραστικά μόρια, αφού λόγω του ασύζευ-

κτου ηλεκτρονίου τείνουν να προσλάβουν άλλο ένα ηλεκτρόνιο από παρακείμενα μόρια, έτσι ώστε να δημιουργηθεί ζεύγος και να καταστεί το μόριο σταθερό. Έτσι, σχηματίζονται συνεχώς νέες ελεύθερες ρίζες (αλυσιδωτές αντιδράσεις) μέχρι να αντιδράσουν με μόρια, η ελεύθερη ρίζα των οποίων είναι μη δραστική. Τα μόρια αυτά καλούνται εκκαθαριστές (scavengers). Είναι προφανές ότι η υπερπαραγωγή των ελευθέρων ριζών συνοδεύεται από «οξειδωτικές βλάβες», καθώς τα δραστικά αυτά μόρια αντιδρούν με ένα πλήθος κρίσιμων βιομορίων, όπως λιπίδια, πρωτεΐνες, DNA. Επομένως, για τη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας των κυττάρων απαιτείται μια ισορροπία ανάμεσα στην παραγωγή των ελευθέρων ριζών και τη δράση των κυτταρικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Η έκφραση «οξειδωτικό στρες» (oxidative stress) αναφέρεται στη διαταραχή αυτής της ισορροπίας που οφείλεται είτε στην υπερπαραγωγή ελευθέρων ρι-

ζών, είτε στην αδυναμία εκκαθάρισής τους από τους αντίστοιχους αμυντικούς μηχανισμούς των κυττάρων και συνοδεύεται από οξειδωτικές βλάβες.

2. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ HIV-1

Το οξειδωτικό στρες προκαλεί βλάβες σε κυτταρικές δομές και λειτουργίες που ρυθμίζονται από την οξειδοαναγωγική ισορροπία και, επομένως, συμμετέχει σε πολλές παθολογικές καταστάσεις²⁻⁴. Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα ήρθαν να προσθέσουν στις καταστάσεις αυτές τη λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσολογικής ανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1).

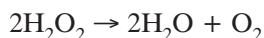
2.1. Ανεπάρκεια αντιοξειδωτικών μορίων

Προστατευτικά ένζυμα. Τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα και άλλα φαγοκύτταρα ενεργοποιούνται ως απάντηση στον HIV-1 και παράγουν μεγάλες ποσότητες ανιόντος του υπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$), φαινόμενο που καλείται οξειδωτική έκρηξη (oxidative burst)^{5,6}. Το σχηματιζόμενο $O_2^{\cdot-}$ μετατρέπεται σε υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2) από το ένζυμο δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD):



Υπάρχουν δύο τύποι της SOD στον άνθρωπο: η δισμουτάση χαλκού-ψευδαργύρου (CuZnSOD), η οποία εντοπίζεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα και η δισμουτάση που περιέχει μαγγάνιο (MnSOD), η οποία εντοπίζεται κυρίως στα μιτοχόνδρια⁷. Έχουν αναγνωριστεί δύο ισομορφές της CuZnSOD, που είναι γνωστές ως SOD-1 και SOD-2. Αξίζει να σημειωθεί ότι μόνον το γονίδιο της MnSOD υφίσταται επαγωγή και ευθύνεται για περισσότερο από 70% της συνολικής δραστηριότητας του ενζύμου στον άνθρωπο.

Η καταλάση (CAT) είναι μια αιμοπροτεΐνη που εντοπίζεται σχεδόν αποκλειστικά στα υπεροξεισώματα και καταλύει την αναγωγή του H_2O_2 σε H_2O :



Επίσης, το ένζυμο υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) καταλύει την αναγωγή του H_2O_2 , αλλά και άλλων υπεροξειδίων, σε H_2O σύμφωνα με την αντίδραση:



Η GPx χρησιμοποιεί ως δότη ηλεκτρονίων αποκλειστικά ένα τριπεπτιδίο μικρού μοριακού βάρους, τη γλουταθειόνη.

Σε λοίμωξη από HIV-1 παρατηρούνται μεταβολές στα επίπεδα και τη δραστηριότητα των ενζύμων SOD, CAT και GPx. Η πρωτεΐνη Tat του HIV-1 καταστέλλει in vitro τη μεταγραφή του γονιδίου της MnSOD, που επάγεται από το οξειδωτικό στρες⁸. Έτσι, η δραστηριότητα της SOD είναι ελαττωμένη στα κύτταρα του περιφερικού αίματος. Επίσης, ελαττωμένα ανευρίσκονται τα επίπεδα της GPx του πλάσματος και των ερυθροκυττάρων⁹.

Γλουταθειόνη. Στους φυσιολογικούς ιστούς, σχεδόν όλη η γλουταθειόνη βρίσκεται ενδοκυττάρια στην ανηγμένη μορφή της (GSH), όπου συντίθεται από γλουταμικό οξύ, κυστεΐνη και γλυκίνη, παρουσία ATP και μαγνησίου. Σε οροθετικά άτομα ανευρίσκονται ελαττωμένα τα συνολικά επίπεδα της γλουταθειόνης στο πλάσμα¹⁰, τα ερυθροκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων ομάδων των T κυττάρων¹¹. Τα επίπεδα της γλουταθειόνης ελαττώνονται γρήγορα μετά τη λοίμωξη από τον HIV-1 και συνεχίζουν την πτωτική τους πορεία με την πρόοδο της λοίμωξης¹². Πρέπει να τονιστεί ότι η ελάττωση της συνολικής γλουταθειόνης είναι αποτέλεσμα της ελάττωσης των επιπέδων της ανηγμένης μορφής της (GSH), ενώ ελάχιστα μεταβάλλεται η συγκέντρωση της οξειδωμένης μορφής (GSSG). Το γεγονός αυτό αποδίδεται αφενός σε ελαττωμένη σύνθεση και αφετέρου σε αυξημένη αποικοδόμησή της.

Άλλα αντιοξειδωτικά. Το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C), η α -τοκοφερόλη (βιταμίνη E) και τα καροτένια (πρόδρομα της βιταμίνης A) θεωρούνται αντιοξειδωτικά επειδή δρουν ως εκκαθαριστές ελευθέρων ριζών. Το σελήνιο (Se) θεωρείται αντιοξειδωτικό με την ευρύτερη έννοια του όρου επειδή είναι απαραίτητο για τη φυσιολογική λειτουργία της GPx. Ανεπάρκεια όλων αυτών των μορίων έχει παρατηρηθεί τόσο σε ασυμπτωματικά οροθετικά άτομα όσο και σε ασθενείς με AIDS^{13,14}.

2.2. Δείκτες (markers) οξειδωτικού στρες

Υψηλά επίπεδα αξιόπιστων δεικτών, που η μέτρησή τους στο πλάσμα χαρακτηρίζει ποσοτικά το οξειδωτικό στρες, ανευρίσκονται σε ασυμπτωματικά οροθετικά άτομα και ασθενείς με AIDS. Τέτοιοι είναι:

- Τα υδροϋπεροξειδία και η μαλονική διαλδεΐδη, προϊόντα λιπιδιακής υπεροξειδωσίας^{15,16}.

- Προϊόντα οξειδωτικής βλάβης των πρωτεϊνών και του DNA^{17,18}.
- Κλαστογενείς παράγοντες (clastogenic factors, CFs), δηλαδή παράγοντες που εμφανίζονται όταν υπερπαράγονται ελεύθερες ρίζες και προκαλούν βλάβες στο DNA^{19,20}.

3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΑΠΟ HIV-1

3.1. Αναδιπλασιασμός του HIV-1

Ο HIV-1 είναι ένας ρετροϊός και διαθέτει μια RNA πολυμεράση που είναι εξαρτώμενη από το DNA, την ανάστροφη μεταγραφάση. Το ένζυμο αυτό καταλύει τη μετατροπή του ιικού RNA σε DNA, το οποίο κατόπιν ενσωματώνεται μέσω ενός άλλου ιικού ενζύμου, της ιντεγκράσης, στο γονιδίωμα του ξενιστή ως προϊός. Το ιικό DNA μπορεί να παραμείνει στην κατάσταση του προιού για μεγάλο χρονικό διάστημα, χωρίς να προκαλεί κάποια διαταραχή στη φυσιολογία του κυττάρου-ξενιστή. Η διέγερση, όμως, του κυττάρου-ξενιστή από άλλους παράγοντες πυροδοτεί την έναρξη του αναδιπλασιασμού του HIV-1 μέσω της ενεργοποίησης του πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα κB (Nuclear Factor-kappaB, NF-κB)²¹.

Ο NF-κB αποτελείται από δύο υπομονάδες (p50 και p65) και διατηρείται σε ανενεργή μορφή μέσα στο κυτταρόπλασμα λόγω της αλληλεπίδρασής του με μόρια-αναστολείς (IκB). Η φωσφορυλίωση του IκB προηγείται πάντοτε της ενεργοποίησης του NFκB^{22,23}. Η οξειδωτική βλάβη ή μια ελεγχόμενη πρωτεολυτική αποικοδόμηση του φωσφορυλιωμένου IκB προωθεί την απομάκρυνσή του από το κυτταροπλασματικό σύμπλοκο p50-p65-IκB. Μετά την απομάκρυνση της φωσφορυλιωμένης υπομονάδας IκB, το σύμπλοκο p50-p65 ενεργοποιείται και μεταφέρεται στον πυρήνα όπου αλληλεπιδρά με δύο ειδικά ενισχυτικά στοιχεία (cis-acting sequence elements) της 5' μακράς επαναλαμβανόμενης τερματικής αλληλουχίας νουκλεοτιδίων (Long Terminal Repeat, LTR) του HIV-1 και πυροδοτεί την έναρξη της μεταγραφής των ιϊκών γονιδίων²⁴.

Έχει αποδειχτεί ότι οι ΔΜΟ καθώς και μόρια που επάγουν το σχηματισμό ΔΜΟ, όπως η IL-1 και ο TNFα, ενεργοποιούν τον NF-κB και, με αυτό τον τρόπο, πυροδοτούν την έναρξη του αναδιπλασιασμού του HIV-1 σε T λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα^{25,26}. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώθηκε από πειράματα στα οποία τόσο υδατοδιαλυτοί όσο και

λιποδιαλυτοί αντιοξειδωτικοί παράγοντες οδήγησαν σε αναστολή του αναδιπλασιασμού του HIV-1 in vitro. Τέτοιοι παράγοντες είναι η N-ακετυλ-κυστεΐνη (NAC)²⁷, η κυστεΐνη²⁸, η γλουταθειόνη και εστέρες της²⁹, το ασκορβικό οξύ³⁰, το α-λιποϊκό οξύ³¹, το oltipraz³² κ.ά.

3.2. Απώλεια των CD₄ T λεμφοκυττάρων

Είναι γενικά παραδεκτό ότι το πιο κρίσιμο σημείο της φυσικής πορείας της λοίμωξης από HIV-1 είναι η προοδευτική ελάττωση του αριθμού των CD₄ T λεμφοκυττάρων. Όταν τα επίπεδα των CD₄ T λεμφοκυττάρων ελαττωθούν δραματικά (<50/mm³), το ανοσοποιητικό σύστημα αδυνατεί πλέον να διατηρήσει αποτελεσματικά επίπεδα λειτουργίας και ο ασθενής γίνεται ευάλωτος σε μια σειρά επικίνδυνων ευκαιριακών λοιμώξεων από παράγοντες όπως το παράσιτο *Pneumocystis carinii* και ο κυτταρομεγαλοϊός.

Οι ακριβείς αιτίες της προοδευτικής απώλειας των CD₄ T λεμφοκυττάρων δεν είναι σαφείς, αλλά έχει βρεθεί ότι το οξειδωτικό στρες και η απόπτωση συμμετέχουν σε αυτήν τη διαδικασία³³⁻³⁵. In vitro πειράματα έδειξαν ότι η προσθήκη H₂O₂ σε T κύτταρα που έχουν μολυνθεί από HIV-1 προωθεί την απόπτωσή τους^{33,36}. Είναι γνωστό ότι μεγάλες ποσότητες H₂O₂ οδηγούν σε υπερπαραγωγή ελεύθερης ρίζας του υδροξυλίου (OH[·]) μέσω της αντίδρασης Haber-Weiss και λιπιδιακών υπεροξειδίων, με αποτέλεσμα την επαγωγή της απόπτωσης.

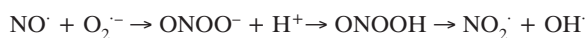
3.3. Άνοια του AIDS

Οι ασθενείς με AIDS σε ποσοστό 20-30% παρουσιάζουν την τυπική κλινική εικόνα της υποφλοιώδους άνοιας που χαρακτηρίζεται από διαταραχές της αντίληψης, της σκέψης, της μνήμης, της κίνησης και των αισθήσεων. Ιστολογικά είναι εμφανείς διάχυτες αλλοιώσεις της λευκής ουσίας που αντιστοιχούν σε αξονική εκφύλιση και απομυελίνωση. Επίσης, συχνές είναι οι περιαγγειακές και παρεγχυματικές αθροίσεις φλεγμονωδών κυττάρων, ενώ είναι χαρακτηριστικά τα πολυπύρηνα κύτταρα που προέρχονται από μακροφάγα ή τα μικρογλοιακά κύτταρα. Ο HIV-1 μπορεί να ανιχνευτεί σε αυτά τα κύτταρα αλλά συνήθως όχι στους νευρώνες. Έχει αναφερθεί και περιορισμένη νέκρωση των νευρώνων του φλοιού. Η κατάσταση αυτή, η οποία αναφέρεται ως σύμπλεγμα AIDS-άνοιας (AIDS dementia complex) ή ως σύμπλεγμα άνοιας και κι-

νητικών διαταραχών του HIV-1 (HIV-1 associated motor/cognitive complex) αποδίδεται, τουλάχιστον μερικώς, στο σχηματισμό του εξαιρετικά τοξικού υπεροξυνιτρώδους ανιόντος (ONOO⁻)³⁷.

Τα μικρογλοιακά κύτταρα, τα οποία ανήκουν στη μονοκυτταρική σειρά, και τα αστροκύτταρα παράγουν και εκκρίνουν νευροτοξικές ουσίες σε απόκριση στην πρωτεΐνη gp120 του HIV-1^{38,39}. Οι ουσίες αυτές είναι εικοσανοειδή (αραχιδονικό οξύ, PAF), προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNFα, IL-1β, IL-6), αγωνιστές υποδοχέων γλουταμικού τύπου NMDA (κυστεΐνη), ελεύθερες ρίζες (NO[·], O₂⁻) και άλλες που δεν έχουν ακόμη ταυτοποιηθεί.

Ο σχηματισμός αραχιδονικού οξέος, που καταλύεται από το ένζυμο φωσφολιπάση A₂, διεγείρει την απελευθέρωση του γλουταμικού και ταυτόχρονα αναστέλλει την επαναπρόσληψή του από τα αστροκύτταρα³⁹⁻⁴¹. Το γλουταμικό ενεργοποιεί τους NMDA υποδοχείς των νευρώνων με αποτέλεσμα την αθρόα εισροή ιόντων Ca²⁺ μέσα στους νευρώνες³⁹. Το γεγονός αυτό οδηγεί αφενός σε περαιτέρω απελευθέρωση γλουταμικού και υπερδιέγερση των NMDA υποδοχέων γειτονικών νευρώνων και αφετέρου σε ενεργοποίηση μιας ποικιλίας επιβλαβών ενζυμικών συστημάτων³⁹. Τα ιόντα Ca²⁺ δεσμεύονται από την καλμοδουλίνη (CaM) και το σύμπλεγμα Ca²⁺/CaM ενεργοποιεί μια συστατικά εκφραζόμενη (constitutive) ισομορφή της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (neuronal NOS, nNOS ή NOS1). Το ένζυμο αυτό καταλύει το σχηματισμό μονοξειδίου του αζώτου (NO[·]) από το αμινοξύ L-αργινίνη. Η ενεργοποίηση της επαγόμενης ισομορφής της NOS (inducible NOS, iNOS ή NOS2) από την πρωτεΐνη gp41 του HIV-1 οδηγεί, επίσης, στην παραγωγή NO[·]⁴². Το σχηματιζόμενο NO[·] αντιδρά με το O₂⁻, δημιουργώντας αρχικά ONOO⁻ και στη συνέχεια OH⁻:



4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι σύγχρονες πειραματικές προσπάθειες προσανατολίζονται στην ανάπτυξη και εφαρμογή παρεμβάσεων που θα αξιοποιούν αναστολείς της ενεργοποίησης του NF-κB (α-τοκοφερόλη, α-λιποϊκό οξύ, PDTC), σουλφωδρυλικές ενώσεις (GSH, NAC, θειορεδοξίνη), ανταγωνιστές L-τύπου καναλιών ασβεστίου (nimodipine), ανταγωνιστές NMDA υποδοχέων (memantine, nitroglycerin), ενώσεις που αναστέλλουν έμμεσα το σχηματισμό ΔMO (deferoxamine, rotenone, teroxalin) και, τέλος, προ-

στατευτικά «αντιοξειδωτικά» ένζυμα (CAT).

Αν και η βιοχημεία των ελευθέρων ριζών και του οξειδωτικού στρες εξηγεί κρίσιμα σημεία της φυσικής πορείας της λοίμωξης από HIV-1, συχνά τα πειραματικά ευρήματα δεν αναπαράγονται στην κλινική πράξη. Έτσι, είναι πιθανόν οι «αντιοξειδωτικές» παρεμβάσεις να μη συνοδεύονται από την αναμενόμενη αποτελεσματικότητα. Για αυτό απαιτείται πάντοτε μελέτη των παρεμβάσεων με αυστηρότητα και συνέπεια σε όλα τα στάδια των ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών.

ABSTRACT

Ntais C. Free radicals and oxidative stress in HIV-1 infection: current perspectives and future directions. *Hell Iatr* 2004, 70: 109-114.

Oxidative stress may be caused by either overproduction of free radicals or a deficiency of cellular antioxidant defenses. Experimental data suggest that free radicals may contribute to the pathophysiology of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. It has been suggested that oxidative stress is the common pathway for several crucial points of the natural history of HIV-1 infection, such as viral replication, depletion of CD4 T lymphocytes and AIDS dementia complex. Clinical studies are underway to evaluate the efficacy of antioxidant agents in HIV-1 infected individuals. Caution should be exercised when using high-dose antioxidant supplementation, since moderate levels of oxidative stress are involved in a number of physiologic cellular functions.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford University Press, 3rd ed, 1999.
2. Ελευθεριάδης Ε. Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου: ο μακρύς δρόμος από τη βασική έρευνα στην κλινική ιατρική. *Ελλην Ιατρ* 1999, 65: 236-40.
3. Κοραντζόπουλος Π, Γαλάρης Δ. Ελεύθερες ρίζες και καρδιακή δυσλειτουργία στο φαινόμενο ισχαιμίας/επαναιμάτωσης: σύγχρονες απόψεις. *Ιατρική* 1998, 73: 32-41.
4. Βαλαβανίδης Α. Οι οξυγονούχες ελεύθερες ρίζες και ο ρόλος τους στη γήρανση και στα νοσήματα φθοράς. *Αρχ Ελλην Ιατρ* 1998, 15: 340-9.
5. Jarstrand C, Akerlund B. Oxygen radical release by neutrophils of HIV-infected patients. *Chem Biol Interact* 1994, 91: 141-6.
6. Kimura T, Kameoka M, Ikuta K. Amplification of superoxide anion generation in phagocytic cells by HIV-1 infection. *FEBS Lett* 1993, 326: 232-6.

7. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem* 1995, 64: 97-112.
8. Flores SC, Marecki JC, Harper KP, Bose SK, Nelson SK, McCord JM. Tat protein of human immunodeficiency virus type 1 represses expression of manganese superoxide dismutase in HeLa cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90: 7632-6.
9. Favier A, Sappey C, Leclerc P, Faure P, Micoud M. Antioxidant status and lipid peroxidation in patients infected with HIV. *Chem Biol Interact* 1994, 91: 165-80.
10. Buhl R, Jaffe HA, Holroyd KJ, et al. Systemic glutathione deficiency in symptom-free HIV-seropositive individuals. *Lancet* 1989, 2: 1294-8.
11. Staal FJ, Roederer M, Israelski DM, et al. Intracellular glutathione levels in T cell subsets decrease in HIV-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992, 8: 305-11.
12. Staal FJ, Ela S, Roederer M, Anderson MT, Herzenberg LA. Glutathione deficiency and human immunodeficiency virus infection. *Lancet* 1992, 339: 909-12.
13. Dworkin BM. Selenium deficiency in HIV infection and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Chem Biol Interact* 1994, 91: 181-6.
14. Coodley GO, Coodley MK, Nelson HD, Loveless MO. Micronutrient concentrations in the HIV wasting syndrome. *AIDS* 1993, 7: 1595-600.
15. Revillard JP, Vincent CM, Favier AE, Richard MJ, Zittoun M, Kazatchkine MD. Lipid peroxidation in human immunodeficiency virus infection. *JAIDS* 1992, 5: 637-8.
16. Jareno EJ, Bosch-Morell F, Fernandez-Delgado R, Donat J, Romero FJ. Serum malondialdehyde in HIV seropositive children. *Free Radic Biol Med* 1998, 24: 503-6.
17. Piedimonte G, Guetard D, Magnani M, et al. Oxidative protein damage and degradation in lymphocytes from patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1997, 176: 655-64.
18. Jaruga P, Jaruga B, Olczak A, Halota W, Olinski R. Oxidative DNA base damage in lymphocytes of HIV-infected drug users. *Free Radic Res* 1999, 31: 197-200.
19. Fuchs J, Emerit I, Levy A, Cernajvski L, Schofer H, Milbradt R. Clastogenic factors in plasma of HIV-1 infected patients. *Free Radic Biol Med* 1995, 19: 843-8.
20. Edeas MA, Emerit I, Khalfoun Y, et al. Clastogenic factors in plasma of HIV-1 infected patients activate HIV-1 replication in vitro: inhibition by superoxide dismutase. *Free Radic Biol Med* 1997, 23: 571-8.
21. Nabel G, Baltimore D. An inducible transcription factor activates expression of human immunodeficiency virus in T cells. *Nature* 1987, 326: 711-3.
22. Finco TS, Baldwin AS. Mechanistic aspects of NF-kappa B regulation: the emerging role of phosphorylation and proteolysis. *Immunity* 1995, 3: 263-72.
23. Israel A. A role for phosphorylation and degradation in the control of NF-kappa B activity. *Trends Genet* 1995, 1: 203-5.
24. Flores SC, McCord JM. Redox regulation by the HIV-1 Tat transcriptional factor. In: Scandalios JG, ed. *Oxidative stress and the molecular biology of antioxidant defenses*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997.
25. Schreck R, Rieber P, Baeuerle PA. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kappa B transcription factor and HIV-1. *EMBO J* 1991, 10: 2247-58.
26. Israel N, Gougerot-Pocidallo MA, Aillet F, Virelizier JL. Redox status of cells influences constitutive or induced NF-kappa B translocation and HIV long terminal repeat activity in human T and monocytic cell lines. *J Immunol* 1992, 149: 3386-93.
27. Roederer M, Staal FJ, Raju PA, Ela SW, Herzenberg LA, Herzenberg LA. Cytokine-stimulated human immunodeficiency virus replication is inhibited by N-acetyl-L-cysteine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 87: 4884-8.
28. Mihm S, Ennen J, Pessara U, Kurth R, Droge W. Inhibition of HIV-1 replication and NF-kappa B activity by cysteine and cysteine derivatives. *AIDS* 1991, 5: 497-503.
29. Kalebic T, Kinter A, Poli G, Anderson ME, Meister A, Fauci AS. Suppression of human immunodeficiency virus expression in chronically infected monocytic cells by glutathione, glutathione ester, and N-acetylcysteine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, 88: 986-90.
30. Harakeh S, Jariwalla RJ. Comparative study of the anti-HIV activities of ascorbate and thiol-containing reducing agents in chronically HIV-infected cells. *Am J Clin Nutr* 1991, 54(6 Suppl): 1231-5.
31. Suzuki YJ, Aggarwal BB, Packer LA. Alpha-lipoic acid is a potent inhibitor of NF-kappa B activation in human T cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1992, 189: 1709-15.
32. Prochaska HJ, Yeh Y, Baron P, Polsky B. Oltipraz, an inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90: 3953-7.
33. Dobbmeyer TS, Findhammer S, Dobbmeyer JM, et al. Ex vivo induction of apoptosis in lymphocytes is mediated by oxidative stress: role for lymphocyte loss in HIV infection. *Free Radic Biol Med* 1997, 22: 775-85.
34. Meyaard L, Otto SA, Jonker RR, Mijster MJ, Keet RP, Miedema F. Programmed death of T cells in HIV-1 infection. *Science* 1992, 257: 217-9.
35. Ameisen JC. Programmed cell death and AIDS: from hypothesis to experiment. *Immunol Today* 1992, 13: 388-91.
36. Sandstrom PA, Roberts B, Folks TM, Buttkie TM. HIV gene expression enhances T cell susceptibility to hydrogen peroxide-induced apoptosis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1993, 9: 1107-13.
37. Boven LA, Gomes L, Hery C, et al. Increased peroxynitrite activity in AIDS dementia complex: implications for the neuropathogenesis of HIV-1 infection. *J Immunol* 1999, 162: 4319-27.
38. Lipton SA, Yeh M, Dreyer EB. Update on current models of HIV-related neuronal injury: platelet-activating factor, arachidonic acid and nitric oxide. *Adv Neuroimmunol* 1994, 4: 181-8.
39. Lipton SA. Neuronal injury associated with HIV-1: approaches to treatment. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*

- 1998, 38: 159-77.
40. *Dreyer E, Lipton SA.* The coat protein gp120 of HIV-1 inhibits astrocyte uptake of excitatory amino acids via macrophage arachidonic acid. *Eur J Neurosci* 1995, 7: 2502-7.
41. *Vesce S, Bezzi P, Rossi D, Meldolesi J, Volterra A.* HIV-1 gp120 glycoprotein affects the astrocyte control of extracellular glutamate by both inhibiting the uptake and stimulating the release of the amino acid. *FEBS Lett* 1997, 411: 107-9.
42. *Adamson DC, Wildemann B, Sasaki M, et al.* Immunologic NO synthase: elevation in severe AIDS dementia and induction by HIV-1 gp41. *Science* 1996, 274: 1917-21.

Αλληλογραφία:

X. Νταής
Χρ. Ζωΐδη 14
454 44 Ιωάννινα

Corresponding author:

C. Ntais
14, Ch. Zoidi Str.
454 44 Ioannina
Greece

Η επίδραση της θυμεκτομής στον ιππόκαμπο επιμύων

Α. Καΐκη-Ασάρα¹, Λ. Οικονόμου², Ε. Σπάνδου¹,
Α. Σιόγκα², Ο. Γκίμπα-Τζιαμπίρη¹

¹ Εργαστήριο Πειρ. Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ

² Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε, υπερμικροσκοπικά, η επίδραση της θυμεκτομής στον ιππόκαμπο. Χρησιμοποιήθηκαν άρρενες επίμυες, φυλής Wistar, οι οποίοι είχαν θυμεκτομηθεί σε ηλικία δύο ημερών (Tx2). Ως μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν επίμυες ψευδοεγχειρισμένοι, σε ίδια ηλικία (D2). Όλα τα ζώα θυσιάστηκαν σε ηλικία ενός έτους, μετά από ενδοκαρδιακή έγχυση ρυθμιστικού διαλύματος γλουταραλδεϋδης 3% (pH 7,3), προκειμένου να μονιμοποιηθεί ο νευρικός ιστός. Στη συνέχεια έγινε λήψη μικρών τεμαχίων του ιπποκάμπειου σχηματισμού τα οποία παρέμειναν σε τετροξειδίο του οσμίου 2% για 1,5 ώρα και μετά, αφού χρωματίστηκαν με οξεικό ουρανύλιο 1% για 17 ώρες, αφυδατώθηκαν με αλκοόλες και εγκλείστηκαν σε ρητίνες EPON. Τέλος λαμβάνονταν τομές πάχους 50-65 nm, βάφονταν με οξεικό μόλυβδο και παρατηρούνταν με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο τύπου JEOL TEM 2000 F x

Η στα 80 KV. Τα ζώα της ομάδας Tx2 εμφάνισαν μικρή διεύρυνση του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου, λίγες αλλοιώσεις στα μιτοχόνδρια και διεύρυνση της περιπυρηνικής μεμβράνης των νευρικών κυττάρων. Επίσης εμφανίστηκαν κενοτοπιώδεις χώροι στο κυτταρόπλασμα μερικών εμμύλων νευρικών ινών καθώς και αποδιοργάνωση του ελύτρου της μυελίνης. Τέλος σε μερικά νευρογλοιακά κύτταρα υπήρξε μερική αποδιοργάνωση του κυτταροπλάσματός τους. Από τα αποτελέσματα διαπιστώθηκε ότι υπήρχαν ιστολογικές μεταβολές στον ιπποκάμπειο σχηματισμό των θυμεκτομηθέντων επιμύων, σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μάρτυρες. Έτσι επιβεβαιώνεται και υπερμικροσκοπικά η άποψη διαφόρων ερευνητών, σύμφωνα με την οποία υπάρχει αντίδραση (λειτουργική) μεταξύ του θύμου και του ιπποκάμπειου σχηματισμού.

Ελλην Ιατρ 2004, 70: 115 - 119.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο θύμος αδένας είναι κεντρικό λεμφοειδές όργανο, το οποίο παράγει και εκκρίνει μερικά πεπτιδικά απαραίτητα για τη διαφοροποίηση και λειτουργική ωρίμαση των T-λεμφοκυττάρων.¹ Η δράση όμως αυτών των πεπτιδίων, δεν περιορίζεται μόνο στα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος, αλλά εκτείνεται και σε κύτταρα του νευροενδοκρινικού συστήματος².

Πράγματι, αναφέρθηκε ότι το πεπτιδίο θυμοσίνη- α_1 (T- α_1) δρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και συγκεκριμένα στα κύτταρα του εγκε-

φάλου (κυρίως του ιπποκάμπου), όπου, πιθανόν, διεγείρει την παραγωγή νευροτροφικών παραγόντων³. Επίσης, ο Zhang και οι συνεργάτες του⁴ ανέφεραν ότι μύες οι οποίοι θυμεκτομήθηκαν σε νεαρή ηλικία, εμφάνισαν διαταραχή στην ικανότητα για μάθηση και μνήμη, κατά την ενήλικη ζωή τους.

Αντίθετα, σε μύς προχωρημένης ηλικίας, στους οποίους ο θύμος εκφυλίστηκε, παρατηρήθηκε αύξηση του αριθμού των αδρενεργικών υποδοχέων στον εγκεφαλικό φλοιό⁵, μετά από μεταμόσχευση θυμικού ιστού. Τέλος, κατά την άποψη μερικών ερευνητών, οι εγκεφαλικές αλλοιώσεις

των ασθενών με νόσο Alzheimer, ενδέχεται να έχουν σχέση με μη φυσιολογικές ανοσοαντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα στον εγκέφαλο^{6,7}.

Από τις παραπάνω αναφορές, αλλά και από το γεγονός ότι εντοπίστηκαν θυμικά πεπτιδία στον εγκέφαλο, συμπεραίνεται ότι υπάρχει λειτουργική σύνδεση μεταξύ του θύμου αδένου και του κεντρικού νευρικού συστήματος⁴.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να μελετηθεί υπερμικροσκοπικά, τμήμα του κεντρικού νευρικού συστήματος και συγκεκριμένα ο ιπποκάμπεως σχηματισμός ενήλικων επίμων, οι οποίοι όμως είχαν θυμεκτομηθεί στη νεογνική τους ηλικία.

ΥΛΙΚΟ ΜΕΘΟΔΟΙ

Χρησιμοποιήθηκαν 12 νεογέννητοι άρρενες επίμυες φυλής Wistar, από την καλλιέργεια του Εργαστηρίου Πειραματικής Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής. Τα ζώα διατηρούνταν σε συνθήκες σταθερής θερμοκρασίας $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ και τους χορηγούνταν άφθονη τροφή και νερό. Η ημέρα της γέννησης των επίμων θεωρούνταν ως η πρώτη ημέρα της ζωής τους.

Η απομάκρυνση των νεογνών από τις μητέρες τους, για τη διεξαγωγή των πειραμάτων, γινόταν μετά από ελαφρά νάρκωση των μητέρων. Η επαναφορά τους γινόταν αφού πρώτα καθαριζόνταν από τα ίχνη αίματος και καλύπτονταν το σώμα τους με ούρα και περιττώματα των μητέρων τους, προκειμένου να περιορισθεί ο καννιβαλισμός των μητέρων προς τα παιδιά τους⁸.

Από τα πειραματόζωα αυτά αφαιρούνταν ο θύμος αδένος κατά τη δεύτερη ημέρα της ζωής τους (Tx2). Η θυμεκτομή γινόταν με αναρρόφηση του αδένου, κάτω από αναισθησία με υποθερμία διά ψύξεως. Για την ομάδα των θυμεκτομηθέντων επίμων υπήρχε η αντίστοιχη ομάδα ψευδοεγχειρισμένων επίμων (D2), της οποίας τα ζώα χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες.

Όλα τα ζώα θυσιάστηκαν σε ηλικία ενός έτους, μετά από ενδοκαρδιακή έγχυση ρυθμιστικού διαλύματος γλουταραλδεΐδης 3% (pH 7,3), για τη μονιμοποίηση του νευρικού ιστού και την εξέτασή του στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο



Εικ. 1. Ομάδα D2 : Ιπποκάμπος x 6.000.

(H.M). Στην εργασία χρησιμοποιήθηκαν μόνο οι επίμυες στους οποίους η θυμεκτομή ήταν πλήρης.

Το υλικό των βιοψιών, τεμάχια του ιπποκάμπεως σχηματισμού, μεγέθους περίπου 1 mm, εμβαπτίζονταν και παρέμεναν σε τετροξειδίο του οσμίου 2% για 1,5 ώρα. Ακολουθούσε in tissue χρώση με οξεικό ουρανύλιο 1% για 17 ώρες, αφυδάτωση με αυξανόμενης πυκνότητας αλκοόλες και εγκλεισμός σε ρητίνες EPON. Λεπτές τομές πάχους 50-65 nm τοποθετούνταν σε πλέγματα, βάφονταν με οξεικό μόλυβδο (Reynold's) και παρατηρούνταν σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο τύπου JEOL TEM 2000 F x II στα 80 KV.

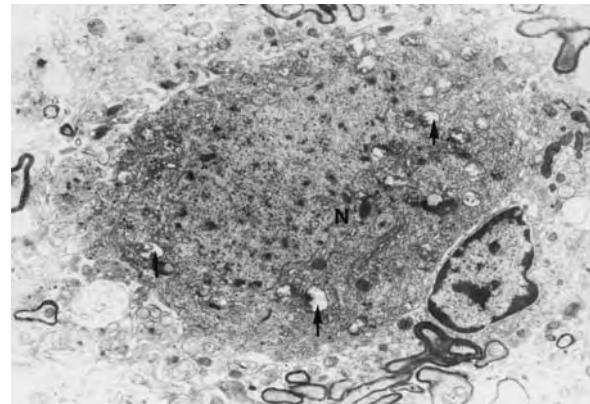
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Θνητότητα

Κατά τη διεξαγωγή των πειραμάτων η θνητότητα που παρατηρήθηκε οφειλόταν σε τραυματισμό των μεγάλων αγγείων, σε εμφάνιση δυστροφίας (wasting disease) και σε καννιβαλισμό των μητέρων προς τα παιδιά τους, έστω και περιορισμένο.

Ιστολογική μελέτη

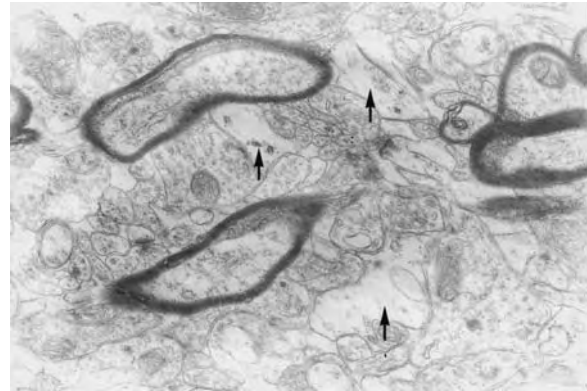
Κατά την ιστολογική μελέτη των δειγμάτων του ιπποκάμπεως σχηματισμού παρατηρήθηκε ότι τα ζώα της ομάδας Tx2 εμφάνισαν μικρή διεύρυνση του αδρού (rough) ενδοπλασματικού δικτύου, λίγες αλλοιώσεις στα μιτοχόνδρια (αποδιοργανωμένες εσωτερικές ακρολοφίες) και διεύρυνση της περιπυρηνικής μεμβράνης των νευρικών κυττάρων (Εικ. 2, 3), σε σχέση με τους μάρτυρες (Εικ. 1). Επίσης, λίγες εμμύελες νευρικές ίνες εμφάνισαν κενοτοπιώδεις χώρους στο κυτταρόπλασμά τους (Εικ. 4), ενώ σε μερικές υπήρξε αποδιοργάνωση του ελύτρου της μυελίνης τους (Εικ. 5). Τέλος, σε ένα αριθμό νευρογλοιακών κυττάρων παρουσιάστηκε μόνο μερική αποδιοργάνωση του κυτταροπλάσμά τους (Εικ. 6).



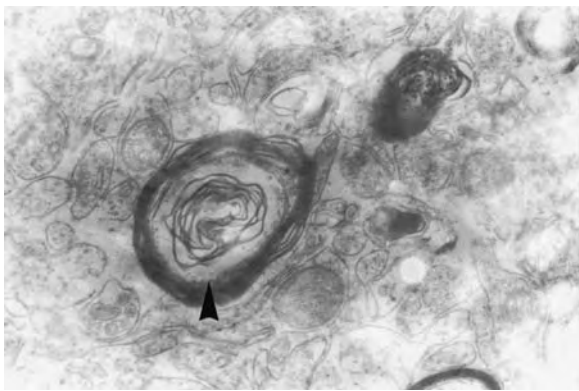
Εικ. 2. Ομάδα Tx2 : Ιπποκάμπος. N: νευρικό κύτταρο με αλλοιώσεις στα μιτοχόνδρια (↑) x 8.000.



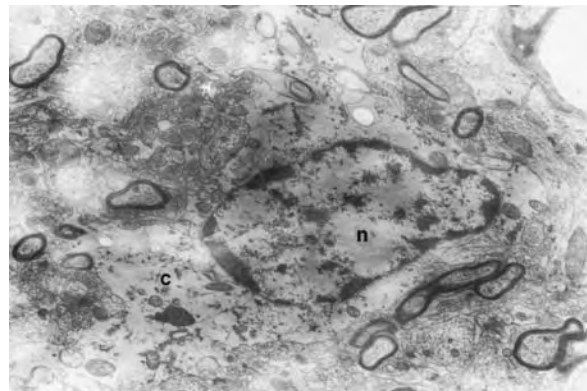
Εικ. 3. Νευρικό κύτταρο. Διεύρυνση του ενδοπλασματικού δικτύου (↑) και διεύρυνση της περικντταρικής μεμβράνης (e) x 24.000.



Εικ. 4. Αποδιοργάνωση του κντταροπλάσματος σε αμύελες νευρικές ίνες (↑) x 24.000.



Εικ. 5. Αποδιοργάνωση του ελύτρου της μυελίνης σε αμύελες νευρικές ίνες (↑) x 40.000.



Εικ. 6. Νευρογλοιακό κύτταρο. Αποδιοργάνωση του κντταροπλάσματος του (c) και του πυρήνα (n) x 10.000.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα τελευταία χρόνια, πολλοί επιστήμονες μελετούν τις επιδράσεις του θύμου αδένου στο ΚΝΣ και συγκεκριμένα στον εγκέφαλο^{3,4,9}. Η πρώτη αναφορά στο θέμα αυτό έγινε το 1994, από τον Zhang και τους συνεργάτες του⁴, οι οποίοι παρατήρησαν ότι μύες οι οποίοι στερήθηκαν το θύμο αδένου τους από νεαρή ηλικία (λόγω θυμεκτομής), εμφάνισαν διαταραχές στη λειτουργία της μνήμης και μάθησης κατά την ενήλικη ζωή τους και μάλιστα προωμότερα από την εμφάνιση ανάλογης διαταραχής σε μυς που γηράσκουν φυσιολογικά. Το πόρισμα αυτό συμφωνεί με την άποψη άλλων ερευνητών, οι οποίοι παρατήρησαν ότι η εκφύλιση του θύμου αδένου σε ένα άτομο και η γήρανσή του, εξελίσσονται παράλληλα^{2,10,11}.

Επίσης υπάρχουν πειραματικές μελέτες, σύμφωνα με τις οποίες, η ικανότητα για μάθηση και μνήμη μπορεί να μειωθεί μετά από διαταραγμένες ανοσοαντιδράσεις, οι οποίες προκαλούν αλλοιώ-

σεις στον εγκέφαλο¹⁰⁻¹². Χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτής της κατάστασης αποτελεί η ύπαρξη ενεργοποιημένου συμπληρώματος και αντισωμάτων έναντι χολινεργικών νευρώνων, σε εγκέφαλο ασθενών με νόσο Alzheimer^{7,13,14}.

Στην παρούσα εργασία, εξετάστηκε υπερμικροσκοπικά ο ιππόκαμπος (ΗΙ) επίμυων οι οποίοι θυμεκτομήθηκαν κατά τη νεογνική τους ηλικία, διότι αυτό το τμήμα του εγκεφάλου αποτελεί το κέντρο μάθησης και μνήμης, ειδικά στους επίμυες¹⁴.

Από τα αποτελέσματα της εργασίας προέκυψε ότι η θυμεκτομή προκάλεσε αλλοιώσεις σε νευρώνες και νευρογλοιακά κύτταρα, επιβεβαιώνοντας έτσι την άποψη του Zhang και των συνεργατών του⁴, οι οποίοι ανέφεραν διαταραχές στη μνήμη και μάθηση, αν και η δική τους μελέτη έγινε σε πειραματόζωα άλλου είδους (μυς), τα οποία θυμεκτομούσαν σε νεαρή ηλικία.

Βέβαια, ο μηχανισμός με τον οποίο δρα στο ΚΝΣ ο θύμος αδένου, δεν είναι γνωστός μέχρι ση-

μερα. Ειδικά για τη δράση του θύμου στον εγκέφαλο, μπορεί να υποτεθεί ότι είναι έμμεση, διότι θεωρείται ότι ο θύμος συμμετέχει στην κάθαρση των ελευθέρων ριζών ώριμου εγκεφάλου κατά τη γήρανση, οι οποίες, ως γνωστό, επηρεάζουν τη μαθησιακή λειτουργία¹⁵.

Σύμφωνα με άλλους ερευνητές, ο θύμος δρα διά των πεπτιδίων τα οποία εκκρίνει (θυμικά πεπτίδια), μερικά από τα οποία εντοπίστηκαν και στον εγκέφαλο, όπως οι θυμοσίνες α1 (T-α1), β4 (T-β4) και β10 (T-β10)^{16,17}. Δηλαδή είναι πιθανόν, ο θύμος να επεμβαίνει διά των πεπτιδίων στη διαδικασία ύπαρξης ενός κυτταρικού μηχανισμού, απαραίτητου για τη λειτουργία μερικών τύπων μνήμης στον εγκέφαλο θηλαστικών.¹⁸ Πρόκειται για την παρατεινόμενη διευκόλυνση (Long-Term-Potentiation – LTP) των κυττάρων του ιπποκάμπου, που αποτελεί τη βιολογική βάση της μάθησης και μνήμης. Συγκεκριμένα, ο θύμος αδένας πιθανόν να επηρεάζει τους σημαντικότερους ρυθμιστικούς παράγοντες της LTP, δηλαδή τους αυξητικούς παράγοντες (νευροτροφικούς), οι οποίοι ρυθμίζουν την ανάπτυξη και τη φυσιολογική δραστηριότητα των νευρώνων, επιφέρουν μεταβολές στη φωτοϋλίωση των υποδοχέων τους αλλά και σε σήματα που μπορούν να επηρεάσουν τη συναπτική λειτουργία και πλαστικότητα των νευρώνων¹⁹.

Από την οικογένεια των νευροτροφικών παραγόντων, τρία μέλη τουλάχιστον, ο NGF (Nerve Growth Factor), ο BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) και ο NT-3 (Neurotrophine-3), εκφράζονται στον ΗΙ και ρυθμίζουν τη νευροπλαστικότητα, η οποία έχει σχέση με μνήμη και μάθηση²⁰. Οι προαναφερόμενοι νευροτροφικοί παράγοντες δεσμεύονται σε υποδοχείς που είναι παρόμοιοι ή κατά ένα μέρος ίδιοι, δρουν δε, όχι μόνο σε αναπτυσσόμενους νευρώνες, αλλά και σε νευρώνες ενήλικων πειραματόζων²¹.

Αναλυτικότερα, ο NGF, ο οποίος, εκτός από τον ΗΙ όπου κυρίως βρίσκεται²², εντοπίστηκε και στο θύμο αδέν²³, ρυθμίζεται από την T-α1, διότι συντελεί στην κατανομή των υποδοχέων του, κατά την ανάπτυξη του ΚΝΣ. Επομένως, η T-α1, η οποία, κατά τον Turrini²⁴, συντίθεται και στον ΗΙ, πιθανόν να συντελεί στην επιβίωση και λειτουργία των εγκεφαλικών νευρώνων είτε ασκώντας άμεση δράση σε αυτούς, είτε ρυθμίζοντας ενδογενώς τους ανάλογους νευροτροφικούς παράγοντες.

Όσο αφορά τον BDNF, θεωρείται ότι ασκεί σημαντικό ρόλο (ρόλο κλειδί) στη διαδικασία της μνήμης των ζώων και τη λειτουργία του ΗΙ τους. Οι

επιστήμονες τελευταία στρέφουν την προσοχή τους σε πιθανή σύνδεση του νευροτροφικού αυτού παράγοντα με τις βλάβες στον ΗΙ και τα προβλήματα μνήμης που εμφανίζουν άτομα με νόσο Alzheimer, με κατάθλιψη ή ακόμη και κατά τη φυσιολογική γήρανση²⁵.

Τέλος, σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα, μερικοί ερευνητές πρότειναν ότι, τα θυμικά πεπτίδια είναι πιθανόν να δρουν στον υποθάλαμο (τον κεντρικό ρυθμιστή του αυτόνομου νευρικού συστήματος που νευρώνει το θυμικό παρέγχυμα), μεταβάλλοντας τις λειτουργίες του⁴. Επειδή δε ο υποθάλαμος συμμετέχει στις εσωτερικές συνδέσεις του εγκεφάλου, μεταξύ διεγκεφάλου, εγκεφαλικού στελέχους και νωτιαίου μυελού, κάθε μεταβολή στη δράση του θύμου αδέν^α, θα προκαλεί, εκτός από λειτουργικές βλάβες στον υποθάλαμο και διαταραχή των νευρικών εσωτερικών συνδέσεων⁹. Δηλαδή μπορεί να υποτεθεί ότι η θυμεκτομή διαταράσσοντας τις λειτουργίες του υποθαλάμου, συντελεί στην προωμότερη εμφάνιση της γήρανσης και στον περιορισμό της ικανότητας για μάθηση και μνήμη.

Επομένως, τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας, σε συνδυασμό με τα πορίσματα άλλων ερευνητών, επιβεβαιώνουν την άποψη ότι υπάρχει σχέση μεταξύ του θύμου αδέν^α και του ιπποκάμπειου σχηματισμού.

ABSTRACT

Kaiki-Astara A, Economou L, Spandou E, Sioga A, Guiba-Tziampiri O. The effect of thymectomy on hippocampus in rats. Hell Iatr 2004, 70: 115-119.

The purpose of the present study was to investigate the effects of neonatal thymectomy on the hippocampus of adult rats. Thymectomy was performed on 2d-old rats (Tx2) male Wistar rats. Sham-thymectomized rats were used as control group (D2). All animals were processed for nerve tissue electron microscopic examination by intracardiac infusion of a phosphate buffer solution (pH 7.3) of 3% glutaraldehyde. Small pieces (approximately 1 mm³) of hippocampal formation were excised and immersed in 1% osmium tetroxide for 1.5 hrs and then stained with 1% aqueous uranyl-acetate for 17h. Dehydration was accomplished with graded series of alcohol solutions and the specimens were embedded in EPON. Ultrathin sections (50-65 nm) were stained with lead citrate and were examined in a JEOL TEM 2000 F x II, in 80 KV. In this study, hip-

pocampal formation showed minor focal alterations compared to the control animals. Only some dilation of the endoplasmic reticulum, a few alterations in mitochondria (disrupted internal cisternae) and expansion of the perinuclear membrane of the nerve cells have been observed. A few unmyelinated nerve fibers appeared some vacuolar spaces in their cytoplasm. Also in some myelinated nerve fibers a disorganization of the myelin's sheath have been seen. Finally, some glial cells revealed only a partial degeneration of their cytoplasm. These data support previous studies where a functional interaction between thymus and hippocampus has been observed.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hadden JW. Thymic endocrinology. *Int J Immunopharmacol* 1992, 14: 345-52.
2. Spangelo BL. The thymic-endocrine connection. *J Endocrin* 1995, 147: 5-10.
3. Turrini P, Tirassa P, Vigneti E, Aloe L. A role of the thymus and thymosin- α 1 in brain NGF levels and NGF receptor expression. *J Neuroimmunol* 1998, 82: 64-72.
4. Zhang Y, Saito H, Nishiyama N. Thymectomy-induced deterioration of learning and memory in mice. *Brain Res* 1994, 658: 127-34.
5. Piantanelli L, Gentile S, Fattoretti P, Viticchi C. Thymic regulation of brain cortex beta-adrenoceptors during development and aging. *Arch Gerontol Geriatr* 1985, 4: 179-85.
6. Aisen PS, Davis KL. Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease: Implications for therapy. *Am J Psychiatry* 1994, 151: 1105-13.
7. McGeer PL, McGeer EG. Anti-inflammatory drugs in the fight against Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1996, 777: 213-20.
8. Kaiki-Astara A, Guiba-Tziampiri O, Kallaras K. Method of attenuation of rats cannibalism towards their operated neonates. *Annals of the Faculty of Medicine* 1996, 23(2): 37-9.
9. Kinoshita Y, Hato F. Cellular and molecular interactions of thymus with endocrine organs and nervous system. *Cell Mol Biol* 2001, 47(1) : 103-17.
10. Gallagher M, Pelleymounter MA. Spatial learning deficits in old rats a model for memory decline in the aged. *Neurobiol Aging* 1988, 9 (5-6): 549-56.
11. Nishiyama N. Thymectomy-induced deterioration of learning and memory. *Cell Mol Biol* 2001, 47(1): 161-5.
12. Shu SY, Wu YM, Bao XM, Leonard B. Interactions Among Memory-Related Centers in the Brain. *J Neurosci Res* 2003, 71: 609-711.
13. McGeer PL, Akiyama H, Itagaki S, McGeer EG. Activation of the classical complement pathway in brain tissue of Alzheimer's patients. *Neurosci Lett* 1989, 107: 341-6.
14. Foley P, Bradford HF, Docherty M, et al. Evidence for the presence of antibodies to cholinergic neurones in the serum of patients with Alzheimer's disease. *J Neurol* 1988, 235: 466-71.
15. Joseph JA. The putative role of free radicals on the loss of neuronal functioning in senescence. *Integr Physiol Behav Sci* 1992, 27: 216-7.
16. Lugo DI, Chen SC, Hall AK, Zi R, Hempstead JL, Morgan JJ. Developmental regulation of b-thymosin in the rat central nervous system. *J Neurochem* 1991, 56: 457-61.
17. Su YL, Ho KL, Dalakas MC, Mutccchhnick MG. Localization of immunoreactive thymosin α 1 in astrocytes of normal human brain. *Ann Neurol* 1989, 26: 277-80.
18. Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 2000, 23: 649-711.
19. Schuman EM. Neurotrophin regulation of synaptic transmission. *Curr Opin Neurobiol* 1999, 9: 105-9.
20. Barde YA. Neurotrophins: A family of proteins supporting the survival of neurons. *Prog Clin Biol Res* 1944, 390: 45-56.
21. Concover JC, Yancopoulos GD. Neurotrophin regulation of the developing nervous system: Analyses of knockout mice. *Rev Neurosci* 1997, 8: 13-27.
22. Korsching S, Auburger G, Heumann R, Scott J, Thoenen HI. Levels of growth factor and its mRNA in the central nervous system of the rat correlate with cholinergic innervation. *EMBO J* 1985, 4: 1389-93.
23. Turrini P, Zaccaria ML, Aloe L. Presence and possible functional role of nerve growth factor in the thymus. *Cell Mol Biol* 2001, 47: 55-64.
24. Turrini P, Aloe L. Evidence that endogenous thymosin α -1 is present in the rat central nervous system. *Neurochem Inter* 1999, 35(6): 463-70.
25. NIH News Release. Human Gene Affects Memory. 2003, January. <http://www.nih.gov/news/pr/ian2003/nimh-23.htm>.

Αλληλογραφία:

Α. Καϊκή-Αστάρα
Εργαστήριο Πειρ. Φυσιολογίας
Τμήμα Ιατρικής
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
541 24 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Α. Kaiki-Astara
Department of Experimental physiology
School of Medicine
Aristotle University
541 24 Thessaloniki
Greece

Η υποξία ως προγνωστικός παράγοντας των κακοήθων μελανωμάτων του δέρματος: Πρόδρομη μελέτη

Α. Γιατρομανωλάκη¹, Ε. Σιβρίδης¹, Κ. Κουσκούκης², Α. Καρπούζης²,
Α. Μπουνόβας³, Μ.Ι. Κουκουράκης⁴

¹ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

² Δερματολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

³ Β' Χειρουργική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

⁴ Ακτινοθεραπευτική-Ογκολογία, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Περίληψη. Η υποξία, ως παράγων ενεργοποίησης της αγγειογένεσης, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη των όγκων. Η ανίχνευσή της βασίζεται στην ενδοκυττάρια συσσώρευση ειδικών πρωτεϊνών, γνωστών ως παραγόντων επαγομένων από την υποξία 1α και 2α (hypoxia inducible factors 1α and 2α ή HIF-1α και HIF-2α). Στην εργασία μας, οι παράγοντες HIF-1α και HIF-2α ανιχνεύθηκαν, ανοσοϊστοχημικώς, σε 46 οζώδη μελανώματα του δέρματος, επιθηλιοειδούς τύπου, και η έκφρασή τους, χαμηλή ή υψηλή, συσχετίστηκε με διαφόρους ιστοπαθολογικούς παράγοντες εγνωσμένης αξίας, όπως το πάχος του μελανώματος κατά Breslow, τα επίπεδα διήθησης κατά Clark και τη

μιτωτική δραστηριότητα. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι η υπερέκφραση του παράγοντα HIF-2α, αλλά όχι του HIF-1α, συνδέεται με κακή πρόγνωση, τόσο σε μονοπαραγοντική όσο και πολυπαραγοντική ανάλυση. Επιπλέον, επιβεβαιώθηκε η προγνωστική σημασία της αξιολόγησης του πάχους κατά Breslow και των επιπέδων διήθησης του όγκου κατά Clark, αν και μόνο σε επίπεδο μονοπαραγοντικής ανάλυσης. Συμπεραίνεται, ότι ο παράγων HIF-2α και, σε μικρότερο βαθμό, οι δείκτες Breslow και Clark αποτελούν σημαντικούς παράγοντες πρόγνωσης των κακοήθων μελανωμάτων του δέρματος.

Ελλην Ιατρ 2004, 70: 120 - 125.

Το μελάνωμα, νεόπλασμα του δέρματος μεγάλης επιθετικότητας, εκδηλώνεται στις ημέρες μας με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα, αν και η θνησιμότητα από τη νόσο παραμένει σταθερή λόγω προωιότερης διάγνωσης¹. Στις περιπτώσεις αυτές, θεραπεία εκλογής είναι η ευρεία τοπική εξαίρεση του όγκου και των υποκειμένων ιστών². Σε ότι αφορά στην πρόγνωση, αυτή εξαρτάται κατά κύριο λόγο από το πάχος του μελανώματος κατά Breslow, το επίπεδο διήθησης κατά Clark, τη μιτωτική δραστηριότητα³ αλλά και άλλες, λιγότερο σημαντικές παραμέτρους, όπως είναι η εξέλιξη της βλάβης, η λεμφοκυτταρική αντίδραση στον όγκο, η

ηλικία και το φύλο του ασθενούς⁴.

Πάντως, το ενδιαφέρον της επιστημονικής έρευνας επικεντρώνεται στην αναγνώριση μοριακών δεικτών που, σε συνδυασμό με τους συμβατικούς ιστοπαθολογικούς παράγοντες, θα μπορούσαν να προσφέρουν πρόσθετες προγνωστικές πληροφορίες. Πράγματι, όπως έδειξαν πρόσφατες μελέτες, η αγγειογενετική δραστηριότητα των μελανωμάτων του δέρματος φαίνεται να αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο δείκτη πρόγνωσης⁵, ενώ η ενδο-ογκική υποξία συνδέεται με υψηλό μεταστατικό δυναμικό, τουλάχιστον σε πειραματικά μοντέλα⁶. Υποστηρίζεται, ότι η αποδόμηση ειδικών

πρωτεϊνών των παραγόντων HIF-1α και HIF-2α επιβραδύνεται υπό συνθήκες χαμηλής μερικής πίεσης οξυγόνου, με αποτέλεσμα την ενδοκυττάρια συσσώρευσή τους⁷. Οι παράγοντες αυτοί που, όταν υπερεκφράζονται από τα κύτταρα του όγκου, αποτελούν ενδογενείς δείκτες υποξίας μετέχουν ενεργώς στη ρύθμιση της μετεγγραφής και της έκφρασης διαφόρων γονιδίων που εμπλέκονται στην αγγειογένεση, γλυκόλυση και στην κινητικότητα / μεταστατική δυναμικότητα των νεοπλασματικών κυττάρων⁸.

Στη μελέτη αυτή εξετάζεται η σημασία της έκφρασης των ενδογενών δεικτών υποξίας HIF-1α και HIF-2α από τα νεοπλασματικά κύτταρα του μελανώματος, καθώς και η σημασία γνωστών ιστοπαθολογικών παραγόντων στην πρόγνωση των μελανωμάτων του δέρματος.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Το υλικό της μελέτης απετέλεσαν 46 περιπτώσεις οξώδους μελανώματος του δέρματος, επιθηλιοειδούς τύπου και κάθετης ανάπτυξης, χωρίς παρουσία ψηλαφητών λεμφαδένων ή απομακρυσμένων μεταστάσεων κατά το χρόνο της διάγνωσης. Οι ασθενείς προέρχονταν από περιοχές του γεωγραφικού διαμερίσματος της Θράκης που καλύπτονται ιστοπαθολογικά από το Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής του Δημοκριτείου Πανεπιστημίου, με έδρα την Αλεξανδρούπολη. Είκοσι πέντε από τους ασθενείς ήταν άνδρες, και 21 γυναίκες. Η ηλικία τους κυμαινόταν από 21 έως 91 ετών, με μέση ηλικία εκδήλωσης της νόσου τα 54 έτη. Τα ιστοπαθολογικά γνωρίσματα της νόσου παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Το πάχος του μελανώματος κατά Breslow, τα επίπεδα διήθησης κατά Clark και η μιτωτική δραστηριότητα του όγκου αξιολογήθηκαν σε τομές αιματοξυλίνης-ηωσίνης. Οι ασθενείς αντιμετώπισθηκαν, θεραπευτικώς, με ευρεία τοπική εκτομή, χωρίς τη χορήγηση συμπληρωματικής ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας. Ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών κυμαινόταν από 24 έως 120 μήνες, με μέση τιμή τους 46 μήνες και πραγματοποιήθηκε με κλινική εξέταση και τηλεφωνικές συνεντεύξεις.

Η ανοσοϊστοχημική μέθοδος

Οι ιστοί, μετά μονιμοποίησή τους σε διάλυμα φορμόλης 10%, υποβλήθηκαν στη συνήθη διαδικασία του Εργαστηρίου. Η αντίχρεση των πρωτεϊνών HIF-1α και HIF-2α πραγματοποιήθηκε με την ανοσοϊστοχημική μέθοδο στρεπταβιδίνης, σε τομές παραφίνης πάχους 3 μm, χρησιμοποιώντας τα μονοκλωνικά αντισώματα ESEE 122 (διάλυμα 1:20) και EP 190b (απόλυτης καθαρότητας), αντιστοίχως (Oxford University, Professor K.C. Gatter). Οι ιστολογικές τομές, μετά την αποπαραφίνωσή τους, τοποθετήθηκαν για 15' σε διάλυμα μεθανόλης H₂O₂ 3% για την ανάλωση της δραστηριότητας της ενδογενούς υπεροξειδάσης. Η ανάκτηση του αντισώματος πραγματοποιήθηκε σε φούρνο μικροκυμάτων

Πίνακας 1. Ιστοπαθολογικά γνωρίσματα της σειράς κακοήθους μελανώματος

<i>Εντόπιση</i>	
Κεφαλή και τράχηλος	16
Κάτω άκρα	12
Πλάτη	11
Κοιλία	4
Άνω άκρα	2
Θώρακας	1
<i>Πάχος Breslow (mm)</i>	
1	16
2	12
3	18
Εύρος	1,1-11
Μέση τιμή	3,9
<i>Επίπεδα διήθησης κατά Clark</i>	
1	8
2	6
3	5
4	12
5	15
<i>Μιτώσεις ανά 5 οπτικά πεδία μεγάλης μεγέθυνσης</i>	
0	5
1-2	10
3-5	13
6-18	8
Εύρος	0-8
Μέση τιμή	3

(τρεις φορές επί 5' την κάθε φορά). Η επώαση ιστών / πρωτοπαθών αντισωμάτων διήρκεσε 90' σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε πλύση των τομών με ρυθμιστικό διάλυμα Tris-buffer saline (TBS), επώαση των τομών με δευτεροπαθές αντίσωμα βιοτίνης 0.69A antirabbit-antimouse (Shandon-Upshaw) για 15', πλύση σε TBS, τοποθέτηση αντιδραστηρίου στρεπταβιδίνης υπεροξειδάσης 0,39 (Shandon-Upshaw) για 15', και εκ νέου ξέπλυμα των τομών σε TBS. Η ανάπτυξη χρώματος επιτεύχθηκε με τοποθέτηση των τομών σε διάλυμα 3-3' τετραυδροχλωρικής διαμινοβενζιδίνης ως χρωμογόνου για 15'. Τέλος, οι τομές μεταχρώσθηκαν ελαφρώς με αιματοξυλίνη.

Ως θετικός μάρτυρας χρησιμοποιήθηκε καρκίνωμα μαστού με έντονη πυρηνική έκφραση HIF-1α και HIF-2α, ενώ ως αρνητικός μάρτυρας χρησιμοποιήθηκε τομή καρκινώματος ίδιου τύπου στην οποία το πρωτοπαθές αντίσωμα αντικαταστάθηκε από φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη IgG ποτυπικού στην ίδια συγκέντρωση.

Αξιολόγηση της έκφρασης HIF-1α και HIF-2α

Η αξιολόγηση της έκφρασης HIF-1α και HIF-2α πραγματοποιήθηκε με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές που περιγράφηκαν σε πρόσφατη μελέτη μας⁹. Η έκφραση των πρωτεϊνών HIF-1α και HIF-2α ήταν κυτταροπλασματική και πυρηνική. Η ένταση της κυτταροπλασματικής χρώσης βαθμολογήθηκε ως αρνητική (απουσία χρώσης), ασθενώς θετι-

Πίνακας 2. Σύστημα διαβάθμισης των πρωτεϊνών HIF¹²

Σύστημα διαβάθμισης	Βαθμολογία
Πλήρης έλλειψη αντιδραστικότητας των HIF	Χαμηλή (αρνητική)
Ασθενής κυτταροπλασματική αντιδραστικότητα (ανεξαρτήτως έκτασης)	Χαμηλή
Ισχυρή κυτταροπλασματική αντιδραστικότητα σε <50% των νεοπλασμ. κυττάρων	Χαμηλή
Πυρηνική έκφραση σε σποραδικά κύτταρα (<10% των νεοπλασμ. κυττάρων)	Χαμηλή
Ισχυρή κυτταροπλασματική έκφραση σε >50% των νεοπλασματικών κυττάρων	Υψηλή
Πυρηνική έκφραση σε >10% των νεοπλασματικών κυττάρων	Υψηλή

κή και ισχυρώς θετική. Η πυρηνική έκφραση, όταν υπήρχε, συνοδευόταν από διάφορους βαθμούς κυτταροπλασματικής αντίδρασης, αν και ευκαιριακά παρατηρήθηκε και αμιγής πυρηνική έκφραση. Σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν, επίσης, και ως προς την έκταση της χρώσης μεταξύ των όγκων. Τα ποσοστά των νεοπλασματικών κυττάρων με ισχυρή HIF-1α κυτταροπλασματική και/ή πυρηνική αντιδραστικότητα καταχωρήθηκαν σε όλα τα οπτικά πεδία. Για λόγους στατιστικής ανάλυσης, η αντιδραστικότητα των όγκων (αρνητική, χαμηλή και υψηλή) καταχωρήθηκε απλώς ως αρνητική/χαμηλή και υψηλή (Πίν. 2)

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των στατιστικών πακέτων GraphPad Prism 2,01. Οι καμπύλες του χρόνου επιβίωσης χωρίς υποτροπή έγιναν με τη μέθοδο Kaplan και Meier, ενώ η δοκιμασία log-rank test χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό στατιστικών διαφορών μεταξύ των πινάκων επιβίωσης. Τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η έκφραση των παραγόντων HIF-1α και HIF-2α υπήρξε, κατά το πλείστον, κυτταροπλασματική, λιγότερο συχνά μικτή (κυτταροπλασματική και πυρηνική), ενώ, σπανιότερα, ήταν αμιγώς πυρηνική. Η μέση ποσοστιαία τιμή των μελανοκυττάρων με

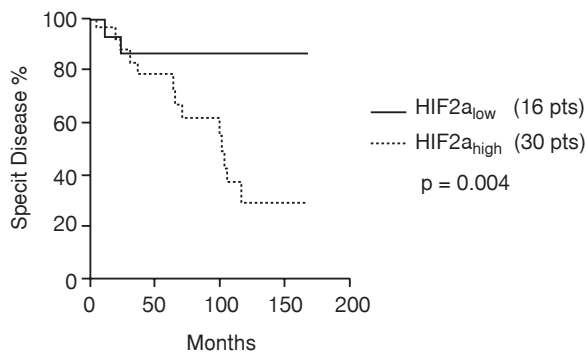
αμιγώς πυρηνική έκφραση του παράγοντα HIF-1α ήταν 0% (εύρος 0-30%), ενώ ισχυρή κυτταροπλασματική έκφραση του ίδιου παράγοντα παρατηρήθηκε σε ποσοστό 10% (εύρος 0-90%). Με βάση το σύστημα διαβάθμισης του πίνακα 2, 13 από τα 46 μελανώματα της μελέτης (28%) παρουσίασαν υπερέκφραση του παράγοντα HIF-1α.

Η μέση ποσοστιαία τιμή των μελανοκυττάρων με πυρηνική έκφραση του παράγοντα HIF-2α ήταν, επίσης, 0% (εύρος 0-60%), ενώ η κυτταροπλασματική υπερέκφραση του παράγοντα αυτού ανήλθε στο 60% (εύρος 0-100%). Χρησιμοποιώντας το προαναφερθέν σύστημα διαβάθμισης για τους παράγοντες HIF, 30 από τις 46 περιπτώσεις (65%) της μελέτης παρουσίασαν ισχυρή έκφραση του παράγοντα HIF-2α.

Ο πίνακας 3 εμφανίζει τη σχέση των παραγόντων HIF-1α και HIF-2α με διάφορα ιστοπαθολογικά γνωρίσματα των μελανωμάτων, μετά την ταξινόμησή τους σε κατηγορίες αντιδραστικότητας αρνητική/χαμηλή έναντι υψηλής. Όπως φαίνεται από τον πίνακα αυτό, σημαντικότερο εύρημα αποτέλεσε ο συσχετισμός της υπερέκφρασης του παράγοντα HIF-1α με τη χαμηλή μιτωτική δραστηριότητα του όγκου ($p=0,03$). Άλλες συσχετίσεις μεταξύ α-

Πίνακας 3. Συσχετισμός της νεοπλασματικής κυτταρικής έκφρασης των παραγόντων HIF-1α και HIF-2α με γνωστούς ιστοπαθολογικούς παράγοντες των κακοήθων μελανωμάτων του δέρματος

	Χαμηλή	HIF-1α Υψηλή	p-value	Χαμηλή	HIF-2α Υψηλή	p-value
<i>Πάχος Breslow (mm)</i>						
1	9	7		5	11	
2	9	3	0,21	4	8	0,75
3	15	3		7	11	
<i>Επίπεδα διήθησης κατά Clark</i>						
1-3	12	7	0,97	4	15	
4-5	21	6		13	15	0,10
<i>Μιτώσεις ανά 5 οπτικά πεδία μεγάλης μεγέθυνσης</i>						
0	7	8		2	13	
1-5	19	4	0,03	12	11	0,35
6-18	7	1		2	6	



Εικ. 1. Καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier σε ασθενείς με οξώδες κακόηθες μελάνωμα δέρματος, επιθηλιοειδούς τύπου, σύμφωνα με την έκφραση του παράγοντα HIF-2a.

νοσοϊστοχημικών και ιστοπαθολογικών παραγόντων απέβησαν λιγότερο ενδιαφέρουσες. Ο διαχωρισμός και η ανάλυση των περιστατικών σε δύο κατηγορίες προτιμήθηκε έναντι του διαχωρισμού σε τρεις, μετά τη διαπίστωση ότι περιστατικά με χαμηλή αντιδραστικότητα HIF συμπεριφέρονται όμοια με εκείνα αρνητικής έκφρασης.

Σε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση η υψηλή έκφραση του παράγοντα HIF-2a συνδέθηκε με δυσοίωση επιβίωση ($p=0,01$ και $p=0,04$, αντιστοίχως). Οι δείκτες Breslow και Clark απεδείχθησαν και αυτοί σημαντικής προγνωστικής σημασίας, αν και μόνο σε επίπεδο μονοπαραγοντικής ανάλυσης ($p=0,02$ και $p=0,03$, αντιστοίχως).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ανάπτυξη ενδοογκικής υποξίας φαίνεται να συνδέεται με την ενεργοποίηση διαφόρων μοριακών οδών που σχετίζονται με την επιβίωση των νεοπλασματικών κυττάρων, το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων, καθώς και τη δυνατότητα μετάστασης^{1,10}. Ως απόρροια όλων αυτών, η ανίχνευση ενδο-ογκικής υποξίας συνδέεται με επιθετικότητα του όγκου και αύξηση του κινδύνου μετεγχειρητικών υποτροπών. Υποστηρίζεται, ότι ο ρόλος αυτός της ενδο-ογκικής υποξίας στην αύξηση του μεταστατικού δυναμικού των κακοήθων μελανωμάτων, τουλάχιστον σε επίπεδο πειραματικών μοντέλων, επιτυγχάνεται μέσω αύξησης των υποδοχέων ενεργοποίησης της ουροκινάσης του πλασμινογόνου, αύξησης της έκφρασης της ιντερλευκίνης ή υπερέκφρασης διαφόρων αγγειογενών παραγόντων⁶. Υπάρχουν, επίσης, ενδείξεις ότι οι υποξικές αυτές καταστάσεις επιφέρουν μείωση της έκφρασης των μορίων κυτταρικής συνοχής και αποχωρισμό των νεοπλασματικών κυττάρων¹¹ διευκολύνον-

τας την τοπική διήθηση και τις απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Σε ότι αφορά στην εκτίμηση της ενδο-ογκικής υποξίας αυτή επιτυγχάνεται με ανοσοϊστοχημικές τεχνικές, αλλά και με διηθητικές μεθόδους¹², όπως αυτή του καθετηριασμού διά βελόνης που χρησιμοποιήθηκε από τους Lartigau και τους συνεργάτες του, συσχετίζοντας την ελάττωση της μερικής πίεσης του οξυγόνου με την αύξηση της μεταστατικής ικανότητας των μελανωμάτων¹³. Στα πλαίσια αυτά, η ανίχνευση της ενδο-ογκικής υποξίας θα μπορούσε να αποβεί χρήσιμη στο σχεδιασμό πρωτοκόλλου συμπληρωματικής θεραπείας των μελανωμάτων ή στην εισαγωγή νέων φαρμάκων που στοχεύουν την υποξία, όπως π.χ. η τιραπαδαμίνη¹⁴. Επιπλέον, η παράλληλη εκτίμηση του αγγειογενετικού προφίλ των μελανωμάτων, που και αυτό πραγματοποιείται αξιοπίστως με ανοσοϊστοχημικές τεχνικές⁵, αποτελεί πρόσθετο μέσο στο σχεδιασμό αντι-αγγειογενετικών στρατηγικών¹⁵.

Στη μελέτη αυτή, η έκφραση των πρωτεϊνών HIF-1α και HIF-2α, σημαντικών παραγόντων μεταγραφής που ρυθμίζονται από την υποξία, αξιολογήθηκε με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους σε μια σειρά 46 μελανωμάτων του δέρματος. Υπερέκφραση των παραγόντων αυτών αναγνωρίστηκε σε ποσοστό 28% και 68% των περιπτώσεων, αντιστοίχως. Η επικρατούσα αυτή έκφραση των πρωτεϊνών HIF-2α στα μελάνωμα του δέρματος είναι εντυπωσιακή, καθόσον έρχεται σε πλήρη αντίθεση με την έκφραση των HIF σε άλλα κακοήθη επιθηλιακά νεοπλασμάτα του ανθρώπου, όπου ο παράγων που κατ'εξοχήν προεξάγει είναι ο HIF-1α. Πράγματι, σε προηγούμενες μελέτες μας, παρατηρήθηκε αύξηση της πρωτεΐνης HIF-1α σε καρκινώματα του πνεύμονα, κεφαλής / τραχήλου και ενδομητρίου σε ποσοστά 63%, 52% και 49% αντιστοίχως, ενώ για τους ίδιους όγκους τα αντίστοιχα ποσοστά υπερέκφρασης της πρωτεΐνης HIF-2α ήταν μόλις 41%, 33% και 17%¹⁶. Η οδός HIF-2α φαίνεται να ενεργοποιείται από ορισμένα μόνον κύτταρα, κυρίως τα ενδοθηλιακά¹⁷, και τα ευρήματα της μελέτης αυτής υποδηλώνουν ότι και τα μελανοκύτταρα εμφανίζουν παρόμοια τάση.

Προσφάτως ανακοινώθηκε, ότι συσσώρευση της πρωτεΐνης HIF-1α παρατηρείται, κατά προτίμηση, σε κύτταρα μελανώματος με υπερέκφραση της πρωτεΐνης bcl-2 και ότι η συσσώρευση αυτή συνδέεται με σταθεροποίηση του παράγοντα VEGF και έντονη αγγειογενετική δραστηριότητα¹⁸, γεγονός που έρχεται σε συμφωνία με τη μετεγγραφική

ενεργοποίηση του VEGF από τις πρωτεΐνες HIF-1α και HIF-2α¹⁷.

Είναι ενδιαφέρον ότι, παρά την έλλειψη συσχετισμού μεταξύ ανοσοϊστοχημικών και συμβατικών ιστολογικών δεικτών, τόσο το πάχος του μελανώματος κατά Breslow και των επιπέδων διήθησης κατά Clark, όσο και η υψηλή έκφραση των πρωτεϊνών HIF-2α απεδείχθησαν σημαντικοί παράμετροι δυσοίωσης πρόγνωσης. Σε πολυπαραγοντικά πάντως μοντέλα, μόνον η υπερέκφραση της πρωτεΐνης HIF-2α αποδείχθηκε σημαντικός παράγοντας κακής πρόγνωσης. Παρά τη συσχέτιση της πρωτεΐνης HIF-2α με κακή πρόγνωση, ο μιτωτικός δείκτης στις περιπτώσεις υπερέκφρασης του HIF-2α ήταν χαμηλός. Αυτό, προφανώς, είναι αποτέλεσμα κακής οξυγόνωσης, όπως άλλωστε υποδηλώνεται και από την υπερέκφραση του HIF-2α. Η υπερέκφραση, όμως, του HIF-2α αφενός προσδίδει στα νεοπλασματικά κύτταρα αντοχή στην απόπτωση¹⁹ και αφετέρου επάγει τη μεταγραφή των πρωτεϊνών που αυξάνουν την αγγειογένεση και γλυκόλυση, γεγονός που αυξάνει τη μεταστατική ικανότητα των μελανοκυττάρων.

Συμπεραίνεται, ότι η υποξία, όπως αυτή προσδιορίζεται από την ανοσοϊστοχημική ανίχνευση της πρωτεΐνης HIF-2α, αποτελεί από μόνη της τον πλέον καθοριστικό παράγοντα πρόγνωσης των κακοήθων μελανωμάτων. Επιπλέον, η αξιολόγηση της αντιδραστικότητας της πρωτεΐνης HIF-2α προσφέρει πρόσθετες σημαντικές πληροφορίες για την αναγνώριση ασθενών με μελανώματα υψηλού κινδύνου που θα μπορούσαν να επωφεληθούν από ειδικά βιοκατασταλτικά και αντι-αγγειογενετικά φάρμακα. Η παρατηρηθείσα αυτή υπερέκφραση των πρωτεϊνών HIFα στα μελανώματα του δέρματος ενθαρρύνει την κλινική αξιολόγηση ειδικών αναστολέων των HIFs²⁰ στη θεραπεία των κακοήθων μελανωμάτων.

Ευχαριστίες

Ευχαριστούμε θερμά τους Καθηγητές KC Gatter και AL Harris (Oxford University, U.K.) για την ευγενή και γενναιόδωρη προσφορά των μονοκλωνικών αντισωμάτων ESSE 122 και EP 190b.

ABSTRACT

Giatromanolaki A, Sivridis E, Kouskoulis K, Kar-pouzis A, Bounovas A, Koukourakis MI. Hypoxia as prognostic factor in cutaneous malignant melanomas. *Hell Iatr* 2004, 70: 120-125.

Hypoxia, as a factor activating angiogenesis, plays an important regulatory role in tumour development and growth. It is recognized by the intracellular accumulation of specific proteins, known as hypoxia-inducible factor-1α and -2α (HIF-1α and HIF-2α). These factors were detected, immunohistochemically, in a series of 46 nodular malignant melanomas of the skin, of the epithelioid cell variant, and their expression (low or high) was correlated with several histopathological factors, including Breslow's thickness, Clark's levels of invasion and mitotic activity. Our results showed that overexpression of HIF-2α, but not that of HIF-1α, was associated with a poorer prognosis on both univariate and multivariate analyses. In addition, the value of Breslow's thickness and Clark's levels in prognosis was also reaffirmed, although in univariate analysis only. It is concluded that the transcription factor HIF-2α and, to a lesser extent, the Breslow's and Clark's indices, are important prognostic factors in the nodular malignant melanomas of the skin.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dennis LK. Analysis of the melanoma epidemic, both apparent and real: data from the 1973 through 1994 surveillance, epidemiology, and end results program registry. *Arch Dermatol* 1999, 135: 275-80.
2. Dong XD, Tyler D, Johnson JL, DeMatos P, Seigler HF. Analysis of prognosis and disease progression after local recurrence of melanoma. *Cancer* 2000, 88: 1063-71.
3. Retsas S, Henry K, Mohammed MQ, MacRae K. Prognostic factors of cutaneous melanoma and a new staging system proposed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC): validation in a cohort of 1284 patients. *Eur J Cancer* 2002, 38: 511-6.
4. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A Jr, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001, 19: 3635-48.
5. Straume O, Akslen LA. Expression of vascular endothelial growth factor, its receptors (FLT-1, KDR) and TSP-1 related to microvessel density and patient outcome in vertical growth phase melanomas. *Am J Pathol* 2001, 159: 223-35.
6. Rofstad EK, Rasmussen H, Galappathi K, Mathiesen B, Nilsen K, Graff BA. Hypoxia promotes lymph node metastasis in human melanoma xenografts by up-regulating the urokinase-type plasminogen activator receptor. *Cancer Res* 2002, 62: 1847-53.
7. Huang LE, Gu J, Scheau M, Bunn F. Regulation of hypoxia-inducible factor 1α is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitine-proteasome

- pathway. Proc Natl Acad Sci USA 1998, 95: 7987-92.
8. Semenza GL. HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing. Curr Opin Cell Biol 2001, 13: 16771.
 9. Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Sivridis E, et al. Relation of hypoxia inducible factor 1 alpha and 2 alpha in operable non-small cell lung cancer to angiogenic/molecular profile of tumours and survival. Br J Cancer 2001, 85: 881-90.
 10. Harris AL. Hypoxia: a key regulatory factor in tumour growth. Nat Rev Cancer 2002, 2: 38-47.
 11. Hasan NM, Adams GE, Joiner MC, Marshall JF, Hart IR. Hypoxia facilitates tumour cell detachment by reducing expression of surface adhesion molecules and adhesion to extracellular matrices without loss of cell viability. Br J Cancer 1998, 77: 1799-805.
 12. Siim BG, Laux WT, Rutland MD, Palmer BN, Wilson WR. Scintigraphic imaging of the hypoxia marker (99m) technetium-labeled 2,2'-(1,4-diaminobutane) bis (2-methyl-3-butanone) dioxime (99mTc-labeled HL-91; prognox): noninvasive detection of tumor response to the antivascular agent 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid. Cancer Res 2000, 60: 4582-8.
 13. Lartigau E, Randrianarivelo H, Avril MF, et al. Intratumoral oxygen tension in metastatic melanoma. Melanoma Res 1997, 7: 400-6.
 14. Denny WA, Wilson WR. Tirapazamine: a bioreductive anticancer drug that exploits tumour hypoxia. Expert Opin Investig Drugs 2000, 9: 2889-901.
 15. Harris AL. Anti-angiogenesis therapy and strategies for integrating it with adjuvant therapy. Recent Results Cancer Res 1998, 152: 341-52.
 16. Sivridis E, Giatromanolaki A, Gatter KC, Harris AL, Koukourakis MI. Association of hypoxia-inducible factors 1alpha and 2alpha with activated angiogenic pathways and prognosis in patients with endometrial carcinoma. Cancer 2002, 95: 1055-63.
 17. Wiesener MS, Turley H, Allen WE, et al. Induction of endothelial PAS domain protein-1 by hypoxia: characterization and comparison with hypoxia-inducible factor-1α. Blood 1998, 92:2260-2268.
 18. Iervolino A, Trisciuglio D, Ribatti D, et al. Bcl-2 overexpression in human melanoma cells increases angiogenesis through VEGF mRNA stabilization and HIF-1-mediated transcriptional activity. FASEB J 2002, 16:1453-1455.
 19. Koshiji M, Kageyama Y, Pete EA, Horikawa I, Barrett JC, Huang LE. HIF-1alpha induces cell cycle arrest by functionallt counteracting Myc. EMBO J 2004, 8.
 20. Kung AL, Wang S, Klco JM, Kaelin WG, Livingston DM. Suppression of tumor growth through disruption of hypoxia-inducible transcription. Nat Med 2000, 6:1335-1340.
- Αλληλογραφία:*
 Α. Γιατρομανωλάκη
 Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Δ.Π.Θ.
 Τ.Θ. 12 681 00
 Αλεξάνδρουπολη
- Corresponding author:*
 Α. Giatromanolaki
 Department of Pathology, D.U.Th.
 P.O.Box 12 681 00
 Alexandroupolis
 Greece

Σπλαχνική λείσμανίαση: Ανάλυση 14 περιπτώσεων και σύγκριση τριών θεραπευτικών σχημάτων

Μ. Σιών, Ν. Παπαϊωάννου, Ι. Αβραμίδης, Κ. Καρανίκα, Β.Ι. Ρουντένκο, Μ. Αρμενάκα

Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η σπλαχνική λείσμανίαση είναι μια σοβαρή νόσος του Δ.Ε.Σ., συχνά απειλητική για τη ζωή. Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι ο υψηλός πυρετός, η έντονη καταβολή των δυνάμεων, η απώλεια βάρους, η διόγκωση του ήπατος και του σπληνός και η λεμφαδενοπάθεια, ενώ τα κύρια εργαστηριακά χαρακτηριστικά είναι η παγκυτταροπενία και η μεγάλη αύξηση των γ-σφαιρινών. Η παρούσα αναδρομική μελέτη περιλαμβάνει 14 αρρώστους, 7 άνδρες και 7 γυναίκες, προερχόμενους κυρίως από τη Βόρεια Ελλάδα, ηλικίας 18-66 ετών (\bar{x} =39,64 έτη). Τα κύρια συμπτώματα των αρρώστων ήταν: πυρετός (100%), καταβολή δυνάμεων (92,85%) και η απώλεια βάρους (50%), ενώ τα κύρια κλινικά ευρήματα ήταν η διόγκωση του ήπατος και του σπληνός (100%), η λεμφαδενοπάθεια (85,71%) και τα δερματικά εξανθήματα (35,71%). Αναιμία είχαν όλοι οι αρρώστοι, λευκοπενία 12 (85,71%), θρομβοπενία 11 (78,57%), ενώ υπερσφαιριναιμία είχαν επίσης όλοι οι

άρρωστοι. Οι 14 αρρώστοι διαιρέθηκαν σε τρεις ομάδες, ανάλογα με τη θεραπεία που τους χορηγήθηκε. Η ομάδα Α (N=5) έλαβε meglumine antimoniate (MA) 20 mg/kg/24ωρο X 21 ημέρες, η ομάδα Β (N=4) λπποσωμική αμφοτερικίνη Β (L-AmB), 2 mg/kg/24ωρο X 10 ημέρες και η ομάδα Γ (N=5) L-AmB 3 mg/kg/24ωρο τις ημέρες 1η-5η, 14η και 21η. Η στατιστική επεξεργασία των θεραπευτικών αποτελεσμάτων έδειξε ότι η ομάδα Γ πλεονεκτούσε έναντι των άλλων ομάδων στο χρόνο ίασης, στην εμφάνιση υποτροπών και στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Συμπερασματικά φαίνεται ότι, χορήγηση υψηλότερων δόσεων φαρμάκων για μικρότερο χρονικό διάστημα, όπως επίσης και η επανάληψη ημερησίων δόσεων, σε τακτά χρονικά διαστήματα, εμφανίζει καλύτερη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στη θεραπεία της σπλαχνικής λείσμανίασης.
Ελλην Ιατρ 2004, 70: 126 - 130.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σπλαχνική λείσμανίαση είναι μια βαριά λοίμωξη του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, που οφείλεται σε στελέχη του πρωτόζωου *Leishmania*. Απαντάται απανταχού της γης, είτε υπό ενδημική μορφή, είτε με τη μορφή των σποραδικών κρουσμάτων. Στις Μεσογειακές χώρες υπολογίζεται ότι περίπου 1.000 άνθρωποι προσβάλλονται ετησίως, με μεγαλύτερη συχνότητα στα παιδιά, στους ανοσοανεπαρκείς και στους ανοσοκατασταλμένους^{1,2}.

Η θεραπεία της σπλαχνικής λείσμανίασης βασίζεται στη χορήγηση αλάτων αντιμονίου, αμφοτερικίνης Β, και άλλων εναλλακτικών θεραπευτικών

ουσιών³. Η ανάπτυξη αντοχής των *leishmaniae* στα άλατα του αντιμονίου⁴, αλλά και η εισαγωγή στη θεραπευτική της αμφοτερικίνης Β⁵ άλλαξαν σημαντικά τα φαρμακευτικά θεραπευτικά πρότυπα.

Σε μια προσπάθεια αξιολόγησης τριών θεραπευτικών σχημάτων, αναλύθηκαν και μελετήθηκαν τρία διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα, που χορηγήθηκαν σε 14 αρρώστους με σπλαχνική λείσμανίαση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην αναδρομική αυτή μελέτη περιλήφθηκαν 14 αρρώστοι, που νοσηλεύτηκαν για σπλαχνική λείσμανίαση κατά τη

χρονική περίοδο 1995-2003. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άρρωστοι με ιστορικό ύποπτης ή/και αναφερόμενης προηγούμενης προσβολής από τη νόσο, άτομα ηλικίας <14 ετών, οι ανοσοκατασταλασμένοι και άτομα στα οποία είχε χορηγηθεί σχετικά πρόσφατα αμφοτερικίνη-B, για οποιονδήποτε λόγο. Σε όλους τους αρρώστους η διάγνωση της νόσου στηρίχθηκε στα κλινικά και στα εργαστηριακά ευρήματα, ενώ επιβεβαιώθηκε με τον εντοπισμό των προμαστιγωτικών μορφών του παράσιτου στο αναρρόφημα του μυελού των οστών, ενώ σε 10 από τους 14 η ανίχνευση των ειδικών αντισωμάτων στον ορό (μέθοδος IFA) ήταν θετική.

Καταγράφηκαν τα δημογραφικά δεδομένα των αρρώστων (ηλικία, φύλο, τόπος διαμονής και επάγγελμα), τα κύρια κλινικά συμπτώματα και ευρήματα κατά την εισαγωγή τους, όπως επίσης και τα κύρια και χαρακτηριστικά για τη νόσο εργαστηριακά ευρήματα.

Οι 12 από τους 14 αρρώστους ήταν κάτοικοι νομών της Βόρειας Ελλάδας, ενώ 2 ήταν κάτοικοι Θεσσαλίας. Από τους 12 αρρώστους, που ήταν κάτοικοι της Βόρειας Ελλάδας, οι πέντε ήταν κάτοικοι της Θεσσαλονίκης (3 στο Ασβεστοχώρι, ένας Εξοχή και ένας στη Νεάπολη), περιοχές όπου υπάρχει αυξημένη συχνότητα της νόσου μεταξύ των κυνών.

Οι 14 άρρωστοι διαιρέθηκαν σε 3 ομάδες (Α, Β, και Γ), ανάλογα με τη θεραπεία στην οποία υποβλήθηκαν. Στους αρρώστους της ομάδας Α (5 άρρωστοι) χορηγήθηκε meglumine antimoniolate (MA), 20 mg/kg/24h x 21 ημέρες, στους αρρώστους της ομάδας Β (4 άρρωστοι) liposomal amphotericin-B (L-AmB), 2 mg/kg/24h x 10 ημέρες και στους αρρώστους της ομάδας Γ (5 άρρωστοι) χορηγήθηκε επίσης L-AmB, αλλά σε δόση 3 mg/kg/24h, στις ημέρες 1^η-5^η, 14^η και 21^η.

Τα δημογραφικά δεδομένα των τριών ομάδων αρρώστων καταγράφονται στον πίνακα 1.

Κριτήρια της συγκριτικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των τριών θεραπευτικών σχημάτων θεωρήθηκαν:

- Η ημέρα βελτίωσης των κλινικών συμπτωμάτων (μεγάλη πτώση ή και εξαφάνιση του πυρετού, σημαντική βελτίωση των λοιπών συμπτωμάτων).
- Η ημέρα βελτίωσης των βασικών εργαστηριακών παραμέτρων (αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτη, αριθμός λευκών και αιμοπεταλίων).
- Ο χρόνος εξαφάνισης των παθολογικών κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων.

Πίνακας 1. Τα δημογραφικά δεδομένα των αρρώστων

	Ομάδα Α N=5	Ομάδα Β N=4	Ομάδα Γ N=5	
Φύλο				
- Άνδρες	3	2	2	NS
- Γυναίκες	2	2	3	
Ηλικία (έτη)	23-52 x=38,80 ±11,51	33-57 x=42,25 ±10,93	18-66 x=38,40 ±17,38	NS
Επάγγελμα				
- Αγρότης	3	2	1	
- Οικοκυρά	1	1	1	
- Ίδ. Υπάλληλος	1	1	2	
- Μαθητής			1	

- Ο αριθμός των υποτροπών στις 3 ομάδες και
- Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών των χορηγούμενων φαρμάκων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη, όπως ήδη προαναφέρθηκε, περιλήφθηκαν 14 άρρωστοι. Η ηλικία των αρρώστων κυμαινόταν από 18-66 έτη (μέση ηλικία 39,64 έτη, ± 12,82 έτη) και ήταν 7 άνδρες (50%) και 7 γυναίκες (50%). Στατιστικά σημαντική διαφορά, όσον αφορά στην ηλικία και στο φύλο, δεν υπήρχε μεταξύ των αρρώστων των τριών ομάδων.

Η εισβολή των συμπτωμάτων τους κυμαινόταν από 1-4 εβδομάδες πριν από το χρόνο προσέλευσής τους στο νοσοκομείο (x=2,42, ±0,75 εβδομάδες) και δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά, όσον αφορά στο χρόνο έναρξης των συμπτωμάτων, μεταξύ των τριών ομάδων.

Τα κύρια συμπτώματα ήταν: ο πυρετός (14/14 αρρώστους, 100%), η καταβολή των δυνάμεων (13/14 αρρώστους, 92,85%), η απώλεια βάρους (7/14 αρρώστους, 50%), τα συμπτώματα από το πεπτικό σύστημα, όπως άλγος επιγαστρικού, ναυτία, έμετος, διάρροια (6/14 αρρώστους, 42,85%), τα συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα (3/14 αρρώστους, 21,42%) και ο ίκτερος (2/14 αρρώστους, 14,28%).

Τα κλινικά ευρήματα, κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, ήταν: διόγκωση του ήπατος (14/14 αρρώστους, 100%), διόγκωση του σπλήνα (14/14, 100%), διόγκωση των λεμφαδένων, κυρίως των τραχηλικών (12/14, 85,71%) και δερματικά εξανθήματα (5/14, 35,71%).

Τα συμπτώματα και τα κλινικά ευρήματα των 14 αρρώστων παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Τα χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα της νόσου στις τρεις ομάδες των αρρώστων αναγράφονται αναλυτικά στον πίνακα 3. Από τα χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα, αναιμία είχαν όλοι οι άρρωστοι (100%), λευκοπενία είχαν 12/14 (85,71%), θρομβοπενία 11/14 (78,57%) και υπερσφαιριναιμία, (IgG σφαιρίνη) είχαν επίσης όλοι οι άρρωστοι (100%). Στατιστικά σημαντική διαφορά στις διάφορες εργαστηριακές παραμέτρους δεν υπήρχε μεταξύ των τριών ομάδων αρρώστων.

Με βάση τα κριτήρια αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, όπως αυτά ορίστηκαν, η αξιολόγηση στις τρεις ομάδες έδωσε τα αποτελέσματα που φαίνονται στον πίνακα 4.

Από τη μελέτη του πίνακα 4 προκύπτει ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ

Πίνακας 2. Τα κύρια κλινικά συμπτώματα και ευρήματα

Παράμετροι	Ομάδα Α N=5	Ομάδα Β N=4	Ομάδα Γ N=5	Σύνολο N=14	%
Πυρετός	5/5	4/4	5/5	14/14	100%
Καταβολή δυνάμεων	4/5	4/4	5/5	14/14	92,85%
Απώλεια βάρους	2/5	3/4	2/5	7/14	50%
Συμπτώματα πεπτικού	2/5	3/4	1/5	6/14	42,85%
Συμπτώματα αναπνευστικού	1/5	0/4	2/5	3/14	21,42%
Ίκτερος	1/5	1/4	0/5	2/14	14,28%
Διόγκωση ήπατος	5/5	4/4	5/5	14/14	100%
Διόγκωση σπληνός	5/5	4/4	5/5	14/14	100%
Διόγκωση λεμφαδένων	4/5	4/4	4/5	12/14	85,71%
Δερματικά εξανθήματα	1/5	2/4	2/5	5/14	35,71%

Πίνακας 3. Αναλυτική παρουσίαση των χαρακτηριστικών εργαστηριακών παραμέτρων

Εύρημα	Ομάδα Α N=5	Ομάδα Β N=4	Ομάδα Γ N=5	
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	7,8-12,3 x=10,10 ±1,79	8,00-9,10 x=8,47 ±0,51	9,00-12,00 x=10,38 ±1,13	NS
Αιματοκρίτης (%)	28,20-37,00 x=31,98 ±4,60	25-32 x=29,15 ±2,91	27-33 x=31 ±2,60	NS
Λευκά αιμοσφαίρια (x10 ³ /μl)	1.8-4.1 x=2.8 ±0,857	1,8-3,9 x=3,12 ±0,928	2,5-4,5 x=3,48 ±0,260	NS
Αιμοπετάλια (x10 ³ /μl)	51-17 x=108,808 ±49,44	92-128 x=110,00 ±14,6	98-170 x=119,60 ±28,81	
Σφαιρίνες (g/dl)	4,5-6,4 x=5,62 ±0,79	4,20-5,90 x=5,05 ±0,72	4,40-7,90 x=5,56 ±1,35	NS

Πίνακας 4. Αξιολόγηση των κριτηρίων της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας

Κριτήριο	Ομάδα Α N=5	Ομάδα Β N=4	Ομάδα Γ N=5	
Ύφεση κλινικής εικόνας (ημέρα)	7 ^η -9 ^η x=7,75 ±0,95	6 ^η -7 ^η x=6,50 ±0,57	2 ^η -5 ^η x=4,00 ±1,41	NS
Βελτίωση εργαστηριακών (ημέρα)	8 ^η -32 ^η x=16 ±10,95	6 ^η -12 ^η x=9,25 ±2,50	5 ^η -12 ^η x=8,40 ±3,04	NS
Πλήρης ίαση (ημέρα)	17 ^η -64 ^η x=34,25 ±20,50	16 ^η -18 ^η x=17,25 ±17,25	15 ^η -23 ^η x=18,60 ±3,36	p=0,043
Υποτροπές (N)	1	1	0	
Ανεπιθύμητες ενέργειες (N)	2*	3*	0	

*Ομάδα Α: Αύξηση τρανσαμινασών σε 2 αρρώστους

Ομάδα Β: Αύξηση κρεατινίνης σε δύο αρρώστους, ένας από τους οποίους είχε παράλληλα και αύξηση των τρανσαμινασών στον ορό

των τριών ομάδων, με εξαίρεση την ημέρα ίασης, όπου διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά της ομάδας Γ σε σύγκριση με τις δύο άλλες ομάδες.

Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, αυτές παρατηρήθηκαν σε δύο αρρώστους της ομάδας Α και σε δύο αρρώστους της ομάδας Β και αφορούσαν αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών στον ορό (2 στην ομάδα Α, ένας στην ομάδα Β) και αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης στον ορό (2 στην ομάδα Β). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο τέλος των θεραπειών, ήταν ήπιες, οι θεραπείες ολοκληρώθηκαν και οι τιμές επανήλθαν στο φυσιολογικό μετά το τέλος της θεραπείας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η φαρμακευτική θεραπεία της σπλαχνικής λείσμανιάσης γίνεται, κατά κανόνα, είτε με άλατα αντιμονίου, είτε με τη χορήγηση αμφοτερικίνης-Β. Η εμφάνιση αυξημένης αντίστασης στα άλατα αντιμονίου⁴, αλλά και η μεγαλύτερη τοξικότητα των αλάτων αυτών^{6,7}, οδήγησαν στην εφαρμογή χορήγησης της αμφοτερικίνης Β και ιδιαίτερα της λιποσωμικής μορφής της (L-AmB) για τη θεραπεία της σπλαχνικής λείσμανιάσης.

Η δραστηριότητα και η ασφάλεια της χορήγησης L-AmB για τη θεραπεία της σπλαχνικής λείσμανιάσης έχει μελετηθεί πάρα πολύ, αλλά δεν υπάρχουν ελεγχόμενες προγραμματισμένες κλινικές μελέτες, που να συγκρίνουν τη δραστηριότητα και την ασφάλεια της L-AmB έναντι του Meglumine antimoniate (MA) στις μεσογειακές χώρες⁸. Σε μία πρόσφατη μελέτη από την Ιταλία⁹ συγκρίθηκαν τα θεραπευτικά αποτελέσματα της χορήγησης MA (20 mg/kg/24h × 21 ημέρες) έναντι της χορήγησης L-AmB (3 mg/kg/24h τις ημέρες 1^η-5^η και 10^η) και οι συγγραφείς κατάληξαν στα παρακάτω συμπεράσματα:

- Η δραστηριότητα και των δύο φαρμάκων ήταν ίση και στις δύο ομάδες.
- Ο χρόνος ύφεσης της κλινικής εικόνας ήταν μικρότερος στην ομάδα της L-AmB.
- Η βελτίωση των εργαστηριακών παραμέτρων ήταν ίδια και στις δύο ομάδες.
- Η ομάδα της L-AmB δεν εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ στην ομάδα της MA εμφανίστηκαν 3 ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η ίση δραστηριότητα των δύο φαρμάκων ερμηνεύεται από τους συγγραφείς από το γεγονός ότι δεν υπάρχουν ανθεκτικές στα άλατα αντιμονίου *leishmaniae* στη λεκάνη της Μεσογείου¹⁰.

Στη δική μας αναδρομική μελέτη επιχειρήθη-

κε μια αναλυτική σύγκριση της δραστηριότητας και της ασφάλειας όχι μόνο μεταξύ της L-AmB και του MA, αλλά και μεταξύ τριών διαφορετικών θεραπευτικών σχημάτων. Η στατιστική επεξεργασία των δημογραφικών, κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων έδειξε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων στις παραμέτρους αυτές, επρόκειτο δηλαδή για ομοιογενή πληθυσμό αρρώστων.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη δραστηριότητα των τριών θεραπευτικών σχημάτων, όσον αφορά στην ύφεση της κλινικής εικόνας και στη βελτίωση των εργαστηριακών παραμέτρων, ενώ υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,043$) στο χρόνο της πλήρους ίασης μεταξύ της ομάδας Γ και των ομάδων Α και Β, διαφορά που δεν υπήρχε μεταξύ των ομάδων Α και Β. Επίσης η ομάδα Γ πλεονεκτεί έναντι των ομάδων Α και Β στην εμφάνιση υποτροπών και ανεπιθύμητων ενεργειών, ο μικρός όμως αριθμός των περιπτώσεων δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών στατιστικών συμπερασμάτων. Ίσως όμως τα τελικά θετικά υπέρ της ομάδας Γ αποτελέσματα είναι δυνατόν να ερμηνευτούν από τη χορήγηση μεγαλύτερης ημερήσιας δόσης L-AmB (3 mg/kg, έναντι 2 mg/kg της ομάδας Β). Υπάρχουν άλλωστε παρατηρήσεις που συνηγορούν στο γεγονός της δόσοεξαρτώμενης θεραπευτικής αποτελεσματικότητας της L-AmB¹¹. Ο μικρότερος αριθμός υποτροπών ίσως ερμηνεύεται από τις δύο επαναλαμβανόμενες δόσεις τις ημέρες 14^η και 21^η, ενώ οι λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το βραχύ χρόνο αρχικής χορήγησης (5 ημέρες), δεδομένου ότι οι ανεπιθύμητες τοξικές ενέργειες των φαρμάκων εμφανίζονται, κατά κανόνα προς το τέλος της θεραπείας.

ABSTRACT

Sion M, Papaioannou N, Avramidis I, Rudenco I, Armenaka M. Visceral leishmaniasis: Analysis of 14 cases and comparison of three drug regiments. Hell Iatr 2004, 70: 126-130.

Visceral leishmaniasis (Kala Azar) is a serious and potentially life threatening disease. Aim of this study was to review our experience with the disease and to evaluate the response to drug treatment. This retrospective study includes 14 patients (7 males, 7 females) from Northern Greece, aged 18-66 years (mean 39.6 years) that were hospitalized with visceral leishmaniasis. The main symptoms were fever

(100%), weakness (92.9%) and weight loss (50%), while important clinical findings were liver and spleen enlargement (100%), lymphadenopathy (85.7%) and skin rashes (35.7%). Anemia was present in all patients, leukopenia in 12 (85.7%), thrombocytopenia in 11 (78.6%), while hyperglobulinemia was also seen in all patients. The 14 study patients were divided into the following three therapeutic groups: Group A (N=5) received meglumine antimoniate 20 mg/kg/d for 21 days, Group B (N=4) received liposomal amphotericin B, 2 mg/kg/d for 10 days and Group C (N=5) received the same amphotericin preparation at a dose of 3 mg/kg/d on day 1-5, day 14 and day 21. The statistical analysis of therapeutic responses demonstrated that Group C had an advantage over the other groups with regard to time to cure, relapses and unwanted drug side effects. In conclusion, it appears that for the treatment of visceral leishmaniasis, higher daily dose amphotericin and repeated dose schedule, is associated with better and more safe therapeutic results.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Gradoni L, Pizzuti R, Scalone A, et al.* Recrudescence of visceral leishmaniasis unrelated to HIV infections in the Campania region of Italy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996, 20: 234-5.
2. *WHO.* Leishmania/HIV co-infection. Epidemiological analysis of 692 retrospective cases. *Weekly Epidemiological Records* 1997, 72: 49-54.
3. *Rosenthal EE, Marty PP.* Recent understanding in the treatment of visceral leishmaniasis. *J Postgrad Med* 2003, 49: 61-8.
4. *Sundar S, More DK, Singh MK, et al.* Failure of pentavalent antimony in visceral leishmaniasis in India: report from the center of the Indian epidemic. *Clin*

- Infect Dis* 2000, 31: 1104-6.
5. *Davidson RN, Groft SL, Scott A, et al.* Liposomal amphotericin B in drug resistant visceral leishmaniasis. *Lancet* 1991, 337: 1061-2.
 6. *Herwaldt BL, Berman JD.* Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostan) and review of pertinent clinical studies. *Am Trop Med Hyg* 1992, 46: 296-306.
 7. *Berman JD.* Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy, and future strategies. *Rev Infect Dis* 1988, 10: 560-86.
 8. *Murray HW.* Clinical and experimental advances in treatment of visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemoth* 2001, 45: 2185-97.
 9. *Pagliano P, Rossi M, Rescigno C, et al.* Mediterranean visceral leishmaniasis in HIV-negative adults: a retrospective analysis of 64 consecutive cases (1995-2001). *J Antimicrob Chemotherap* 2003, 52: 264-72.
 10. *Davidson RN.* Practical guide for the treatment of leishmaniasis. *Drugs* 1998, 56: 1009-18.
 11. *Sundar S, Jha TK, Thakur CP, et al.* Single-dose liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in India: A multicenter study. *Clin Infect Dis* 2003, 37: 800-4.

Αλληλογραφία:

Μ. Σιών
Δ. Ευελπίδου 32
551 32-Καλαμαριά
Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

M. Sion
32, D. Evelpidou Str.
551 32 Kalamaria
Thessaloniki
Greece

Αντιμετώπιση οπίσθιων ρινορραγιών με διπολική διαθερμία υπό ενδοσκοπικό έλεγχο

Ι. Κωνσταντινίδης, Αθ. Τριαρίδης, Στ. Τριαρίδης,
Κ. Καραγιαννίδης, Ν. Μπενής

ΩΡΛ Κλινική, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Σκοπός της εργασίας είναι να παρουσιάσει τα αποτελέσματα, σε μια σειρά ασθενών σε διάστημα 6 μηνών, της θεραπευτικής αντιμετώπισης της οπίσθιας ρινορραγίας με καυτηριασμό του αγγείου που αιμορραγούσε με διπολική διαθερμία υπό ενδοσκοπικό έλεγχο. Κατά το χρονικό διάστημα 1-12-2002 έως 1-6-2003 αντιμετωπίστηκαν στα ιατρεία εφημερίας της ΩΡΛ Κλινικής του Ιπποκράτειου Γ.Ν. Θεσσαλονίκης 221 ασθενείς με ρινορραγία, εκ των οποίων 13 με οπίσθια ρινορραγία, που νοσηλεύτηκαν στην κλινική. Σε όλους τους ασθενείς έγινε προσωρινός ρινικός πωματισμός στα εξωτερικά ιατρεία μέχρι να οδηγηθούν στο χειρουργείο, όπου έγινε ενδοσκοπικός έλεγχος της μύτης υπό τοπική αναισθησία. Σε 12 ασθενείς αναγνωρίστηκε το σημείο της αιμορραγίας και έγινε καυτηριασμός με διπολική διαθερμία, ενώ σε έναν ασθενή δε βρέθηκε ύποπτο σημείο αιμορραγίας. Η επίσχεση της ρινορραγίας χωρίς τη χρήση πωματισμού έγινε εφικτή με τον καυτηριασμό σε δέκα ασθενείς (ποσοστό 83,3%) ενώ σε δύο ασθενείς χρειάστηκε να τοποθετηθεί εκ νέου πωματισμός μετά τον καυτηριασμό. Σε έναν ασθενή χρειάστηκε και δεύτερος ενδοσκοπικός καυτηριασμός κατά τη νοσηλεία του

για τον έλεγχο της ρινορραγίας. Η μέθοδος μείωσε σημαντικά το χρόνο νοσηλείας των ασθενών από 4,2 ημέρες (ασθενείς με προσθιοπίσθιο πωματισμό για έλεγχο οπίσθιας ρινορραγίας) σε 2,6 ημέρες και έγινε ανεκτή χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα από τους ασθενείς. Σε επανέλεγχο τέσσερις με οκτώ εβδομάδες μετά τη νοσηλεία τους, μόνο δύο ασθενείς ανέφεραν νέο επεισόδιο ρινορραγίας, μικρής όμως έντασης που δε χρειάστηκε νοσηλεία σε Νοσοκομείο. Συμπεραίνουμε ότι η αντιμετώπιση με διαθερμία του αγγείου που αιμορραγεί χρησιμοποιείται επιτυχώς στην οπίσθια ρινορραγία. Σε πολλές χώρες υπάρχει αυξανόμενη τάση ενδοσκόπησης κατά την ενεργό φάση της αιμορραγίας και εφόσον εντοπισθεί το αγγείο που αιμορραγεί, γίνεται προσπάθεια επίσχεσης με clips ή διαθερμία. Η μέθοδος αυτή μειώνει το χρόνο νοσηλείας, γίνεται καλύτερα ανεκτή από τον προσθιοπίσθιο πωματισμό λόγω του συγκριτικά μειωμένου πόνου και της διατήρησης της ρινικής αναπνοής, χωρίς να συνοδεύεται από επικίνδυνες επιπλοκές όπως ο προσθιοπίσθιος πωματισμός.

Ελλην Ιατρ 2004, 70: 131 - 136.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρινορραγία είναι ένα από τα πιο συχνά επείγοντα περιστατικά που αντιμετωπίζονται από τον Ωτορινολαρυγγολόγο. Παρά την ποικιλία των μέ-

σων επίσχεσης της αιμορραγίας που έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα, οι ρινορραγίες που προέρχονται από το οπίσθιο μέρος της ρινικής θαλάμης συνήθως αντιμετωπίζεται με προσθιοπίσθιο πω-

* Ανακοινώθηκε στο 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ωτορινολαρυγγολογίας, Χειρουργικής Κεφαλής και Τραχήλου, Θεσσαλονίκη 8-12/10/03.

ματισμό. Οι δυσκολίες ανεύρεσης του αγγείου που αιμορραγεί με την πρόσθια ρινοσκόπηση και η αντιμετώπιση στο τμήμα επειγόντων περιστατικών Νοσοκομείων και Κέντρων Υγείας από εφημερεύοντες ιατρούς με σχετικά μικρή εμπειρία στην Ωτορινολαρυγγολογία ή από ιατρούς άλλων ειδικοτήτων, είναι οι λόγοι της επιλογής του πωματισμού για την επίσχεση της αιμορραγίας, αντί μιας επεμβατικής ενδοσκοπικής μεθόδου. Ένας αδρός ανατομικός διαχωρισμός περιλαμβάνει, ως περιοχές πρόσθιας ρινορραγίας, αυτές που βρίσκονται μπροστά από το επίπεδο του εκφορητικού πόρου του γναθιαίου άντρου και αντίστοιχα ως περιοχές οπίσθιας ρινορραγίας αυτές που βρίσκονται πίσω από το επίπεδο αυτό. Η αγγείωση της ρινός προέρχεται από κλάδους της έσω και έξω καρωτίδος. Σημαντικότερος κλάδος για την αιμάτωση της μύτης είναι η σφηνούπερβία αρτηρία κλάδος της γναθιαίας αρτηρίας. Αρδεύει το οπίσθιο κυρίως τμήμα της μύτης και το σημείο έκφυσής της στο πλάγιο ρινικό τοίχωμα, κάτω από το οπίσθιο τριτημόριο της μέσης ρινικής κόγχης, αποτελεί το πιο σημαντικό σημείο αναφοράς στη χειρουργική ανατομική της αντιμετώπισης μιας ρινορραγίας από το οπίσθιο τμήμα της μύτης.

Αιτιολογικά μια ρινορραγία μπορεί να οφείλεται είτε σε τοπικά, είτε σε συστηματικά αίτια (Πίν. 1), τα οποία πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη για τη θεραπεία της υποκείμενης παθολογίας που οδήγησε στη ρινορραγία. Στην παρούσα εργασία παρουσιάζουμε μια σειρά ασθενών με οπίσθια ρινορραγία, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με ενδοσκοπικό έλεγχο της μύτης και χρήση διπολικής διαθερμίας υπό τοπική αναισθησία. Η μέθοδος αυτή θεωρείται αποτελεσματική, ασφαλής, οικονομική, εύκολη τεχνικά και πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στις επιλογές του Ωτορινολαρυγγολόγου για την αντιμετώπιση των οπισθίων ρινορραγιών¹.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Σε χρονικό διάστημα 6 μηνών (από 1/12/2002 έως 1/6/2003) αντιμετωπίστηκαν στα εξωτερικά ιατρεία εφημερίας της ΩΡΛ Κλινικής του Ιπποκράτειου Γ.Ν. Θεσσαλονίκης 221 ασθενείς με ρινορραγία, εκ των οποίων νοσηλεύθηκαν στην ΩΡΛ κλινική 13 ασθενείς με οπίσθια ρινορραγία. Οι ασθενείς, 8 άνδρες και 5 γυναίκες είχαν μέσο όρο ηλικίας τα 67 έτη (μ.ο. ηλικίας 65,3 για τους άνδρες, μ.ο. ηλικίας 70,8 για τις γυναίκες). Τέσσερις ασθενείς λάμβαναν χρόνια θεραπεία με αντιπηκτικά λόγω καρδιοαγγειακών νοσημάτων (ποσοστό 33,5% επί του συνόλου των ασθενών) και συγκεκριμένα δύο ασθενείς ήταν σε αγωγή με ακετυλοσαλικυλικό οξύ και δύο με ακενοκουμαρόλη.

Εφτά ασθενείς ανέφεραν προηγούμενες ρινορραγίες, ενώ σε έξι ασθενείς η ρινορραγία ήταν πρωτοεμφανιζόμενο σύμπτωμα. Οχτώ ασθενείς είχαν ιστορικό υπέρτασης υπό αγωγή, από τους οποίους μόνο τρεις εμφάνιζαν αυξημένη αρτηριακή πίεση κατά την εισαγωγή τους στο Νοσοκομείο. Η αρτηριακή υπέρταση ελέγχθηκε πλήρως με κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή από την πρώτη ημέρα νοσηλείας των ασθενών. Ένας ασθενής είχε ιστορικό αλκοολισμού με παθολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων και παρατεταμένους χρόνους πήξης του αίματος.

Σε έξι ασθενείς βρέθηκε συνυπάρχουσα σκολίωση του ρινικού διαφράγματος (μικρού έως μέτριου βαθμού), η οποία δε δημιουργούσε προβλήματα στην ευχερή ενδοσκόπηση της ρινικής θαλάμης. Σε τρεις από αυτούς τους ασθενείς η αιμορραγία προερχόταν από το οπίσθιο ρινικό διάφραγμα. Ιδιαίτερα σε δύο ασθενείς το αγγείο που αιμορραγούσε, βρέθηκε σε σημείο τάσεως του ρινικού βλεννογόνου (άκανθα) από την υποκείμενη σκολίωση του τετράπλευρου χόνδρου του ρινικού διαφράγματος.

Σε όλους τους ασθενείς έγινε προσωρινός πωματισμός της μύτης στα εξωτερικά ιατρεία και στη συνέχεια οδηγήθηκαν στο χειρουργείο μετά από ανάταξη της αιμοδυναμικής τους κατάστασης, σταθεροποίησής τους και πλήρη εργαστηριακό έλεγχο.

Στο χειρουργείο αφαιρέθηκε ο πωματισμός και έγινε τοπική αναισθησία με τοποθέτηση και στις δύο ρινικές θαλάμες τολυπίου βάμβακος με διάλυμα παντοκαΐνης 2% και υδροχλωρικής ξυλομεταζολίνης 0,1%, για χρονικό διάστημα από 2 έως 10 λεπτά αναλόγως του ρυθμού αιμορραγίας. Ο ασθενής παρέμενε κατακεκλιμένος με την κεφαλή, τράχηλο και θώρακα σε γωνία 30-40 μοιρών σε σχέση με το υπόλοιπο σώμα για την αποφυγή εισρόφησης. Ακολούθησε ενδοσκοπικός έλεγχος της μύτης και αναζήτηση σημείων αιμορρα-

Πίνακας 1. Αίτια ρινορραγίας

Τοπικά	Συστηματικά
Τραυματισμοί	Αγγειακές νόσοι (Αρτηριοσκληρήρυνση-Υπέρταση, Νόσος Osler -Weber-Rendu)
Χειρουργικές επεμβάσεις	Ειδικές φλεγμονές (Σύφιλη, Φυματίωση)
Φλεγμονώδεις παθήσεις (π.χ. ρινοκολπίτιδα)	Κοκκιωμάτωση Wegener κ.ά.)
Ξένα σώματα	Αιματολογικά νοσήματα
Όγκοι ρινός, παραρρινίων, ρινοφάρυγγα	Λήψη φαρμάκων (π.χ. αντιπηκτικά)
Χρήση ρινικών spray	Αλκοολισμός
Ανατομικές παραλλαγές	Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια
(π.χ. άκανθα ρινικού διαφράγματος)	Ηπατική ανεπάρκεια
Ανεύρυσμα καρωτίδος (σηραγγώδης κόλπος)	

γίας με άκαμπτο ενδοσκοπικό 0 μοιρών και πάχους 4,5 χιλ. και χρήση αναρρόφησης με ξεχωριστό ρύγχος. Στην περίπτωση εύρεσης του σημείου της αιμορραγίας ή πιθανού σημείου αιμορραγίας στις περιπτώσεις μη ενεργού ρινορραγίας, ακολουθούσε καυτηριασμός του σημείου αυτού με διπολική διαθερμία. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων βασίστηκε στο Mann-Whitney U test με στατιστικά σημαντικό επίπεδο $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο καυτηριασμός υπό ενδοσκοπικό έλεγχο χωρίς τη χρήση πωματισμού είχε ως αποτέλεσμα την επίσχεση της ρινορραγίας σε 10 από τους συνολικά 13 ασθενείς (ποσοστό 83,3%), σε δύο ασθενείς χρειάστηκε να τοποθετηθεί εκ νέου προσθιοπίσθιος πωματισμός (ο ένας λάμβανε αγωγή με ακενοκουμαρόλη), ενώ σε έναν ασθενή δεν υπήρχε ενεργός αιμορραγία κατά την αφαίρεση του προσωρινού πωματισμού και δε βρέθηκε πιθανό σημείο αιμορραγίας. Σε έναν ασθενή, παρά τον επιτυχή πρώτο ενδοσκοπικό καυτηριασμό, χρειάστηκε και δεύτερος κατά τη νοσηλεία του, για τον πλήρη έλεγχο της ρινορραγίας. Η μέθοδος αυτή μείωσε σημαντικά το χρόνο νοσηλείας των ασθενών με οπίσθια ρινορραγία στο Νοσοκομείο μας. Έτσι, ο μέσος όρος παραμονής μετά από καυτηριασμό υπό ενδοσκοπικό έλεγχο ήταν 2,6 ημέρες, ενώ κατά το έτος 2002 ο μέσος όρος παραμονής ασθενών με προσθιοπίσθιο πωματισμό ήταν 4,2 ημέρες. Η μείωση του χρόνου νοσηλείας των ασθενών ήταν στατιστικά σημαντική της τάξης του 37% ($p < 0,05$).

Η μέθοδος έγινε ανεκτή χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα κατά το χρόνο νοσηλείας των ασθενών, ενώ μόνο σε έναν ασθενή χρειάστηκε και δεύτερος καυτηριασμός. Ο μέσος όρος ημερήσιας χορήγησης αναλγητικών (παρακεταμόλη ανά 4-6 ώρες, αναλόγως του αναφερόμενου πόνου) ήταν σημαντικά μικρότερος (κατά 50%) σε σύγκριση με την ποσότητα, που απαιτήθηκε για έλεγχο του πόνου σε 21 ασθενείς με προσθιοπίσθιο πωματισμό κατά την διάρκεια του έτους 2002 (μέσος όρος 2,5 g παρακεταμόλης ημερησίως σε προσθιοπίσθιο πωματισμό και 1,2 g μετά από ενδοσκοπικό καυτηριασμό) ($p < 0,05$).

Από τους 12 ασθενείς, στους οποίους έγινε καυτηριασμός, το σημείο της αιμορραγίας βρέθηκε να είναι σε έξι περιπτώσεις στο μέσο και το οπίσθιο τμήμα του ρινικού διαφράγματος, σε δύο στο οπίσθιο μέρος του εδάφους της ρινικής θαλάμης, σε δύο από την περιοχή της έκφυσης της σφηνουπερώιας αρτηρίας από το πλάγιο ρινικό τοίχωμα, σε μια από το πρόσθιο μέρος της μέσης ρινικής κόγχης και σε μια από το οπίσθιο τμήμα της κάτω

ρινικής κόγχης. Κατά την ενδοσκόπηση των παραπάνω ασθενών δε βρέθηκαν ευρήματα παθολογίας της μύτης.

Σε επανέλεγχο 4-8 εβδομάδες μετά την νοσηλεία τους, μόνο δύο ασθενείς ανέφεραν νέο επεισόδιο ρινορραγίας, μικρής όμως έντασης, που ελέγχθηκε αυτόματα και δε χρειάστηκε νοσηλεία σε Νοσοκομείο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ρινορραγία είναι συχνό σύμπτωμα τοπικών ή γενικών παθήσεων. Αφορά σε όλες τις ηλικίες με αυξημένη συχνότητα στα νεαρά άτομα και στους ηλικιωμένους. Οι ρινορραγίες στα νεαρά άτομα είναι συνήθως ακίνδυνες, προέρχονται από το πρόσθιο τμήμα της ρινικής θαλάμης, είναι φλεβικής φύσης και σταματούν αυτόματα ή αντιμετωπίζονται εύκολα στο εξωτερικό ιατρείο. Στα ηλικιωμένα άτομα οι ρινορραγίες είναι σοβαρότερες, συνήθως αρτηριακής φύσης και παρατεταμένης διάρκειας, ενώ συχνά προέρχονται από το οπίσθιο τμήμα της ρινικής θαλάμης¹. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς αντιμετωπίζονται με προσθιοπίσθιο πωματισμό, κλινοστατισμό, έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, διόρθωση του πηκτικού μηχανισμού, λήψη ηρεμιστικών και παραμονή για αρκετές ημέρες στο νοσοκομείο, ενώ παρουσιάζουν και σημαντικό ποσοστό θνησιμότητας¹.

Επιδημιολογικά, η υπέρταση δεν έχει αποδειχθεί ως αιτιολογικός παράγοντας ρινορραγίας, δεν μπορεί όμως να παραβλεφθεί το υψηλό ποσοστό συνύπαρξής της σε ασθενείς με ιστορικό ρινορραγιών². Συνήθεις παράγοντες, που συμβάλλουν στην εκδήλωση ρινορραγιών, είναι φάρμακα και παθήσεις που προκαλούν διαταραχές πήξης. Οι καταστάσεις αυτές επιβαρύνουν σημαντικά τη γενική κατάσταση του ασθενή με ρινορραγία και επιβάλλουν την κατά το δυνατό συντομότερη εισαγωγή του στο Νοσοκομείο.

Ο προσθιοπίσθιος πωματισμός, εφόσον επιτύχει τον έλεγχο της αιμορραγίας, υποχρεώνει τον ασθενή να παραμείνει νοσηλευόμενος ως εσωτερικός ασθενής για χρονικό διάστημα από 3,5 έως 5,5 ημέρες σύμφωνα με διάφορους συγγραφείς²⁻⁴. Κατά το έτος 2002 ο μέσος όρος αυτός ήταν για το Νοσοκομείο μας 4,2 ημέρες νοσηλείας.

Ο προσθιοπίσθιος πωματισμός παρουσιάζει υψηλό ποσοστό επιπλοκών με επακόλουθη υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα, ενώ προκαλεί πόνο και δυσφορία στους ασθενείς. Στην βιβλιογραφία αναφέρονται επιπλοκές, όπως παραρρινοκολπίτι-

δα, μέση ωτίτιδα, εισρόφηση, τοξικό shock, υποξία-υπερκαπνία, έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιοαγγειακά επεισόδια, νέκρωση και δημιουργία ουλών στην περιοχή της στυλίδας και των κάτω πλάγιων χόνδρων, διάτρηση του ρινικού διαφράγματος και συνέχειες ρινός³.

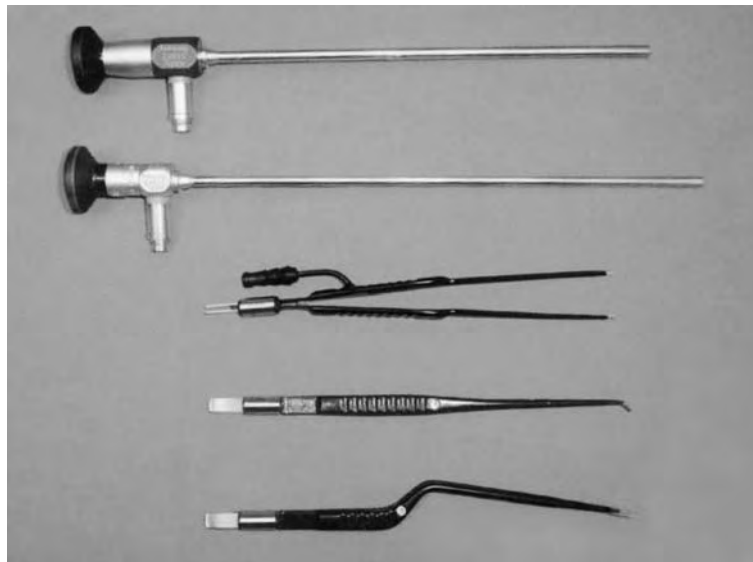
Η αποτελεσματικότητα του προσθιοπίσθιου πωματισμού κυμαίνεται γύρω στο 75% των περιπτώσεων². Η εναλλακτική μέθοδος του ενδοσκοπικού καυτηριασμού παρουσιάζει αποτελεσματικότητα στην επίσχεση μιας ρινορραγίας της τάξης του 90%³⁻⁵. Κατά κανόνα δεν απαιτείται πωματισμός της μύτης και εκτελείται υπό τοπική αναισθησία. Η μέθοδος γίνεται ανεκτή χωρίς προβλήματα από τους ασθενείς, ενώ μειώνει σημαντικά το χρόνο νοσηλείας των ασθενών στο Νοσοκομείο με μέσο όρο νοσηλείας στην διεθνή βιβλιογραφία από 1,5 έως 3 ημέρες^{2,4,5}. Στην παρούσα εργασία ο μέσος όρος νοσηλείας για την ομάδα ασθενών, που αντιμετωπίστηκαν με ενδοσκοπικό καυτηριασμό, ήταν 2,6 ημέρες. Το γεγονός αυτό κάνει τη μέθοδο σημαντικά οικονομικότερη λύση για ένα Νοσοκομείο, ενώ προσφέρει στους ασθενείς μικρότερη παραμονή στο Νοσοκομείο και καλύτερη ποιότητα ζωής κατά την παραμονή τους σε αυτό, λόγω της διατήρησης της ρινικής αναπνοής και της απουσίας επιπλοκών όπως αυτές οι οποίες παρουσιάζονται στο προσθιοπίσθιο πωματισμό.

Ο αναφερόμενος πόνος μετά από ενδοσκοπικό καυτηριασμό είναι σημαντικά μικρότερος. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται σε διάφορες εργασίες τόσο με την υποκειμενική (εργασίες βασισμέ-

νες σε ερωτηματολόγια που συμπλήρωσαν οι ίδιοι οι ασθενείς), όσο και με την αντικειμενική καταγραφή (μειωμένη κατανάλωση αναλγητικών) του μετεγχειρητικού πόνου^{2,4,6}. Η κατανάλωση αναλγητικών στην παρούσα εργασία ήταν κατά 50% μικρότερη σε σύγκριση με την ποσότητα που απαιτήθηκε για έλεγχο του πόνου σε ασθενείς με προσθιοπίσθιο πωματισμό.

Ο εξοπλισμός, που απαιτείται για την εφαρμογή της μεθόδου, είναι συνήθως διαθέσιμος σε κάθε τριτοβάθμιο νοσηλευτικό ίδρυμα. Περιλαμβάνει άκαμπτο ενδοσκόπιο ρινός (0 μοιρών πάχους 4 χιλ, και μερικές φορές 0 μοιρών με πάχος 2,7 χιλ), διπολική ή και μονοπολική διαθερμία με απολήξεις διαφόρων γωνιών, μεταλλικό ρύγχος αναρρόφησης, η οποία μπορεί να μονωθεί κατά το μεγαλύτερο μέρος της με μη αγωγίμο υλικό και να συνδεθεί με τη διαθερμία ή και ενσωματωμένη αναρρόφηση στη απόληξη της διπολικής διαθερμίας για ταυτόχρονη αναρρόφηση και καυτηριασμό (Εικ. 1). Τέλος, ο νιτρικός άργυρος σε stick χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μικρών διάχυτων τριχοειδικών αιμορραγιών.

Η αντιμετώπιση οπίσθιων ρινορραγιών ενδοσκοπικά από πολλούς συγγραφείς κατέδειξε τα συχνότερα σημεία από τα οποία προέρχεται η αιμορραγία και αυτά είναι το οπίσθιο τμήμα του πλάγιου τοιχώματος της μύτης κοντά στο σφηνουπερώιο τρήμα, η οπίσθια απόληξη της κάτω ρινικής κόγχης, η πλευρά της μέσης ρινικής κόγχης απέναντι από το ρινικό διάφραγμα, το οπίσθιο και κάτω τμήμα του ρινικού διαφράγματος, το οπίσθιο



Εικ. 1. Ο απαραίτητος εξοπλισμός για τη διενέργεια ενδοσκοπικού καυτηριασμού ρινός.

τιμήμα του εδάφους της ρινικής θαλάμης και το αγγειακό δίκτυο γύρω από το στόμιο της ευσταχιανής σάλπιγγας (Woodruff's plexus)⁶⁻⁸.

Οι πληροφορίες, οι οποίες λαμβάνονται από την ενδοσκοπική της μύτης σχετικά με το σημείο της αιμορραγίας, είναι ιδιαίτερα χρήσιμες ακόμα και στην περίπτωση που η μέθοδος αποτυγχάνει να την ελέγξει, αποτελώντας μια πρώτη αξιολόγηση της σοβαρότητας της ρινορραγίας. Η ενδοσκοπική της μύτης αποκαλύπτει υποκείμενες παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να αποτελούν την αιτία της ρινορραγίας (όγκος, διάτρηση του ρινοτικού διαφράγματος, ρινοκολπίτιδα). Γίνονται ορατές διαταραχές της αρχιτεκτονικής της ρινικής θαλάμης, οι οποίες προκαλούν αδυναμία ελέγχου της ρινορραγίας με πωματισμό (σκολίωση ρινοτικού διαφράγματος, πνευμάτωση της μέσης ρινικής κόγχης) και διευκολύνεται η λήψη αποφάσεων για μεγαλύτερες χειρουργικές παρεμβάσεις, όπως η απολίνωση της έξω καρωτίδος, ή ο εκλεκτικός εμβολισμός αγγείων υπό ακτινολογικό έλεγχο⁹.

Η μέθοδος είναι ασφαλής και δεν έχουν αναφερθεί σοβαρές επιπλοκές. Αναφέρεται υπαισθησία ή και αναισθησία της σκληράς και της μαλακής υπερώας λόγω τραυματισμού του μεζονος υπερώου νεύρου η οποία συνήθως είναι παροδική^{6,10}. Η μετεγχειρητική παρακολούθηση θεωρείται επιβεβλημένη μια και υπάρχει ο κίνδυνος ανάπτυξης συνεχών, ενώ σε περιπτώσεις υπερβολικής χρήσης της διαθερμίας μπορεί να δημιουργηθεί και διάτρηση του ρινοτικού διαφράγματος^{10,11}. Μετά τον καυτηριασμό η ουλώδης ρίκνωση μπορεί να προκαλέσει απόφραξη της ευσταχιανής σάλπιγγας, για αυτό η χρήση της διαθερμίας στην περιοχή γύρω από το στόμιο της πρέπει να γίνεται με προσοχή^{2,6,7}.

Εξελιγμένη μορφή της μεθόδου αποτελεί η ενδοσκοπική απολίνωση αγγείων, όπως η σφηνούπερνια αρτηρία με την χρήση μεταλλικών clip. Η τεχνική αυτή είναι πιο εκλεκτική έχει άριστα αποτελέσματα, προϋποθέτει όμως περισσότερο εξοπλισμό και εμπειρία στην ενδοσκοπική χειρουργική ρινός από το χειρουργό, που πραγματοποιεί την ενδοσκοπική^{6,7}.

Σε ορισμένες περιπτώσεις σημαντικού βαθμού σκολίωση του ρινοτικού διαφράγματος καθιστά αδύνατη την ευχερή ενδοσκοπική. Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσών ρινορραγιών η αντιμετώπιση θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει πλαστική του ρινοτικού διαφράγματος. Αρκετές φορές ένα κάταγμα του τετράπλευρου χόνδρου ή της οστεΐνης μοίρας του ρινοτικού διαφράγματος μπορεί

να πιέζει ή και να τραυματίζει κάποιο αγγείο με αποτέλεσμα υποτροπιάζουσες ρινορραγίες. Η χειρουργική διόρθωση τέτοιων ανατομικών κωλυμάτων αφαιρεί τμήματα του ρινοτικού διαφράγματος, που δημιουργούν τάση στον ρινοικό βλεννογόνο, ενώ η τοποθέτηση διαμπερών οχτοειδών ραφών στο ρινοικό διάφραγμα διασφαλίζει ακόμα περισσότερο την αιμόσταση¹¹.

Ο ενδοσκοπικός καυτηριασμός της μύτης είναι μια μέθοδος εύκολη, ακόμα και για χειρουργούς χωρίς ιδιαίτερη πείρα στην ενδοσκοπική χειρουργική της μύτης μια και δεν είναι ιδιαίτερα επεμβατική. Δίνει έτσι την ευκαιρία σε νέους Ωτορινολαρυγγολόγους να αναπτύξουν τις δεξιότητές τους στη χρήση εργαλείων στη μύτη παράλληλα με τη χρήση ενδοσκοπίου.

Η χρήση της μεθόδου έχει ένδειξη κυρίως σε αιμορραγίες οι οποίες προέρχονται από κλάδους της σφηνούπερνιας αρτηρίας τόσο στο οπίσθιο διάφραγμα, όσο και στο πλάγιο τοίχωμα της μύτης, όπως και σε αιμορραγίες από τις ρινικές κόγχες. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στον καυτηριασμό των πρόσθιων ηθμοειδικών αρτηριών αλλά αυτό προϋποθέτει την διενέργεια ηθμοειδεκτομής υπό γενική αναισθησία για την αποκάλυψη των ανωτέρω αγγείων^{6,11}.

Συμπερασματικά, η ενδοσκοπική της μύτης στην οπίσθια ρινορραγία αποτελεί ένα σημαντικό όπλο στα χέρια του Ωτορινολαρυγγολόγου, ο οποίος πρέπει να αντιμετωπίσει αυτή τη συχνή και μερικές φορές ιδιαίτερα επικίνδυνη επείγουσα κατάσταση. Η ενδοσκοπική της μύτης θα πρέπει να αποτελεί μέρος της αντιμετώπισης σε κάθε περίπτωση ρινορραγίας στην οποία δε βρέθηκε το σημείο της αιμορραγίας, όπως και στις υποτροπιάζουσες ρινορραγίες. Στις περισσότερες περιπτώσεις το σημείο αυτό μπορεί να αναγνωριστεί και να γίνει καυτηριασμός του ενδοσκοπικά. Η μέθοδος αυτή επιφέρει λιγότερο πόνο στον ασθενή σε σχέση με όλα τα είδη πωματισμού της μύτης, λιγότερες επιπλοκές, ενώ μειώνει σημαντικά την παραμονή των ασθενών στο Νοσοκομείο.

ABSTRACT

Konstantinidis I, Triaridis A, Triaridis S, Benis N, Karagiannidis K. Management of posterior epistaxis with nasal endoscopy and bipolar diathermy. Hell Iatr 2004, 70: 131 - 136.

Management of epistaxis is directly related to the site of the bleeding. The introduction of rigid

nasal endoscopes has refined the diagnostic and therapeutic capabilities in the treatment of epistaxis. Posterior epistaxis presents significant greater problems as bleeding is usually severe and treated with conventional packing can lead to increased morbidity and life-threatening complications. We present the results of a prospective study during a period of six months in which 13 patients who suffered posterior epistaxis were treated under local anaesthesia with bipolar cauterization under endoscopic control. Haemostasis was achieved in 10 patients (83.3%); the bleeding was not controlled in 2 patients who required posterior nasal packing. One patient rebled and had a second cauterization during his hospital stay. The method had an excellent patient tolerance and significantly reduced hospital stay and postoperative pain. We compared the hospital stay and the analgesia required, between this group of patients and a control group of patients treated for posterior epistaxis with conventional posterior nasal packing. The mean hospital stay was 2.6 days in the group of endoscopic catheterization and 4.2 days in the control group. The mean requirement for analgesia was 1.2 g paracetamole per day in the group of endoscopic cauterization and 2.5 g paracetamole per day in the control group. At follow up appointment one to two months later, only two patients reported further episode of epistaxis without need of specialist's care or admission. Endoscopic cauterization represents a relatively atraumatic, safe, rapid, and effective treatment. It helps in diagnosis of underlying nasal pathology, and affords an early screening method for more extensive surgery, as the potential severity of bleeding is obvious. Furthermore it is cost-efficient modality of treatment as it decreases significantly the hospital stay.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Τριαρίδης Στ, Τριαρίδης Αθ., Ξανθόπουλος Ι, Παπαδόπουλος Π, Καραγιαννίδης Κ, Πρεπόντης Χ. Ρινορραγίες σε άτομα τρίτης ηλικίας. Ιδιαιτερότητες, προδιαθεσικοί παράγοντες, αντιμετώπιση. *Ιπποκράτεια* 2001, 5, 3: 99-103.
2. Kaluskar SK. Endoscopic approach to posterior epistaxis. *Min Invas Ther & Allied Technol* 1996, 5: 75-7.
3. Frikart L, Agrifoglio A. Endoscopic treatment of posterior epistaxis. *Rhinology*, 1998, 36(2): 59-61.
4. Ahmed A, Woolford T.J. Endoscopic bipolar diathermy in the management of epistaxis: an effective and cost-efficient treatment. *Clin Otolaryngol* 2003, 28(3): 273.
5. Rasmussen JL, Buchwald C. Treatment of recurrent epistaxis with endoscopic electrocoagulation of the sphenopalatine artery. *Ugeskr Laeger*, 2001, 13, 163(33): 4404-6.
6. Sharp HR, Rowe-Jones JM, Biring GS, Mackay IS. Endoscopic ligation or diathermy of the sphenopalatine artery in persistent epistaxis. *J Laryngol Otol*, 1997, 111(10): 1047-50.
7. O'Flynn PE, Shadaba A. Management of posterior epistaxis by endoscopic clipping of the sphenopalatine artery. *Clin Otolaryngol* 2000, 25(5): 374-7.
8. Elwany S, Abdel-Fatah H. Endoscopic control of posterior epistaxis. *J Laryngol Otol*, 1996, 110(5): 432-4.
9. Srinivasan V, Sherman IW, O'Sullivan G. Surgical management of intractable epistaxis: audit of results. *J Laryngol Otol*, 2000, 114(9): 697-700.
10. Mc Garry GW. Nasal endoscopes in posterior epistaxis: a preliminary evaluation. *J Laryngol Otol*, 1991 Jun; 105: 428-31.
11. El-Silmy O. Endonasal endoscopy and posterior epistaxis. *Rhinology*, 1993; 31: 119-20.

Αλληλογραφία:

Ι. Κωνσταντινίδης
Ανατολικής Ρωμυλίας 55
567 28, Νεάπολη
Θεσσαλονίκη

Corresponding author:

Ι. Konstantinidis
55, Anat. Romilias str.
567 28 Neapoli
Thessaloniki, Greece

Χρόνιος πυρετός Q και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Ε.Β. Μάσσα, Μ. Τσαμπάζης, Δ. Αγαπάκης, Μωυσίδης

Α' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Περιγράφεται η σπάνια περίπτωση συνύπαρξης χρόνιου πυρετού Q και μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου. Πρόκειται για ασθενή με εμπύρετο μακράς διάρκειας από τριμήνου και παγκυτταροπενία που παραπέμφθηκε από επαρχιακό νοσοκομείο για περαιτέρω διερεύνηση. Από τον ενδελεχή κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε ότι έπασχε από λοίμωξη με χρόνια πυρετό Q. Η διάγνωση τέθηκε από τα αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων IgM, IgG έναντι της *Coxiella burnetii*. Ο α-

νοσοφθορισμός για πυρετό Q έδειξε φάση 1 (χρονιότητα). Η εφαρμογή της ενδεδειγμένης θεραπείας οδήγησε σε ύφεση της κλινικής σημειολογίας χωρίς όμως να αποκαταστήσει την αιματολογική εικόνα του ασθενούς. Διενεργήθηκε σε δεύτερο χρόνο, εκ νέου έλεγχος με με μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία και διαπιστώθηκε μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο.

Ελλην Ιατρ 2004, 70: 137 - 139.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο πυρετός Q είναι ζωνοστός και προκαλείται από το βακτήριο *Coxiella burnetii* της οικογένειας Rickettsiaceae. Πρόκειται για νόσο με ευρεία γεωγραφική κατανομή. Στη χώρα μας οι περισσότερες περιπτώσεις αναφέρονται στην Β. Ελλάδα.

Η μετάδοση της νόσου γίνεται με τις μολυσμένες εκκρίσεις του ζώου (βοοειδή και αιγοπρόβατα) και αναφέρεται ιδιαίτερη ανθεκτικότητα του μικροβίου στις περιβαλλοντικές συνθήκες. Ο χρόνος επώασης είναι τρεις εβδομάδες.

Η οξεία μορφή της νόσου είναι συνηθέστερη, αυτοϊώμενη, με μικρή θνησιμότητα και εισβάλλει με άτυπα συμπτώματα όπως πυρετό, ρίγος, μυαλγίες ενώ οι συστηματικές εκδηλώσεις αφορούν συχνότερα την προσβολή ήπατος και πνευμόνων. Αντίθετα η χρόνια μορφή έχει βαρύτερη πρόγνωση (65% θνησιμότητα), είναι σπανιότερη και διακρίνεται από την οξεία μορφή, με την αντίδραση σύνδεσης του συμπληρώματος¹⁻³. Η περίπτωση μας, αφορά χρόνια πυρετό Q με παγκυτταροπενία, στα πλαίσια συνύπαρξης με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS).

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας 55 ετών, κτηνοτρόφος (αιγοπρόβατα), με ελεύθερο ιστορικό, παραπέμφθηκε για διερεύνηση παγκυτταροπενίας και εμπυρέτου μακράς διάρκειας. Νοσηλεύτηκε αρχικά στην αιματολογική κλινική του Γ. Π. Ν. "Παπανικολάου" και μετά τον αποκλεισμό αιματολογικού νοσήματος (έγιναν 2 μυελογράμματα) διακομίστηκε στην παθολογική κλινική.

Ο ασθενής ανέφερε καταβολή δυνάμεων, μυαλγίες και αρθραλγίες, άφθονες δύσοσμες νυχτερινές επιδρομές από τριμήνου και πυρετικά κύματα έως 38° C κατά τις βραδινές ώρες (διαλείπων πυρετός).

Από την κλινική εξέταση δε διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα πλην της ταχυκαρδίας, (120 σφύξεις/λεπτό). Τα κύρια ευρήματα από τον εργαστηριακό έλεγχο ήταν: παγκυτταροπενία, υπεργαμμα-σφαιραιναμία, αύξηση της φερερίτινης και της CRP. Αναλυτικότερα: WBC 2500/μl, πολυμορφοπύρηνια 60%, λεμφοκύτταρα 28%, MCV 90, Hct 24%, Hb 7g/dl, PLT 50000/μl, TKE 80, SGOT 20, SGPT 20, φερερίτινη 1110, CRP 120, λευκώματα 8,8 (2, 8 λευκοματίνη/6 σφαιρίνες), ανοσολογικός έλεγχος αρνητικός, θυροεπιδικές ορμόνες φυσιολογικές, β2 μικροσφαιρίνη (-), Mantoux αντίδραση (-), αντιθυροειδικά αντισώματα (-), HIV(-), HCV(-), HBsAg(+), αντιθρομβίνη 88%, Πρωτεΐνη C 66%, PT 12/11, PTT 32/28, ΔΕΚ 1%, B12 199, φυλλικό 24.

Καθώς η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει και λοιμώδη νοσήματα διενεργήθηκαν ειδικότερες εξετάσεις με αρνητικά αποτελέσματα (Wright-Widal, έλεγχος για λειψομάνια, βρουκέλλα, πολλαπλές καλλιέργειες αίματος).

Από το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα αποκλείστηκε η ενδοκαρδίτιδα. Από τον απεικονιστικό έλεγχο (CT θώρακος, κοιλίας, scanning θυρεοειδούς) καθώς και από τον ενδοσκοπικό, δεν αναδείχτηκε παθολογική εξέργασία. Επίσης από τα δυο μυελογράμματα που διενεργήθηκαν πριν τη νοσηλεία του ασθενούς στην παθολογική κλινική, διαπιστώθηκε αρχικά μυελός με μέτρια κυτταροβρίθεια και σχετική αύξηση της αναλογίας της κοκκιάδους σειράς, ενώ και στο επαναληπτικό διαπιστώθηκαν ευρήματα, που ενίσχυαν την υπόνοια της λοίμωξης (με την ανεύρεση αυξημένης κυτταροβρίθειας και σχετικής αύξησης της κοκκιάδους σειράς και των πλασματοκυττάρων). Ίδια ευρήματα παρατηρήθηκαν και στο τρίτο μυελόγραμμα που διενεργήθηκε ένα μήνα αργότερα.

Η διάγνωση τέθηκε από τον ορολογικό έλεγχο. Η ανεύρεση υψηλού τίτλου IgG και IgM αντισωμάτων έναντι της *Coxiella burnetii* οδήγησαν στην διάγνωση χρόνιου πυρετού Q.

Ο ασθενής τέθηκε σε θεραπευτική αγωγή με δοξυκυκλίνη 500 x 4 (λόγω εμφάνισης εξανθήματος στη vibramycin) και ριφαμπικίνη 300 mg x 2 και παρουσίασε ύφεση του πυρετού, και τέθηκε σε παρακολούθηση στα εξωτερικά ιατρεία.

Επι τρεις μήνες παρέμεινε απύρετος, χωρίς όμως την αναμενόμενη αποκατάσταση της αιματολογικής εικόνας, γεγονός που οδήγησε στην εκ νέου διερεύνηση η οποία περιελάμβανε και τον αποκλεισμό αιματολογικού νοσήματος. Η οστεομυελική βιοψία ανέδειξε αυτή τη φορά μυελό των οστών με ικανοποιητική κυτταροβρίθεια και διατήρηση αρκετών λιποκυττάρων καθώς και ανάπτυξη όλων των αιμοποιητικών σειρών, με όλα τα στάδια ωρίμασης. Η κοκκιάδης σειρά ήταν σχετικά ελαττωμένη από την προηγούμενη βιοψία και υπήρχαν βλαστικές μορφές σε διάφορες θέσεις των μυελοχώρων. Η ερυθρά σειρά αναγνωριζόταν, ως και αρκετά μεγακαρυοκύτταρα. Υπήρχαν λίγες δυσπλαστικές μορφές. Παρατηρήθηκε επίσης εναπόθεση αιμοσιδηρίνης και λίγα διάσπαρτα πλασματοκύτταρα, ευρήματα συμβατά με MDS. Σύμφωνα με τη FAB κατάταξη ανήκε στα απαξινόμητα, και δεν κρίθηκε απαραίτητο να υποβληθεί σε κυτταρογενετικό έλεγχο.

Ο ασθενής έκτοτε βρίσκεται σε μακροχρόνια αγωγή για πυρετό Q και στην ενδεδειγμένη θεραπεία για το αιματολογικό νόσημα ενώ παρακολουθείται σε τακτά χρονικά διαστήματα. Ένα χρόνο από την έναρξη της θεραπείας δε διαπιστώθηκε καμία βελτίωση της αιματολογικής εικόνας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αρχική διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς στηρίχτηκε στο παρατεταμένο εμπύρετο, στο επιδημιολογικό ιστορικό και στην παγκυτταροπενία. Από το αρχικό μυελόγραμμα αποκλείστηκε η κακοήθεια του αίματος ενώ οι ενδείξεις που είχαμε οδηγούσαν σε λοιμώδες νόσημα από τον έλεγχο του οποίου αποκαλύφθηκε χρόνια λοίμωξη Q, χωρίς καμία από τις χαρακτηριστικές εκδηλώσεις της νόσου (ηπατίτιδα, πνευμονίτιδα, οπισθοβολβική, ενδοκαρδίτιδα)^{1,4-6}.

Η διάγνωση στηρίχτηκε στην ορολογική εξέταση με την ανίχνευση υψηλών αντισωμάτων και η

παγκυτταροπενία αποδόθηκε στη λοίμωξη αυτή (ως παροδική επίπτωση).

Η ενδεδειγμένη θεραπεία που αναφέρεται είναι ο συνδυασμός δοξυκυκλίνης και ριφαμπικίνης για τουλάχιστον δύο έτη στην οποία και υποβλήθηκε ο ασθενής^{7,8}. Κατά την παρακολούθηση αναζητούνται στοιχεία τυχόν αναζωπύρωσης της νόσου (χαρακτηριστικά ενδοκαρδίτιδας) και η πορεία του τίτλου των αντισωμάτων. Η θεραπεία οδήγησε στην ύφεση της κλινικής εικόνας, βελτίωση της λειτουργικότητας του ασθενή και στην υποχώρηση των παραμέτρων της λοίμωξης (T.K.E., CRP) όχι όμως και του τίτλου των αντισωμάτων, ενώ δεν αποκαταστάθηκε η αιματολογική εικόνα. Η αποκάλυψη του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου θέτει το ερώτημα των πιθανών αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών ή της απλής συνύπαρξης των δύο νοσημάτων.

Στον ασθενή μας εύκολα αποκλείστηκαν περιπτώσεις δευτεροπαθούς ανάπτυξης μυελοδυσπλασίας, αφού δεν υποβλήθηκε σε ειδική χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία, ούτε διαπιστώθηκε νεοπλασία ενώ η ακολουθούμενη φαρμακευτική αγωγή δεν έχει μέχρι σήμερα εμπλακεί σε ανάπτυξη MDS. Επίσης η ηλικία του ασθενούς συμβαδίζει με την αναφερόμενη βιβλιογραφικά (μέσος όρος 60 ετών) για ανάπτυξη πρωτοπαθούς συνδρόμου^{9,10}. Ακόμη, η διενέργεια των μυελογραμμάτων (αρχικού και τελικού) έγινε από το ίδιο κέντρο με υψηλή αξιοπιστία (Αιματολογική Κλινική).

Αξιοσημείωτη ήταν και η παρουσία υψηλών τίτλων αντισωμάτων κατά των αντιγόνων φάσεως I που είναι ενδεικτικά χρόνιας νόσου, σε όλο το διάστημα της παρακολούθησης. Σύμφωνα με όλα τα παραπάνω, η χρονική συσχέτιση εμφάνισης των δύο νοσημάτων μας δίνει την δυνατότητα να υποθέσουμε πιθανή εκλυτική επίδραση χρόνιου αντιγονικού ερεθισμού σε άτομο μάλλον γενετικά προδιαθετημένο για μυελοδυσπλασία.

Η έλλειψη σχετικής βιβλιογραφικής αναφοράς και η σπανιότητα της περίπτωσης μας οδήγησαν στην παρουσίαση της ως ενδιαφέρουσα περίπτωση.

ABSTRACT

Massa EV, Tsampazis M, Agapakis D, Moisidis A. Coexistence of chronic Q fever with myelodysplastic syndrome. Hell Jatr 2004, 70: 137- 139.

The rare case of chronic fever Q coexistence with myelodysplastic syndrome is described. It is

about a patient with long lasting fever and pancytopenia. Clinical and laboratory examination revealed chronic liver Q infection. Diagnosis was based on increasing levels of IgM, IgG antibodies against *Coxiella burnetti*. Immunofluorescence for fever Q showed phase 1 (chronic phase) reaction. The therapeutic regiment used in the treatment of fever Q led to remission of clinical symptoms. However, pancytopenia was not restored. A second bone marrow aspirate and biopsy gave findings consistent with myelodysplastic syndrome.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γιαμαρέλλου Ε. Λοιμώξεις και αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία. Αθήνα: Εκδόσεις Λίτσας, 1998: 947, 966-7.
2. Viral and rickettsial zoonoses, Branch Q fever <http://www.bt.cdc.gov/>
3. Maurin M, Rault D. Fever Q. Clin Microbiol Rev 1999, 12(4): 518-53.
4. Hofmann CGR, Heaton JW Jr. Q fever hepatitis. Clinical manifestation and pathological findings. Gastroenterology 1983, 83: 474.
5. Rault D, Etienne J, Massif P, et. al. Q fever endocarditis in the South of France. J Infect Dis 1987, 155: 570.

6. Vyilla C, Delafontin P. Unusual manifestation of Q fever disclosing hairy cell leukemia. Schweiz Med Wochenschr 1989, 11, 119(6): 187-91.
7. Raoult D, Marrie T. Q fever. Clin Infect Diseases 1995, 20: 489-95.
8. Rault D. Treatment of Q fever. Antimicrobial Agents Chemother 1993, 37: 1733-6.
9. BMT Σ, for myelodysplastic syndrome www.bentnews.org./newsletters/sept 1995/myelodysp.htm
10. Εσωτερική παθολογία - Harrison 14^η Έκδοση (Ελληνική). Αθήνα: Παρισιάνος, 1998: 841-3.

Αλληλογραφία:

Ε.Β. Μάσσα
Α' Παθολογική Κλινική
Νοσοκομείο "Γ. Παπανικολάου"
Εξοχή Θεσσαλονίκης

Corresponding author:

A. Massa
A Medical Department
"G. Papanikolaou" Hospital
Exohi Thessaloniki
Greece

Ιστορικοί προβληματισμοί για την ιατρική ορολογία στην Ελληνική γλώσσα

Αθανάσιος Καράβατος

Α΄ Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Η μέριμνα για την ιατρική ορολογία στο νεοσύστατο ελληνικό κράτος εκφράστηκε από την αρχή. Απασχόλησε τους ιατρούς της *Εν Αθήναις Ιατρικής Εταιρείας*, που είχε συγκροτηθεί τον Οκτώβριο του 1835, όταν άρχισαν να συζητούν για την έκδοση του πρώτου ελληνικού ιατρικού περιοδικού, αποσκοπώντας στη μετάδοση των ιατρικών γνώσεων μεταξύ των ιατρών της Ελλάδας. Στο πρώτο τεύχος του *Ασκληπιού*, όπως ονομάστηκε το περιοδικό, που κυκλοφόρησε την 1^η Αυγούστου 1836, διαβάζουμε: «εκτός των πρωτοτύπων διατριβών θέλουν καταχωρείσθαι (...) και πολλά των αξιολογωτέρων παρατηρήσεων και ανακαλύψεων των ευρισκομένων εις ξένας ιατρικές εφημερίδας». Προέκυπτε, φυσικά, το θέμα της γλώσσας όπου έπρεπε να γίνονται οι δημοσιεύσεις. Ο Πρόεδρος της *Εταιρείας* αρχίατρος Ρέζερ προτιμούσε τα λατινικά, «όπως καταστή εύκολος η μετά των ιατρών της Ευρώπης πνευματική επικοινωνία». Τελικώς επεκράτησε η άποψη του μετέπειτα καθηγητή της Ανατομικής Δημητρίου Μαυροκορδάτου που υποστήριξε «την εις την πάτριον γλώσσαν συγγραφήν, ίνα ούτω διαπλαστή και ελληνική ιατρική γλώσσα»¹.

Η προτροπή αυτή του Μαυροκορδάτου αντανακλούσε ένα σημαντικό γνώρισμα του ελληνικού 19ου αιώνα, τη λεξιθηρία και λεξιπλασία που συμπορεύτηκαν, από το 1830 και ύστερα, με την συγκρότηση του νέου ελληνικού κράτους. Μεγάλος αριθμός λέξεων κατασκευάστηκαν για τις ανάγκες της επιστήμης², όπως δείχνει η αναδίφηση των 60000 λημμάτων της *Συναγωγής νέων λέξεων υπό των λογίων πλασθεισών* του Στέφανου Α. Κουμανούδη που εκδόθηκε από τον γιο του το 1900. Στο προσχέδιο του προλόγου του, που δεν ολοκλη-

ρωσε λόγω του θανάτου του, σημειώνει ότι «οι δυτικοί λαοί είχαν προλάβει πλάσαι ελληνικά τα πολλά των νέων ονομάτων, οίον τριγωνομετρίαν, νοσολογίαν, γεωλογίαν, παλαιοντολογίαν και τόσα άλλα», κι αυτό διευκόλυνε τους Έλληνες, πλην όμως «συχνάκις ήσαν (...) κακώς εσχηματισμένα ή τραγελαφικά τα τοιαύτα της Εσπερίας νεοπλάσματα»³.

Ταυτόχρονα, οι ελληνολάτρες της Εσπερίας, ήδη από το πρώτο μισό του 19^{ου} αιώνα, προέτρεπαν με ρομαντισμό: «Από εκεί (από την Ελλάδα) πρέπει να αντλήσουμε όλες τις γνώσεις εάν θέλουμε να φθάσουμε στις πηγές τους. Ευγλωττία, ποιήση, ιστορία, φιλοσοφία, ιατρική, όλες αυτές οι επιστήμες, όλες αυτές οι τέχνες δημιουργήθηκαν στην Ελλάδα και, οι περισσότερες, εκεί τελειοποιήθηκαν. Εκεί πρέπει να πάμε να τις ψάξουμε», τόνιζε ο ελληνιστής Joseph Planche στην κατακλείδα του προλόγου του, στο μεγάλο *Ελληνο-Γαλλικό Λεξικό* του (1824)⁴.

Είναι προφανές ότι οι Έλληνες επιστήμονες της εποχής εκείνης, που είναι αναγκασμένοι να κατασκευάζουν νέες λέξεις, άρχισαν να βλέπουν ταυτόχρονα και τα προβλήματα στην ιατρική ορολογία που προέκυπταν από την άστοχη χρήση των ελληνικών στην οποία υπέπιπταν οι Ευρωπαίοι ιατροί. Ιδού πως εκτίθεται το πρόβλημα σε τεύχος του 1855 της *Ιατρικής Μέλισσας* που εξέδιδε ο Αναστάσιος Γούδας, ο πρώτος διδάκτωρ ιατρικής του Οθωνικού Πανεπιστημίου. Κάτω από τον τίτλο «Περί της ιατρικής ονοματολογίας του κυρίου Πιορρή (Piorry)» ο αναγνώστης πληροφορείται ότι, στο πλαίσιο της ριζικής τροποποίησης της ιατρικής ορολογίας που προτείνει ο Γάλλος ιατρός,

έπρεπε όχι μόνο «εκάστη λέξις να σημαίνη το είδος της νόσου και το πάσχον όργανον», έπρεπε ακόμα και «πάσαι αι λέξεις αυται να έχωσι καταγωγήν ή, τουλάχιστον, μορφήν ελληνικήν». Το δεύτερο αυτό σκέλος της πρότασης θα δεχτεί τις ιδιαίτερα κριτικές βολές του Γούδα: «ημείς τουλάχιστον οι Έλληνες ηθέλομεν αναγνωρίσει μεγίστην χάριν εις τον ένδοξον της Γαλλίας Καθηγητήν, αλλ' ο κύριος Πιορρή έβαλεν εις το χωνευτήριον όλας τας ιατρικάς λέξεις: ουδένα δ' έπειτα κανόνα, ή τουλάχιστον ουδεμίαν αναλογίαν περί την έκθεσιν ή περί την δημιουργίαν της ονοματολογίας αυτού τηρήσας, έπλασε λέξεις υποτιθεμένας ελληνικάς, τας οποίας όμως ολιγώτερον πάντων των άλλων εννοούσιν οι Έλληνες»⁵. Με άλλη αφορμή, ο Γούδας θα παρακαλέσει «θερμώς τους σοφούς της Ευρώπης ή να μην κινώσι την κόνιν των νεκρών ημών προγόνων, ή να κινώσιν αυτήν τουλάχιστον μετά του σεβασμού εκείνου τον οποίον οφείλει τις εις τους νεκρούς»⁶.

Ανάλογος προβληματισμός παρουσιάστηκε και στα τέλη του 19^{ου} αιώνα, από τις στήλες του περιοδικού *Ιατρική Πρόοδος*, που εξέδιδε ο Ι. Φουστάνος, στην Ερμούπολη. Το τεύχος του Μαΐου 1899 πληροφορούσε τους Έλληνες γιατρούς για ένα άρθρο του Αμερικανού καθηγητή Achilles Rose –γνώστη της ελληνικής και γνωστού «δια τα ένθερμα φιλελληνικά αυτού αισθήματα»– που είχε δημοσιευτεί στο *New York Medical Journal* τον ίδιο μήνα, όπου καταδικαζόταν η κακή χρήση της ελληνικής γλώσσας στην ιατρική ορολογία. Εις επίρρωσιν των λεγομένων του επικαλούνταν και τον Γάλλο A. Corlieu, ο οποίος, αρθρογραφώντας στο περιοδικό *La France Medicale* (τχ. 10, 1899), κάκιζε «την γιγνομένην εν Ευρώπη κατάχρησιν περί την βάρβαρον και λελανθασμένην ελληνικήν ονοματοθεσίαν»⁷.

Το θέμα ανακινήθηκε και πάλι το 1902, μέσω της περιληπτικής δημοσιεύσεως μιας διάλεξης του Rose «ενώπιον της εν Βαλτιμόρη Λέσχης των Συγγραφέων και Δημοσιογράφων» σχετικά με τη χρήση της ελληνικής στην ιατρική όπου αναφέρει ότι «όλοι οι λεξικογράφοι, οι εκτός της Ελλάδος, φαίνονται αγνοούντες την ζώσαν ελληνικήν, οι δε έλληνες ιατροί αποκλείουν αυτήν από την φιλολογίαν, ή, το χειρότερον, εισάγουν λέξεις, τας οποίας σημειώνουν ως «νεοελληνικάς», αι οποιαί όμως δεν είναι καθόλου ελληνικάί (...). Η επιστήμη απαιτεί όπως η ονοματολογία ήνε ορθή και επιστημονική και τούτο δύναται να γείνη όταν αι νέαι έννοιαι ονομασθώσι δι' ελληνικών ονομάτων, κανείς

δε νέος σχηματισμός ελληνικής λέξεως δεν δύναται να θεωρηθεί ορθός άνευ της επιδοκιμασίας και των Ελλήνων συναδέλφων μας»⁸.

Η τελευταία παρατήρηση φέρνει στο νου την περίπτωση του όρου απώλεια της εκφοράς προφορικού λόγου *αφασία* που έχει ενδιαφέρον να δούμε από πιο κοντά. Ο Paul Broca είχε ονομάσει *αφημία* την απώλεια της εκφοράς του προφορικού λόγου, που σχετίζεται με βλάβη της 3^{ης} μετωπιαίας έλικας (αριστερά στους δεξιόχειρες) που είχε μελετήσει το 1861-1865. Τελικώς, επεκράτησε ο όρος *αφασία* που υιοθέτησε το 1864 ο Trousseau⁹. Όπως ο ίδιος λέει, ήταν πρόταση του «κυρίου Χρυσάφη, ενός λίαν διακεκριμένου Έλληνα σπουδαστή», που αποδεχόταν μεν τον παλαιότερο όρο «αλαλία» του Loidat, πλην όμως έβρισκε τον όρο *αφασία* καλύτερο η επιλογή αυτή είχε τύχει και της υποστήριξης του «κ. Littre και του Dr Briau, έτσι ώστε οι τρεις τους συνέβαλαν στην απόρριψη του όρου *αφημία*»¹⁰. Τη «λεπτομέρεια» αυτή δεν θα παραλείψει να αναφέρει, το 1880, ο υφηγητής του Πανεπιστημίου Αθηνών Λαμπαδάριος: «Εδόθη δε αυτό η λέξις υπό του εκ Κερκύρας Έλληνος συσπουδαστού και φίλου ημών Κ. Χρυσάφη, όστις διηγήθη ημίν το γεγονός, ότι ο Trousseau γνωρίζων αυτόν ως Έλληνα ηρώτησέ ποτε πως ηδύνατο να ονομάση την νόσον»¹¹. Ας σημειωθεί ότι η λέξη *αφασία* προέρχεται από το ομηρικό λεξιλόγιο. *Αμφασίη* ήταν η δυσκολία να μιλήσει κανείς υπό την επίρρεια μιας μεγάλης συγκίνησης (*Ιλιάδα* - Ρ, 694-695 και *Οδύσσεια* - Δ, 700-705). Ο Broca υπερασπίστηκε την επιλογή του αναφερόμενος στην ερμηνεία αυτή¹².

Στις απόψεις του Rose θα επανέλθει το 1908 η *Ιατρική Πρόοδος*, δημοσιεύοντας την ακόλουθη έκκλησή του προς τους πρυτάνεις των γερμανικών πανεπιστημίων: «Καθ' όσον η εισαγωγή (εκ των κλασικών γλωσσών) νέων εννοιών ηύξανε, περισσότεραι ανωμαλίας εισήλανον ταυτοχρόνως εις την ονοματολογίαν ημών». Γι' αυτό δημιουργήθηκαν περιττές λέξεις και αθετήθηκαν οι νόμοι της αναλογίας και της ορθογραφίας από ανθρώπους που «δεν ωμίλουν, δεν ομιλούσιν ελληνικά (...) και δεν συνεβουλεύοντο συγχρόνους Έλληνας ιατρούς». Γι' αυτό πρέπει, στο εξής, να εισάγονται νέοι ελληνικοί όροι μόνον «αφού εγκριθώσιν ή γείνωσι παραδεκτοί υπό πολλών ειδημόνων Ελλήνων (...). Υπέρ της ιδέας ταύτης ειργάσθησαν αδιαπαύστως από του 1894 (...) και εδημοσίευσαν εν τω *Medical Brief* την αρχήν ελληνικού ιατρικού λεξικού (...) η δε *Ιατρική Εταιρεία των Αθηνών* (...)

εν τη αξιομνημονεύτω συνεδρία της 14 Απριλίου 1907, υπό την προεδρίαν του καθηγητού Γερουλάνου έλαβε το πράγμα υπό σκέψιν». Με βάση τη διαπίστωση ότι «κατά τους τελευταίους καιρούς οι εξ Εσπερίας ιατροί εισήγαγον (...) νέους όρους, όπως κατονομάσσωσι νέας εννοίας, τας οποίας συνεπήγαγον νέα ανακαλύψεις και εφευρέσεις» και την παραδοχή ότι «το μείζον μέρος των όρων τούτων παρελήφθη εκ της ελληνικής, αλλ' οι πλείστοι τούτων εισί πλημμελώς εσχηματισμένοι και κακώς καθωρισμένοι». Η Εταιρεία αποδέχθηκε την πρόταση του ιατρού Καλλιβωκά και διόρισε επιτροπή «αποτελουμένη εκ 34 μελών: Γ. Μαγγίνα πρόεδρου, Α. Rose εκ Ν. Υόρκης, Γαβριηλίδου εκ Κωνσταντινουπόλεως, ... (έπονται 34 άλλα ονόματα)» για να βοηθήσει στο «έργον της μεταρρυθμίσεως της ιατρικής ονοματολογίας»¹³.

Το πρόβλημα δεν ήταν απλό. Σε επόμενο τεύχος, διαπιστωνόταν ότι ορισμένοι Έλληνες γιατροί «ενώ γράφουσι εις την ελληνικήν γλώσσαν και έδει να μεταχειρίζονται ελληνικούς όρους και μόνον εν παρενθέσει να σημειώσι την αντίστοιχον ονομασίαν εις την Λατινικήν ή άλλην γλώσσαν (και τούτο μόνον οσάκις ο όρος ή είνε όλως νέος ή αμφισβητούμενος έτι), τουναντίον ποιούνται χρήσιν αποκλειστικήν εν τω ελληνικώ κειμένω αυτών των ξενογλώσσων όρων και ονομασιών».¹⁴ Οι διαστάσεις του προβλήματος αντί να περιοριστούν φαίνεται πως μεγεθύνθηκαν. Τούτο προκύπτει από τέσσερα εκτενή άρθρα του Ι. Φουστάνου, όπου με αρχαιογνωσία και επιχειρηματολογία, που απέσπασε τα συγχαρητήρια του Μιστριώτη και Χατζιδάκη, διαπιστώνεται ότι δεν υπάρχει δόκιμη ελληνική ορολογία, καθώς και οι Έλληνες χρησιμοποιούν τους «ακαταλλήλους» και «ημαρτημένους» ελληνογενείς όρους των ξένων, οι οποίοι «κατασπιλούσι και διαφθείρουσι την πάγκαλον ημών γλώσσαν» για παράδειγμα, λένε φυματίωσις αντί του ορθού φυματίαισις, αιμόπτυσις αντί του ορθού αιμοπτυσία κτλ.¹⁵.

Υπήρξαν επίσης αντιρρήσεις για την απόδοση ξένων όρων με απλή φωνητική μεταφορά τους στα ελληνικά. Για παράδειγμα, ο ιατρός Φ. Ανδρεουδέλης που παρατηρούσε σχετικά με τον όρο *αταβισμός*: «την οθνεϊαν ταύτην λέξιν προσαίρωσ τουλάχιστον να αντικαταστήσωμεν δια της «προγονισμού», μιμήσεως των προγόνων. Αύτη δε ουδέν άλλον εστί ει μη κληρονομική των σωματικών και ψυχικών ιδιοτήτων των προγόνων». Ο επιστολογράφος θεωρούσε μάλιστα ότι η πρότασή του εντάσσεται στην «από τινος αρξαμένην πρόοδον

της Ελληνικής ιατρικής, η οποία εχώρησε και μέχρι του γραμματικού αυτής μέρους»¹⁶.

Κάποιοι σύγχρονος απόηχος όλων αυτών, είναι το ερώτημα που απασχόλησε, τρεις επιστολογράφους στο περιοδικό *Nature*, σχετικά με την προφορά του όρου *apoptosis*: *apoptosis* ή *apo'tosis*, όπως συνήθως προφέρουν οι φοιτητές^{17,18}. Να προσθέσω ότι ο όρος για τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (την «αυτοκτονία» κατεστραμμένων, μολυσμένων και γερασμένων κυττάρων) πλάστηκε το 1951 από τον Α. Glucksmann, στο άρθρο του «Cell Death in Normal Vertebrate Ontogeny» (*Biological Review* 1951, 26, 59-86)¹⁹.

Karavatos A. Historical reflections on the medical terminology in the Greek language. *Hell Iatr* 2004, 70: 140-143.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Ανδριανάκος Τρ*. Η ιατρική εν τη νεωτέρα Ελλάδι. Γενική επισκόπισις 1900-1930. *Ελλην Ιατρ* 1930, 4 (2): 113-69.
2. *Καράβατος Α*. «Η των ονομάτων επίσκεψις». Η εισαγωγή των όρων νεύρωση και ψύχωση στην Ελλάδα. *Ψυχιατρική* 1992, 3: 125-36.
3. *Κουμανούδης Στ*. Συναγωγή νέων λέξεων υπό των λογίων πλασθεισών. Από της Αλώσεως μέχρι των καθ' ημάς χρόνων. Εν Αθήναις. Τύποις Π. Δ. Σακελλαρίου 1900 (φωτομηχανική επανέκδοση, Ερμής 1980).
4. *Dictionnaire Grec-Francais*. Composé sur l' ouvrage intitulé Thesaurus Linguae Graecae de Henri Etienne. Par Jos. Planche, prof. de rhétorique au College Royal de Bourbon. 3eme Edition. Paris, Chez le Normant Père, Libraire 1824.
5. *Γούδα Α*. Περί της ιατρικής ονοματολογίας του κυρίου Πιορρή (Piorry). *Ιατρική Μέλισσα*, 1855, 2 (IB): 653-61.
6. *Γούδα Α*. Περί της αρχαίας ιατρικής ονοματολογίας. *Ιατρική Μέλισσα*, 1855, 3(E): 237-8.
7. *Ιατρική Πρόοδος*, 1899, Δ', 5, ΙΗ-ΙΘ.
8. *Στο ίδιο*, 1902, Ζ', 17, ΝΗ.
9. *Messerli P*. Une approche historique de l' aphasie, στο Eustache F, Lechevalier B, Ed. Langage et aphasie. Seminaire J-L Signoret, De Boeck Université, Bru-xelles 1989, 13-39.
10. *Trousseau A*. De l' aphasie, maladie décrite récemment sous le nom impropre d' aphemie. *Gazette des Hopitaux de Paris* 1864, 37, 13-14, 25-26, 37-39, 49-50.
11. *Λαμπαδάριος ΝΕ*. Περί εντοπισμού επί εγκεφαλικών νοσημάτων, ιδίως των κατά τα ημισφαίρια. *Γαληνός* 1880, Γ', 337, 356, 385, 401.
12. *Ryalls J*. Where does the term "aphasia" come from? *Brain and Language* 1984, 21: 358-63.
13. *Η ιατρική ονοματολογία και η ελληνική γλώσσα*. *Ιατρική Πρόοδος*, 1908, ΙΓ', 7-8, ΙΓ-ΙΕ.

14. Στο ίδιο, 1903, Η', 21, ΞΖ.
15. Στο ίδιο, 1909, ΙΔ', 11-12, ΚΕ-ΚΖ και στα τχ 15-16 (ΛΓ-ΛΣΤ), 17-18 (ΛΖ-ΛΘ), 19-20 (ΜΑ-ΜΓ).
16. Αρχεία Ιατρικής 1905, Α', 11-12, 288.
17. Funder J. Apoptosis: two "p" or not "p", Nature 1994, 371, 98.
18. Norby S, Busser JC. Opting for silence, Nature 1994, 372: 312.
18. Γ. Βαρθολομάτος. Αναφέρεται στο Μ. Ανδρίκουλας, Απόπτωση. Ο κυτταρικός θάνατος προϋπόθεση για τη ζωή. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2001, 18(5): 496-513.

Αλληλογραφία:

Α. Καράβατος
Κ. Παλαμά 21
551 33 Καλαμαριά
Θεσσαλονίκη

Correspondint author:

A. Karavatos
21, K. Palama Str.
551 33 Kalamaria
Thessaloniki, Greece