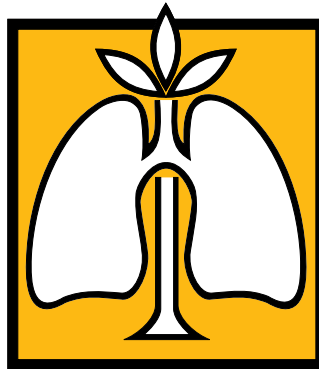


16η ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΑ



ΤΟΜΟΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ
ΚΩΣΤΑΣ Ν. ΠΡΙΦΤΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2007

16η ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ

**ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ**

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΑ

ΤΟΜΟΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ
ΚΩΣΤΑΣ Ν. ΠΡΙΦΤΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2007

16η ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ

ΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ
Αλλεργιολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Παίδων Πεντέλης

ΣΥΝΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ
Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία

ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ
European Respiratory Society

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος: **Α. Κουμπουρλής**

Μέλη: **Μ. Ανθρακόπουλος**
Π. Γιάλλουρος
Μ. Εμποριάδου
Α. Καδίτης
Χ. Κατσαρδής
Ε. Μαντζουράνη
Π. Παναγιωτοπούλου-Γαρταγάνη
Ν. Παπαδόπουλος
Σ. Πίπης
Κ. Πρίφτης
Φ. Σαξώνη-Παπαγεωργίου
Ι. Τσανάκας
Θ. Τσιλιγιάννης

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος: **Κ. Πρίφτης**

Μέλη: **Α. Μαρινάρου**
Δ. Μερμίρη
Μ. Παπαδόπουλος
Α. Παπαδοπούλου
Μ. Τσαρτσάλη
Γ. Χατζηγεωργίου

Δ.Σ. ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΠΑΙΔΟΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Πρόεδρος: **Ι. Τσανάκας**

Αντιπρόεδρος: **Μ. Ανθρακόπουλος**

Γ. Γραμματέας: **Α. Λαγγούσης**

Ταμίας: **Π. Δουρίδας**

Έφορος: **Κ. Πρίφτης**

ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ

M. Ανθρακόπουλος

Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής Πνευμονολογίας, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Πάτρας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πάτρας

Γ. Αντωνογιώργος

Επιστημονικός Συνεργάτης, Τμήμα Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

I. Balfour-Lynn

Consultant Paediatric Respiratory Medicine, Royal Brompton Hospital, London, UK

D. de Benedictis

Department of Paediatrics, Salesi Children's Hospital, Ancona, Italy

F. M. de Benedictis

Professor of Paediatrics, Department of Paediatrics, Salesi Children's Hospital, Ancona, Italy

Π. Γιάλλουρος

Επιμελητής, Παιδοπνευμονολογική Μονάδα, Νοσοκομείο Μακάριος III, Λευκωσία

A. Custovic

Professor of Allergy, North West Lung Centre, Wythenshawe Hospital, University of Manchester, Manchester, UK

Π. Δουκάκης

Ειδικευόμενος παιδίατρος, Β΄ Παιδιατρικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Παιδων Πεντέλης

M. Garpa

Professor Paediatric Pulmonologie und Neonatologie, Kinderklinik, Medizinische Hochschule Hannover, Germany

A. Καδίτης

Λέκτορας, Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

E. Κατσιπή

Ειδικευόμενη παιδίατρος, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων "Η Αγία Σοφία"

A. Κουμπουρλής

Professor of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine, Chief, Division Pulmonary Medicine, Schneider Children's Hospital, New York, USA

Δ. Κουνάδη

Επισκέπτρια υγείας, Γενικό Νοσοκομείο Παιδων Πεντέλης

M. Κωσταντινίδου

Διαιτολόγος - διατροφολόγος, Γενικό Νοσοκομείο Παιδων Πεντέλης

E. Μαντζουράνη

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

P. Minic

Associated Professor in Pediatrics, School of Medicine, University of Belgrade, Head, Department of Pulmonology, Mother and Child Health Institute, Beograd, Serbia

Π. Νικολαΐδου-Καρπαθίου

Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Διευθύντρια Γ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών,
Πανεπιστημιακό Γενικό Αττικό Νοσοκομείο

Ν. Νικολάου

Fellow in Paediatric Respiratory Medicine and Allergy, North West Lung Centre,
Wythenshawe Hospital, University of Manchester, Manchester, UK

Δ. Παναγιωτάκος

Λέκτορας Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Διαιτολογίας-Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Α. Παπαδημητρίου

Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Γ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Πανεπιστημιακό Γενικό Αττικό Παιδιατρικό Νοσοκομείο

Μ. Παπαδόπουλος

Επιμελητής, Αλλεργιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Παιδων Πεντέλης

A. Pedini

Department of Paediatrics, Salesi Children's Hospital, Ancona, Italy

Ν. Πρίφτη

Γυμνάστρια, Επιστημονική συνεργάτης, Αλλεργιολογικό Τμήμα,
Γενικό Νοσοκομείο Παιδων Πεντέλης

Κ. Πρίφτης

Αναπληρωτής Διευθυντής, Αλλεργιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Παιδων Πεντέλης

A. Simpson

North West Lung Centre, Wythenshawe Hospital, University of Manchester,
Manchester, UK

A. Sovtić

Department of Pulmonology, Mother and Child Health Institute, Belgrade, Serbia

Π. Ταπραντζή-Ποταμιάνου

Αναπληρώτρια Διευθύντρια, Β΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο Παιδων "Π & Α Κυριακού"

Μ. Τρίγκα

Επιμελήτρια, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Πάτρας,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πάτρας

Κ. Τσίγκος

Ενδοκρινολόγος, Μονάδα Ενδοκρινολογίας Ευγενιδείου Θεραπευτηρίου Πανεπιστημίου Αθηνών,
Πρόεδρος Ευρωπαϊκής Ομάδας Δράσης για την αντιμετώπιση της Παχυσαρκίας
(European Association for the Study of Obesity, EASO)

Α. Τσούτσου

Επιμελήτρια, Παιδιατρική Κλινική, Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά

Μ. Χαρίση

Επιμελήτρια, Γενικό Νοσοκομείο Φιλιατών, Επιστημονική συνεργάτης Αλλεργιολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Παιδων Πεντέλης

Δ. Χατζής

Παιδίατρος, Αλλεργιολόγος, Assistant Professor, Columbia University, New York, USA,
Συνεργάτης Α Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	7
Η διαδικασία της ευαισθητοποίησης	9
Δ. Χατζής	
Από την ευαισθητοποίηση στο σύμπτωμα	17
Μ. Τρίγκα, Μ. Ανθρακόπουλος, Ε. Μαντζουράνη	
Εκδήλωση αλλεργικής νόσου σε παιδιά που διαμένουν σε αστικό και αγροτικό περιβάλλον	25
Ν. Νικολάου, Κ. Πρίφτης	
Genetic and environmental influences on childhood asthma	33
A. Simpson, A. Custovic	
Παχυσαρκία και Φλεγμονή	36
Κ. Τσίγκος	
Παχυσαρκία, πνευμονική λειτουργία και βρογχική υπεραπαντητικότητα	45
Α.Κ. Κουμπουρλής	
Παιδικό άσθμα και παχυσαρκία: Επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα	52
Μ.Β. Ανθρακόπουλος, Α. Παπαδημητρίου	
Σκοπός, μέθοδος και χαρακτηριστικά επιδημιολογικής έρευνας για τη φυσική δραστηριότητα, διατροφή, και αλλεργία σε παιδιά της Αθήνας (Physical Activity Nutrition and Allergy in Children Examined in Athens – PANACEA study)	61
Ομάδα σχεδιασμού: Κ. Πρίφτης, Δ. Παναγιωτάκος, Μ. Ανθρακόπουλος, Α. Παπαδημητρίου, Α. Τσούτσου, Π. Νικολαΐδου-Καρπαθίου	
Ερευνητές πεδίου: Μ. Παπαδόπουλος, Μ. Χαρίση, Μ. Κωσταντινίδου, Α. Τσούτσου, Ν. Πρίφτη, Δ. Κουνάδη	
Ανάλυση δεδομένων: Δ. Παναγιωτάκος, Γ. Αντωνογιώργος	
Διαγνωστική προσέγγιση του χρόνιου βήχα	70
Π. Ταπραντζή-Ποταμιάνου	
Έλεγχος επίμονης πυκνωτικής βλάβης: βρογχοσκόπηση και υπολογιστική τομογραφία	77
Μ. Παπαδόπουλος, Κ. Πρίφτης	
Algorithm for the management of pleural infection in children: unsolved problems	88
I. Balfour-Lynn	

Προτιμότερη η μεταβαλλόμενη δόση του συνδυασμού εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και β ₂ -αγωνιστών μακράς δράσης στο άσθμα	90
<i>A. Καδίτης</i>	
Προτιμότερη η σταθερή δόση του συνδυασμού εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και β ₂ -αγωνιστών μακράς δράσης στο άσθμα	99
<i>Π. Γιάλλουρος</i>	
Early pulmonary changes in Cystic Fibrosis.....	105
<i>M. Gappa</i>	
Complicated pneumonia in childhood	110
<i>A. Pedini, D. de Benedictis, F. Maria de Benedictis</i>	
Bronchial biopsy – when to consider it	117
<i>I. Balfour-Lynn</i>	
Συζήτηση Περιστατικών (Grand Round Discussion).....	119
Περίληψεις Αναρτημένων Ανακοινώσεων (Poster)	125

Πρόλογος

Με χαρά ολοκληρώθηκε η προετοιμασία των Πρακτικών της 16ης Διημερίδας Παιδιατρικών Αναπνευστικών Παθήσεων και απομένει η εκτύπωση. Προηγήθηκε μακρά διαδικασία για την επιτυχή ολοκλήρωση της οποίας χρειάστηκε να συντονίσουν την προσπάθειά τους πολλοί.

Πρώτη, βασική και αναγκαία προϋπόθεση είναι η συγγραφή των κειμένων που ως προσπάθεια είναι πάντοτε επίπονη. Οι συγγραφείς συνθέτουν και στη συνέχεια καταθέτουν το προϊόν μιας μακρόχρονης και συστηματικής δουλειάς. Γράφουν το θέμα τους, αλλά στην πραγματικότητα δίνουν υπόσταση σε αυτό που έφτιαχναν από καιρό. Δεν είναι εύκολο να γράφει κανείς. Για να το κάνει, έχει δουλέψει από πριν. Ο συγγραφέας ενός κειμένου, πολύ περισσότερο ενός επιστημονικού κειμένου, προσπαθεί να τιθασεύσει και να χειρισθεί με ακρίβεια το λόγο για να εκφράσει μέσα από αυτόν ότι «προσέλαβε». Ωστόσο, ποτέ δε δίνει μόνον ότι πήρε, αλλά δίνει ένα επεξεργασμένο προϊόν. Πρόκειται για τα νοήματα όσων πήρε, αφού πρώτα τα «ομογενοποίησε» και μετά τα σύνθεσε. Χρειάστηκε επιπλέον η δική του συμβολή για να τα μορφοποιήσει και τα κάνει εύληπτα. Τέλος, παραδίδει το κείμενο για να ενταχθεί μαζί με τα άλλα και να αποτελέσει μέρος της συλλογικότερης προσπάθειας. Ακολουθεί η πιο «τεχνική» δουλειά του συντονισμού των κειμένων σε κοινή μορφή μέχρι που να φτάσει να προσφερθεί στον αναγνώστη ως τυπωμένη σελίδα.

Το κεντρικό θέμα αυτής της Διημερίδας επελέγη να είναι «η αναπνευστική αλλεργία». Καταβλήθηκε προσπάθεια να καλυφθεί θεματολογικά και η αρχική διαδικασία της ευαισθητοποίησης με σύγχρονη βασική επιστημονική γνώση και η αναλυτικότερη παρουσίαση του ρόλου του περιβαλλοντικού παράγοντα που οδηγεί στην εκδήλωση των συμπτωμάτων της αλλεργικής νόσου.

Ακολουθεί μια ομάδα κειμένων που εξετάζουν το πολύ σύγχρονο και ενδιαφέρον θέμα του ρόλου της παχυσαρκίας στην ανάπτυξη του παιδικού άσθματος. Τέλος, υπάρχουν και πρακτικότερα θέματα που καλύπτουν τον καθημερινό προβληματισμό του παιδίατρου γύρω από τα νοσήματα του αναπνευστικού.

Καταβλήθηκε κάθε προσπάθεια για να τηρηθεί η παράδοση ώστε να είναι και αυτή μια ακόμα Διημερίδα υψηλού επιστημονικού επιπέδου. Προσκλήθηκαν πολλοί γνωστοί ξένοι όπως και Έλληνες ομιλητές προκειμένου να εξασφαλιστεί η ποιότητα των παρουσιάσεων. Τους ευχαριστούμε όλους αφού είχαν την καλοσύνη όχι μόνο να δεχθούν να λάβουν μέρος στην Εκδήλωση, αλλά να γράψουν την ομιλία τους και να παραδώσουν το κείμενο έγκαιρα, ώστε να μπορεί ο τόμος των Πρακτικών να διατίθεται στη διάρκεια του Συνεδρίου.

Συνδιοργανώνεται και φέτος με την Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία και παραμένει σταθερά υπό την αιγίδα της European Respiratory Society (ERS), γεγονός που μας περιποιεί τιμή, αλλά και μας δεσμεύει.

Ο νεοτερισμός που εισάγεται αυτή τη χρονιά είναι η δυνατότητα παρουσίασης αναρτημένων ανακοινώσεων (posters). Υπάρχει έτσι η δυνατότητα να παρουσιάσουν τα διάφορα Κέντρα την επιστημονική εμπειρία τους και τον κλινικό προβληματισμό τους.

Εκ μέρους της Οργανωτικής Επιτροπής θα ήθελα να εκφράσω ειλικρινείς ευχαριστίες προς τα μέλη της Επιστημονικής Επιτροπής που δέχθηκαν και φέτος να συμμετάσχουν και να στηρίξουν την Εκδήλωση.

Ευχαριστούμε τους χορηγούς που με την προσφορά τους κατέστησαν δυνατή την υλοποίηση και αυτής, της 16ης Διημερίδας.

Ευχαριστούμε τέλος, τον κύριο Μ. Στεφανάκη που επιμελήθηκε τεχνικά την έκδοση και αυτού του τόμου των Πρακτικών.

Ο Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής

Κώστας Ν. Πρίφτης

Η διαδικασία της ευαισθητοποίησης

Δ. Χατζής

Σκοπός του ανοσολογικού συστήματος είναι η προστασία. Συμβαίνει, όμως, πολλές φορές να «εκτρέπεται» και να παράγει «άλλο έργο», όπως προσφύως το χαρακτήρισε το 1906 ο von Pirquet, προκαλώντας *Αλλεργία*. Η αλλεργία, ή ατοπία, κατατάσσεται στον τύπο Ι υπερευαισθησίας κατά την κλασική ταξινόμηση των Gell και Coombs.¹ Μετά την ανακάλυψη της ανοσοσφαιρίνης Ε (Immunoglobulin E, IgE), από τους Ishizaka,² τα ατοπικά (αλλεργικά) νοσήματα (ατοπική δερματίτιδα, αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα, τροφική αλλεργία, μορφές φαρμακευτικής αλλεργίας, κ.α.), αποδίδονται σε IgE-διαμεσολαβούμενες αντιδράσεις, διότι IgE ανιχνεύεται στις ρινικές εκκρίσεις επί αλλεργικής ρινίτιδος και στο βρογχικό έκπλυμα ασθενών με αλλεργικό βρογχικό άσθμα.³ Πρέπει, όμως, να τονιστεί με έμφαση, ότι η παραγωγή και μόνον IgE δεν συνεπάγεται πάντοτε νόσο. Είναι δυνατόν να πρόκειται για ευαισθητοποίηση χωρίς κλινική σημασία. Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τις 5 απαραίτητες προϋποθέσεις για την εμφάνιση αλλεργικών συμπτωμάτων.

ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ Ε

Στο κυτταρικό και μοριακό επίπεδο, η IgE παράγεται με την επικοινωνία-συνεργασία μεταξύ των T- και B-λεμφοκυττάρων. Αρχικά, το αντιγόνο (αλλεργιογόνο) αφού υποστεί την κατάλληλη επεξεργασία από τα μακροφάγα και άλλα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (antigen presenting cells, APC) παρουσιάζεται στα T-λεμφοκύτταρα. Το B-λεμφοκύτταρο, που κύρια αποστολή του είναι η παραγωγή αντισωμάτων, εμφανίζει στην όλη διεργασία της ευαισθητοποίησης διπλό ρόλο: λειτουργεί και ως αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο και ως κύτταρο παραγωγής αντισωμάτων εναντίον του αντιγόνου, το οποίο παρουσιάζει στο T-λεμφοκύτταρο. Αρχικά γίνεται η παρουσίαση του «επεξεργασμένου» αντιγόνου από το B-κύτταρο στο T-κύτταρο. Ακολούθως, επάγεται η βιοσύνθεση της IgE, από τα B-λεμφοκύτταρα.

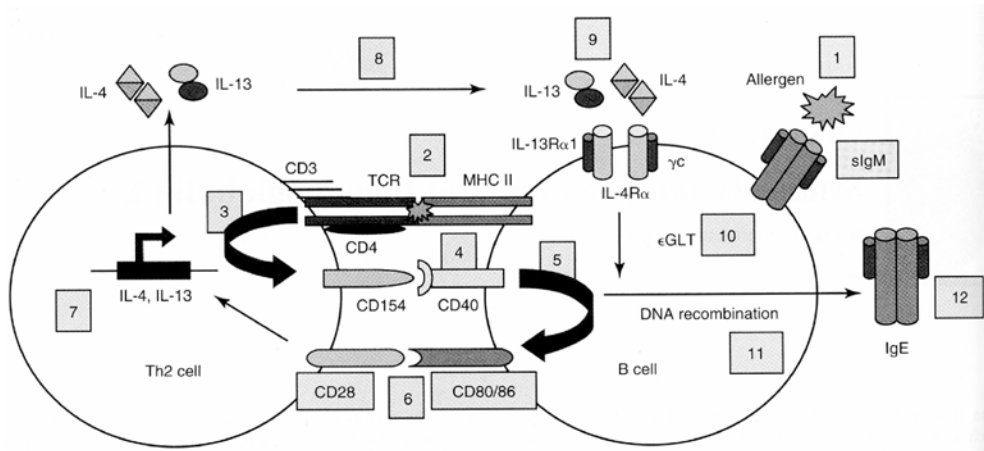
Πίνακας 1. Απαραίτητες προϋποθέσεις για την ανάπτυξη αλλεργικής νόσου

1. Γενετικό υπόστρωμα
2. Έκθεση στο αντιγόνο (αλλεργιογόνο)
3. Ευαισθητοποίηση = παραγωγή και εναπόθεση IgE στα μαστοκύτταρα και βασεόφιλα
4. Επανεκθεση στο αλλεργιογόνο και σύνδεσή του με την IgE των μαστοκυττάρων και βασεοφίλων
5. Απελευθέρωση μεσολαβητικών ουσιών, από τα μαστοκύτταρα και βασεόφιλα, και δράση τους στα κύτταρα-όργανα στόχους

Γιά την παραγωγή της IgE, το B-λεμφοκύτταρο χρειάζεται 2 μοριακά σήματα, ώστε να επιτελέσει την *ισοτυπική μετατροπή* από IgM σε IgE. Το *πρώτο σήμα* είναι κυτταροκίνο-εξαρτώμενο, διότι απαιτείται η παρουσία ιντερλευκίνης 4 (Interleukin 4, IL-4) ή ιντερλευκίνης 13 (IL-13), στο κυτταρικό περιβάλλον, και επιφέρει ενεργοποίηση της μεταγραφής (transcription) του δεσοριβοζονουκλεϊνικού οξέος (deoxyribonucleic acid, DNA) σε ορισμένη περιοχή του τόπου (locus) των ανοσοσφαιρινών, καθορίζοντας έτσι την ισοτυπική ειδικότητα. Το *δεύτερο σήμα* προέρχεται από την σύζευξη των μορίων CD40 και CD154 (CD40 ligand) στην κυτταρική μεμβράνη των B- και T-λεμφοκυττάρων, αντιστοίχως. Το δεύτερο σήμα είναι υπεύθυνο για την ενεργοποίηση του μηχανισμού του ανασυνδυασμού του DNA (DNA recombination). Η θεωρία των δύο σημάτων για την, μέσω ισοτυπικής μετατροπής, παραγωγή IgE, προέρχεται από πειραματικά δεδομένα, από τα οποία εμφανίζεται η διαδοχική σειρά των σημάτων και η επίδρασή τους στο B-λεμφοκύτταρο (Σχήμα 1). Όμως, τόσο οι μηχανισμοί που διέπουν την παραγωγή των δύο σημάτων, και την συνέργειά τους, όσο και οι μηχανισμοί που υπεισέρχονται για την ενίσχυσή τους είναι τόσο πολύπλοκοι, ώστε είναι δύσκολο να αποφανθεί κανείς για την *in vivo* χρονολογική σειρά των δύο σημάτων.⁴

Σήμα 1: ιντερλευκίνη 4 ή ιντερλευκίνη 13

Το πόσο απαραίτητη είναι παρουσία της IL-4 για την παραγωγή της IgE, από το B-λεμφοκύτταρο, φάνηκε από πειραματόζωα (ποντίκια) στα οποία ο γόνος της IL-4 είχε καταστραφεί (knock out mice, KO). Με την παρασιτική μόλυνση αυτών των πειραματοζώων όλες οι ανοσοσφαιρίνες και οι υποομάδες τους ήσαν παρούσες, εκτός από μειωμένη παραγωγή IgG1 και πλήρη έλλειψη της παραγωγής IgE, που είναι υπεύθυνη για την άμυνα



Σχήμα 1. Παραγωγή με επικοινωνία B- και T-λεμφοκυττάρων. Θεωρία 2 σημάτων. Ενίσχυση σήματος.

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Το B- κύτταρο λειτουργεί ως αντιγονοπαρουσιαστικό 2. Σύνδεση B- και T-λεμφοκυττάρου 3. Παραγωγή CD154 4. Σήμα 2 5. Παραγωγή CD80/86 6. Ενίσχυση σήματος | <ol style="list-style-type: none"> 7. Μεταγραφή IL4 & IL-13 8. Παραγωγή IL4 & IL-13 9. Παρακρινική δράση IL4 & IL-13 10. Μεταγραφή IgE 11. Ανασυνδυασμός DNA 12. Έκκριση ώριμης IgE |
|---|---|

κατά των παρασιτικών λοιμώξεων.⁵ Επιπροσθέτως, μοριακή ανάλυση έχει δείξει ότι σημειο- ακές μεταλλάξεις, δηλαδή αλλαγή ενός νουκλεοτιδίου που ονομάζονται πολυμορφισμοί (single-nucleotide polymorphisms, SNPs), επιρραίζουν τα επίπεδα της IgE. Συγκεκριμένα, βρέθηκε σε πληθυσμιακές μελέτες, ότι ορισμένες SNPs του γονιδίου που κωδικοποιεί την α-άλυσο του κυτταρικού υποδοχέα της IL-4 (IL-4 receptor, IL-4R) συνυπάρχουν με υψηλά επίπεδα IgE στα άτομα αυτά καθώς επίσης και, στατιστικώς σημαντική, συσχέτισή τους με ατοπικά νοσήματα.⁶⁻⁹ Η α-άλυσος του IL-4R (IL-4Ra) συμμετέχει, επίπλέον, και στην δομή του IL-13R, μολονότι η δομική ομοιότητα μεταξύ IL-4 και IL-13 είναι μόνον στο 30% των αμινοξέων, αν και τα αμινοξέα που συνεισφέρουν στις υδροφοβικές ιδιότητες, και των δύο αυτών κυτταροκινών, είναι τα ίδια ή λειτουργικώς ταυτόσημα.¹⁰ Συνεπώς, επειδή και δομική, άρα και λειτουργική, ομοιότητα υπάρχει μεταξύ IL-4 και IL-13, αλλά και επίπλέον λειτουργική «εξυπηρέτηση» δυνατόν να συμβαίνει, όπως είναι εύλογο από τα παραπάνω, μέσω της IL-4Ra, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι και η IL-4 και η IL-13 έχουν παρόμοια βιολογική συμπεριφορά. Αυτό συμπεριλαμβάνει και την πειραματικώς αποδεδειγμένη παραγωγή IgE, από τα Β-λεμφοκύτταρα, υπό την επίδραση της IL-13.¹¹ Σε κλινικό επίπεδο, SNPs του γονιδίου της IL-13 έχουν συσχετισθεί με ατοπία και άσθμα.^{12,13}

Σήμα 2: CD40 και CD154

Πειραματική απόδειξη για την κριτική σημασία του δεύτερου σήματος, όσον αφορά την ρύθμιση της παραγωγής IgE και της ισοτυπικής μετατροπής, είναι το γεγονός ότι η δέσμευση του μορίου CD40 των Β-λεμφοκυττάρων από ειδικό αντίσωμα απέτρεψε την *in vitro* παραγωγή IgE.¹⁴ Επιπρόσθετη πειραματική απόδειξη είναι οι μη ανιχνεύσιμες ανοσοσφαιρίνες Α, G, και Ε σε CD40 ΚΟ και CD154 ΚΟ ποντίκια.^{15,16} Ίσως, η πλέον πειστική απόδειξη για τον ρόλο του δεύτερου σήματος είναι το φυλοσύνδετο σύνδρομο ανοσοανεπαρκείας με αυξημένη IgM, καθώς έχει συνδεθεί με μεταλλάξεις στο CD154 γονίδιο σε αυτούς τους ασθενείς.¹⁷ Είναι σαφές, επομένως, από τα προηγούμενα ότι επέρχεται απώλεια της ικανότητας ισοτυπικής μετατροπής όταν το δεύτερο σήμα δεν μεταδίδεται. Η σύζευξη CD40 και CD154, είναι πολύ περιορισμένη χρονικά (όσο απαραίτητη κι αν είναι), διότι μόλις επισυμβεί η σύζευξη CD40 και CD154, το CD40 μόριο του Β κυττάρου προκαλεί την ταχεία ενδοκύττωση του CD154 του Τ κυττάρου από το ίδιο το Τ-λεμφοκύτταρο,¹⁸ η δε επακόλουθος απελευθέρωση του CD40 από την μεμβράνη του Β-λεμφοκυττάρου έχει συνέπεια την καταστολή της μεταγραφής του CD154 γονιδίου.¹⁹ Η ταχύτητα αποδομής του CD154 και η καταστολή της παραγωγής του, από το CD40, έχει ως αποτέλεσμα την πλημμελή επικοινωνία μεταξύ Β- και Τ-λεμφοκυττάρων και, όπως είναι εύλογο, επιφέρει μείωση στην παραγωγή της IgE. Αυτό είναι, ίσως, τελεολογικός σκόπιμο ώστε να μην υπερπαράγεται IgE, δηλαδή να μη επέρχεται περαιτέρω ευαισθητοποίηση και, πιθανόν, αλλεργία..

Ενίσχυση σήματος (signal amplification)

Η πολυπλοκότητα της παραγωγής IgE δεν εξαντλείται στην ύπαρξη του μηχανισμού των δύο σημάτων. Άλλα επικουρικά μόρια συνδεόμενα μεταξύ τους ανά ζεύγη και, επομένως η επικοινωνία Β- και Τ-λεμφοκυττάρων καθίσταται πλέον σταθερά. Τα επικουρικά αυτά μόρια, συνεπώς, συμμετέχουν και ενισχύουν τη διέγερση του Β-λεμφοκυττάρου για την ενεργοποίηση της παραγωγής IgE. Το ίδιο το δεύτερο σήμα φαίνεται, από πειραματικά δεδομένα, ότι επάγει την βιοσύνθεση των μορίων CD28 στα Τ-λεμφοκύτταρα, CD80 (B7.1) και CD86 (B7.2) στα Τ-λεμφοκύτταρα,²⁰ ενώ η σύνδεση CD28 και CD80 (B7.1) / CD86 (B7.2) αυξάνει την

έκφραση του CD 154 των T-λεμφοκυττάρων^{21,22}, δηλαδή επέρχεται ενίσχυση του σήματος 2. Αλλά και το σήμα 1 ενισχύεται. Από in vivo πειραματικά δεδομένα, χρησιμοποιώντας ποντίκια με διπλή γονιδιακή έλλειψη των μορίων του σήματος 2, (double knock out mice, CD28^{-/-} & CD80^{-/-}), βρέθηκε αναστολή της παραγωγής IL-4 και, παράλληλα, αύξηση των επιπέδων της ιντερφερόνης γ (INFγ).²³ Πλέον πειστική απόδειξη για τον βιολογικό ρόλο της ενίσχυσης του σήματος, από τα μόρια CD28 και CD80 (B7.1) / CD86 (B7.2), είναι το γεγονός ότι στα πειραματόζωα CD28^{-/-} & CD80^{-/-} η παραγωγή αντισωμάτων ήταν μειωμένη.²⁴

Νεώτερα ερευνητικά δεδομένα έφεραν στο φώς στοιχεία που αποδεικνύουν τη μεγίστη σημασία της θεωρίας των δύο σημάτων, καθώς επίσης και την πολυπλοκότητα του μηχανισμού αυτού. Επιπλέον, έχουν και πρακτική – κλινική σημασία. Έτσι, το μόριο ICOS (inducible co-stimulator), το νεώτερο μέλος της CD28 οικογενείας των υποδοχέων, συμμετέχει στην διέγερση των T-λεμφοκυττάρων. Το ICOS παράγεται με αυξημένο ρυθμό παρουσία του συμπλέγματος CD28 και CD80 (B7.1) / CD86 (B7.2). Η έλλειψη του ICOS συσχετίζεται με χαμηλά επίπεδα IL-4 και ελαττωματική ισοτυπική μετατροπή από IgM σε IgE.²⁵ Είναι σαφές από τα προηγούμενα ότι το ICOS συμμετέχει στη παραγωγή – ρύθμιση της IgE, άρα στην ευαισθητοποίηση έναντι των αλλεργιογόνων, και ίσως, στην έλευση του φαινοτύπου ατοπίας.

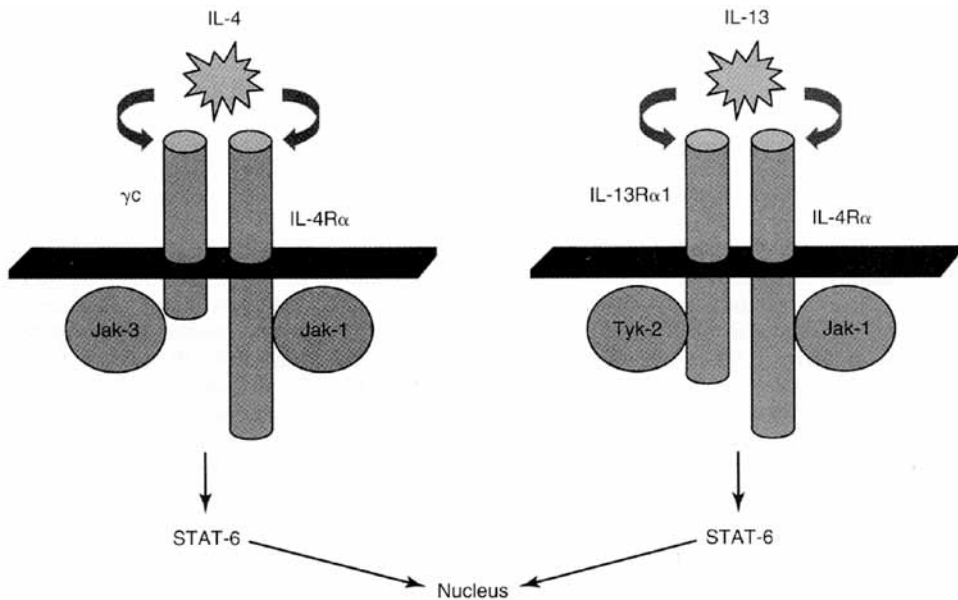
Η πολυπλοκότητα του συτήματος της ενίσχυσης του σήματος δεν οφείλεται μόνον στα μόρια που συμμετέχουν. Τα ίδια τα κύτταρα στόχοι της IgE (μαστοκύτταρα και βασεόφιλα) συμβάλλουν εμμέσως στην παραγωγή της. Τα συγκεκριμένα κύτταρα παράγουν IL-4 και IL-13, αλλά και εκφράζουν στην επιφάνειά τους CD154.²⁶⁻²⁸ Πρόκειται δηλαδή για παρακρινικό σύστημα θετικής επανατροφοδότησης (positive feed-back), το οποίο αυξάνει την παραγωγή IgE, καθώς ενισχύονται και το σήμα 1 (IL-4, IL-13) και το σήμα 2 (CD40/ CD154).

ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ Ε

Το B-λεμφοκύτταρο που αρχικά εκφράζει μόνον IgM, ή και IgD, μετά την διέγερσή του από το σύστημα των δύο σημάτων, καθίσταται ικανό να αποκόπτει τμήματα DNA που κωδικοποιούν βαρείες αλυσίδες και να συνενώνει, στην συνέχεια, τα άκρα του γονιδιώματος (ανασυδρασμός), έτσι ώστε η μεταγραφή, καί περαιτέρω η μετάφραση, να οδηγήσουν στην δημιουργία άλλου αντισωματικού ισοτύπου. Οι πυρηνικές πρωτεΐνες Ku είναι υπεύθυνες για την αποκατάσταση της συνεχείας του DNA. Το σήμα 2 είναι κυρίως υπεύθυνο για την ισοτυπική μετατροπή, ενώ το σήμα 1 είναι υπεύθυνο για την επαγωγή της μεταγραφής του IgE locus.²⁹

Το σήμα 1 μεταφέρεται μέχρι τον κυτταρικό πυρήνα (signal transduction), μέσω διαδοχικών «βημάτων» φωσφορυλίωσης πρωτεϊνών στο αμινοξύ τυροσίνη. Όταν συνδεθεί η IL-4, ή η IL-13, με τον υποδοχέα της, οι κινάσες της ομάδος Janus (Janus) έρχονται σε φυσική επαφή με το σύμπλεγμα IL-4/IL-4R, ή IL-13/ ή η IL-13 R, με αποτέλεσμα την ενεργοποίησή τους (φωσφορυλίωση). Αυτό έχει ως συνέπεια την φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών STAT (signal transduction and activation of transcription, μεταγωγή του σήματος και ενεργοποίηση της μεταγραφής), και ειδικά της STAT-6 από την IL-4, ή την IL-13. (Σχήμα 2). Η ενεργοποίηση αυτή των STAT προκαλεί τον σχηματισμό ζευγών από δύο ίδια μόρια (Homodimerization) και την μετανάστευσή τους στον πυρήνα όπου δρουν ως παράγοντες μεταγραφής. Το σήμα 2 προκαλεί την μετανάστευση του NFκB (nuclear factor kappa B) στον πυρήνα των B-λεμφοκυττάρων.

Οι παράγοντες μεταγραφής συνδέονται σε ειδικά σημεία, 10-20 βάσεων στο DNA,



Σχήμα 2. Μεταβίβαση σήματος 1.

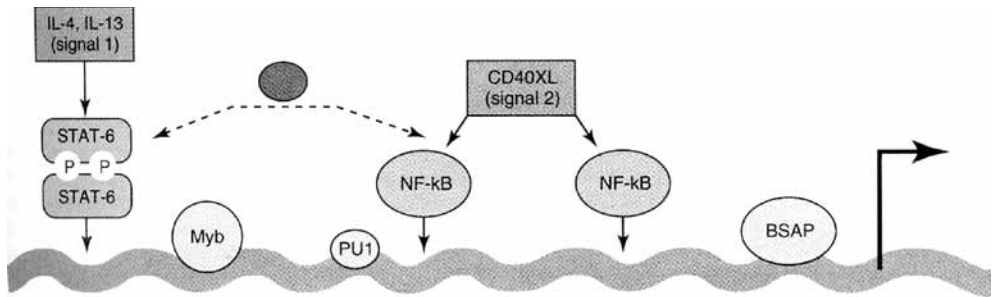
πριν από το σημείο που ξεκινά η μεταγραφή. Το σύμπλεγμα DNA-παράγοντα μεταγραφής προκαλεί την ενεργοποίηση του μηχανισμού μεταγραφής. Ειδικά για την παραγωγή της IgE, φαίνεται ότι η συνεργασία STAT-6 και NF κ B προάγει την μεταγραφή, δεδομένου ότι οι δύο αυτοί μεταγραφικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν ο ένας στον άλλο, καθώς έρχονται σε φυσική επαφή, και έτσι η συνεργασία τους ενισχύει την λειτουργική τους αποστολή. Τέλος, η πρωτεΐνη BSAP (B cell activator protein) είναι ειδική για την προώθηση (και περαιτέρω επίταση) της μεταγραφής του IgE locus (Σχήμα 3). Η BSAP εκφράζεται μόνον σε Β-λεμφοκύτταρα τα οποία δεν έχουν διαφοποποιηθεί σε πλασματοκύτταρα. Η BSAP συνδέεται με το DNA αμέσως μετά το σημείο που συνεργάζονται οι STAT-6 και NF κ B και, σχετικά, πολύ πλησιέστερα στο σημείο εκκίνησης της μεταγραφής.⁴ Από τα προηγούμενα φαίνεται ότι με την συνεργασία STAT-6 και NF κ B και, κυρίως, την τοποθεσία της BSAP η μεταγραφή του IgE locus εντατικοποιείται επειδή έτσι διευκολύνεται και σταθεροποιείται η σύνδεση DNA και μεταγραφάσης (το ειδικό ένζυμο που επιτελεί την μεταγραφή του DNA σε RNA).

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ

Ο επιπολασμός των αλλεργικών νοσημάτων έχει αυξηθεί εντυπωσιακά κατά τα τελευταία 20 – 30 χρόνια στις λεγόμενες Δυτικού τύπου κοινωνίες, σε αντίθεση με τις Τριτοκοσμικές χώρες, όπου εκεί επιπολάζουν ακόμα παρασιτικές και άλλες λοιμώξεις.

Θεωρία της υγιεινής

Η θεωρία της υγιεινής έρχεται ως προσπάθεια ερμηνείας του φαινομένου αυτού. Η παραγωγή IgE στις χώρες του Τρίτου κόσμου έχει καθαρά αμυντικό χαρακτήρα, σε αντίθεση προς τις Δυτικές Κοινωνίες όπου ενοχοποιείται για το φαινόμενο της ευαισθητοποίησης με



Σχῆμα 3. Παράγοντες μεταγραφής για την παραγωγή ανοσοσφαιρίνης E. Η διακεκομμένη γραμμή δηλώνει την συνεργασία STAT-6 & NFκB. Το βέλος δεξιά είναι το σημείο εκκινήσεως της μεταγραφής.

τελικό αποτέλεσμα την ἔλευση ατοπίας και, συνεπώς, αλλεργικών νοσημάτων. Συμβάλλει προφανώς στην διεργασία αυτή η ενεργοποίηση της μεταγραφής στον συγκεκριμένο τόπο, ὥστε το τελικό προϊόν να είναι IgE αν πρόκειται για ευαισθητοποίηση ή IgG αν πρόκειται για λοίμωξη. Και, η διεργασία της ενεργοποίησης εξαρτάται πρωτίστως από το σήμα 1, δηλαδή την IL-4. Η παραγωγή, αντίθετα, IL-12 και περαιτέρω ιντερφερόνης, και ειδικά της INFγ, στρέφει την μεταγραφή πρὸς αμυντικά-εξουδετερωτικά αντισώματα τύπου G. Είναι προφανές, επομένως, ὅτι η παραγωγή συγκεκριμένων κυτταροκινῶν ἀπὸ τα T-λεμφοκύτταρα επηρεάζει και την παραγωγή ανοσοσφαιρινῶν. Συμβάλλει δε στην διεργασία αυτή η ενεργοποίηση της μεταγραφής στον συγκεκριμένο τόπο, ὥστε το τελικό προϊόν να είναι IgE αν πρόκειται για ευαισθητοποίηση ή IgG αν πρόκειται για λοίμωξη. Βάσει των κυτταροκινῶν που παράγει το T βοηθητικό (helper) λεμφοκύτταρο (Th) ἔχει γίνει η διχοτόμηση τους σε Th1 και Th2. Πρακτικά, τα Th1 είναι τα T κύτταρα των λοιμώξεων και τα Th2 της αλλεργίας, διότι τα Th2 παράγουν κυρίως IL-4, IL-5, IL-13. Η επίδραση του περιβάλλοντος στην διαμόρφωση του Th1 και Th2 φαινοτύπου είναι σαφής. Ὄταν το T κύτταρο «βομβαρδίζεται» ἀπὸ το APC με λοιμώδη ἀντιγόνα στρέφεται πρὸς τον Th1 φαινότυπο. Αντίθετα, ἀν το ἀντιγονικό αὐτό φορτίο είναι χαμηλό, τότε επικρατεῖ ο Th2 φαινότυπος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Για την ἀνάπτυξη ατοπίας, εκτός ἀπὸ το γενετικό υπόστρωμα, προταρχική σημασία ἔχει η ευαισθητοποίηση (παραγωγή IgE). Η ευαισθητοποίηση, πρὸς τα αλλεργιογόνα, είναι ἀπὸ τις πλέον πολύπλοκες *in vivo* διεργασίες. Η κυτταρική ἐπικοινωνία, μεταξύ B- και T-λεμφοκυττάρων για την βιοσύνθεση της IgE, ἀπὸ το B-λεμφοκύτταρο, μέσω της ἰσοτυπικής μετατροπής ἀπὸ IgM σε IgE, είναι ο ἀκρογωνιαίος λίθος της ευαισθητοποίησης. Η κυτταρική αυτή ἐπικοινωνία πραγματοποιεῖται μέσω δύο σημάτων. Το σήμα 1, IL-4 –εξαρτώμενο, είναι η ἔκφραση του Th2 φαινοτύπου. Το σήμα 2, σύνδεση CD28 και CD80 (B7.1) / CD86 (B7.2), ἀποτελεῖ το ἐπιστέγασμα της ἐπικοινωνίας B- και T-λεμφοκυττάρου.

Καθώς η ἔρευνα θα ἐπιφέρει περισσότερη γνώση ὅσον ἀφορὰ τους βασικούς μηχανισμούς που διέπουν την παραγωγή, ἔκφραση και λειτουργία της IgE ἀναμένεται και η ἀνάπτυξη νέων φαρμακολογικῶν και θεραπευτικῶν χειρισμῶν. Αὐτά θα ἐπιφέρουν ἀναστολή ή καταστολή των μηχανισμῶν οι οποίοι ευνοοῦν την ευαισθητοποίηση, και επομένως την ἐμφάνιση ατοπίας.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gell PGH, Coombs RRA, Leahman PJ. Clinical aspects of immunology. 3rd ed, Oxford: Blacwell; 1977.
2. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-E antibodies as a carrier of reagenic activity. *J Immunol* 1967; 99: 1187-1998.
3. Gould HJ, Sutton BJ, Beavil AJ, Beavil RL, McCloskey N, Coker HA, et al. The biology of IGE and the basis of allergic disease. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 579-628.
4. Cameron L, Vercelli D. Synthesis and Regulation of Immunoglobulin E. In: Middleton's Allergy Principles and Practice, 6th Ed, Philadelphia: Mosby; 2003. p. 87-100.
5. Kuhn R, Rajewsky K, Muller W. Generation and analysis of interleukin-4 deficient mice. *Science* 1991; 254(5032): 707-710.
6. Rosa-Rosa L, Zimmermann N, Bernstein JA, Rothenberg ME, Khurana Hershey GK. The R576 IL-4 receptor alpha allele correlates with asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1008-1014.
7. Andrews RP, Burrell L, Rosa-Rosa L, Cunningham CM, Brzezinski JL, Bernstein JA, et al. Analysis of the Ser786Pro interleukin-4 receptor alpha allelic variant in allergic and nonallergic asthma and its functional consequences. *Clin Immunol* 2001; 100: 298-304.
8. Risma KA, Wang N, Andrews RP, Cunningham CM, Ericksen MB, Bernstein JA, et al. V75R576 IL-4 receptor alpha is associated with allergic asthma and enhanced IL-4 receptor function. *J Immunol* 2002; 169: 1604-1610.
9. Beghe B, Barton S, Rorke S, Peng Q, Sayers I, Gaunt T, et al. Polymorphisms in the interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha chain genes confer susceptibility to asthma and atopy in a Caucasian population. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1111-1117.
10. Zurawski SM, Vega F Jr, Huyghe B, Zurawski G. Receptors for interleukin-13 and interleukin-4 are complex and share a novel component that functions in signal transduction. *EMBO J* 1993; 12: 2663-2670.
11. McKenzie AN, Culpepper JA, de Waal Malefyt R, Briere F, Punnonen J, Aversa G, et al. Interleukin 13, a T-cell-derived cytokine that regulates human monocyte and B-cell function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3735-3739.
12. Graves PE, Kabesch M, Halonen M, Holberg CJ, Baldini M, Fritzsche C, et al. A cluster of seven tightly linked polymorphisms in the IL-13 gene is associated with total serum IgE levels in three populations of white children. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 506-513.
13. Howard TD, Whittaker PA, Zaiman AL, Koppelman GH, Xu J, Hanley MT, et al. Identification and association of polymorphisms in the interleukin-13 gene with asthma and atopy in a Dutch population. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001; 25: 377-384.
14. Banchereau J, Bazan F, Blanchard D, Briere F, Galizzi JP, van Kooten C, et al. The CD40 antigen and its ligand. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 881-922.
15. Castigli E, Alt FW, Davidson L, Bottaro A, Mizoguchi E, Bhan AK, Geha RS. CD40-deficient mice generated by recombination-activating gene-2-deficient blastocyst complementation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 12135-12139.
16. Xu J, Foy TM, Laman JD, Elliott EA, Dunn JJ, Waldschmidt TJ, et al. Mice deficient for the CD40 ligand. *Immunity* 1994; 1: 423-431.
17. Fuleihan R. The X-linked hyperimmunoglobulin M syndrome. *Semin Hematol* 1998; 35: 321-331.
18. Yellin MJ, Sippel K, Inghirami G, Covey LR, Lee JJ, Sinning J, et al. CD40 molecules induce down-modulation and endocytosis of T cell surface T cell-B cell activating molecule/CD40-L. Potential role in regulating helper effector function. *J Immunol* 1994; 152: 598-608.
19. van Kooten C, Gaillard C, Galizzi JP, Hermann P, Fossiez F, Banchereau J, et al. B cells regulate expression of CD40 ligand on activated T cells by lowering the mRNA level and through the

- release of soluble CD40. *Eur J Immunol* 1994; 24: 787-792.
20. Ranheim EA, Kipps TJ. Activated T cells induce expression of B7/BB1 on normal or leukemic B cells through a CD40-dependent signal. *J Exp Med*. 1993; 177: 925-935.
 21. Klaus SJ, Pinchuk LM, Ochs HD, Law CL, Fanslow WC, Armitage RJ, et al. Costimulation through CD28 enhances T cell-dependent B cell activation via CD40-CD40L interaction. *J Immunol*. 1994; 152: 5643-5652.
 22. Parra E, Mustelin T, Dohlsten M, Mercola D. Identification of a CD28 response element in the CD40 ligand promoter. *J Immunol* 2001; 166: 2437-2443.
 23. Mark DA, Donovan CE, De Sanctis GT, He HZ, Cernadas M, Kobzik L, et al. B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) have complementary roles in mediating allergic pulmonary inflammation and airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2000; 22: 265-271.
 24. Borriello F, Sethna MP, Boyd SD, Schweitzer AN, Tivol EA, Jacoby D, et al. B7-1 and B7-2 have overlapping, critical roles in immunoglobulin class switching and germinal center formation. *Immunity*. 1997; 6: 303-313.
 25. Tafuri A, Shahinian A, Bladt F, Yoshinaga SK, Jordana M, Wakeham A, et al. ICOS is essential for effective T-helper-cell responses. *Nature* 2001; 409(6816): 105-109.
 26. Schroeder JT, MacGlashan DW Jr, Kagey-Sobotka A, White JM, Lichtenstein LM. IgE-dependent IL-4 secretion by human basophils. The relationship between cytokine production and histamine release in mixed leukocyte cultures. *J Immunol* 1994; 153: 1808-1817.
 27. Burd PR, Thompson WC, Max EE, Mills FC. Activated mast cells produce interleukin 13. *J Exp Med* 1995; 181: 1373-1380.
 28. Gauchat JF, Henchoz S, Mazzei G, Aubry JP, Brunner T, Blasey H, D, et al. Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. *Nature*. 1993; 365(6444): 340-343.
 29. Vercelli D. IgE and its regulators. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 61-65.

Από την ευαισθητοποίηση στο σύμπτωμα

Μ. Τρίγκα, Μ. Ανθρακόπουλος, Ε. Μαντζουράνη

Το άσθμα και οι άλλες ατοπικές νόσοι (ατοπική δερματίτιδα, αλλεργική ρινίτιδα, τροφική αλλεργία) είναι οι συχνότερες χρόνιες νόσοι της παιδικής ηλικίας και αποτελούν μείζον πρόβλημα υγείας στον ανεπτυγμένο κόσμο. Η συχνότητα του άσθματος αυξάνει, τόσο στον ανεπτυγμένο κόσμο όσο και στον αναπτυσσόμενο και η αυξητική αυτή τάση αφορά σε όλες τις φυλές, στα δύο φύλα και σε όλες τις ηλικίες, ιδιαίτερα όμως σε παιδιά 0-14 ετών. Επί πλέον προσβάλλει περισσότερο (σε συχνότητα και βαρύτητα) τα παιδιά των κατώτερων κοινωνικοοικονομικών τάξεων των μεγάλων αστικών κέντρων.¹

Η ατοπία (ακατάλληλη IgE-ανοσιακή απάντηση σε μη βλαπτικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες), δηλαδή η ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα, παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του άσθματος και η αλλεργική φλεγμονή των αεραγωγών αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου. Το άσθμα προκύπτει ως αποτέλεσμα μιας διαδικασίας που αρχίζει πολύ νωρίς στη ζωή και περιλαμβάνει δύο στάδια: α) συστηματική προδιάθεση για IgE ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα και β) τοπική προδιάθεση για φλεγμονή των αεραγωγών με επακόλουθη καταστροφή του πνευμονικού ιστού (κυρίως του αναπτυσσόμενου παιδικού πνεύμονα), διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας και εκδήλωση συμπτωμάτων. Η αλλεργική φλεγμονή των αεραγωγών μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά κυρίως συμβαίνει στις πρώτες δεκαετίες της ζωής.²

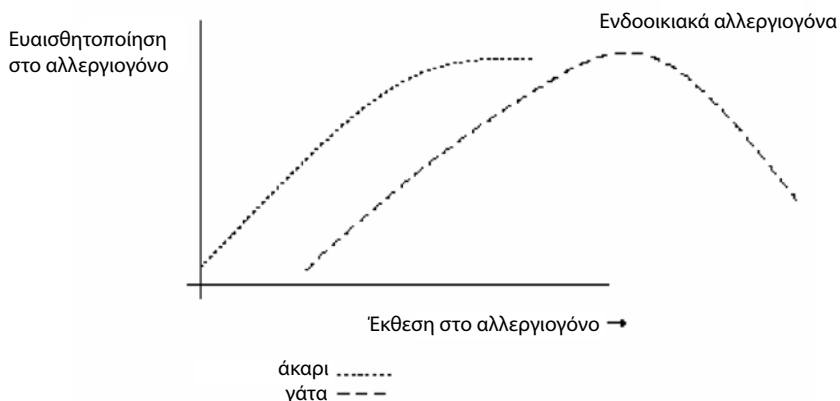
Στη χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών συμμετέχουν όχι μόνο τα φλεγμονώδη κύτταρα (λεμφοκύτταρα κυρίως Th2, μαστοκύτταρα, ηωσινόφιλα, πολυμορφοπύρρηνα) αλλά και κύτταρα των αεραγωγών (επιθηλιακά, δενδριτικά). Πολλά παιδιά με άσθμα έχουν ήδη αναπτύξει νωρίς τα χαρακτηριστικά της χρόνιας φλεγμονής που είναι η καταστροφή του επιθηλίου, διήθηση με φλεγμονώδη κύτταρα, πάχυνση της βασικής μεμβράνης με ίνωση, υπερέκκριση βλέννης και υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι βλάβες αυτές του πνευμονικού ιστού μπορεί να υπάρχουν πριν την κλινική διάγνωση του άσθματος ή ακόμα και να διαδράμουν υποκλινικά. Η καταστροφή των αεραγωγών και η επακόλουθη απώλεια πνευμονικής λειτουργίας στην πρώτη παιδική ηλικία μπορεί να είναι μη αναστρέψιμα (remodeling). Οι παρατηρήσεις αυτές καθιστούν επιτακτική την ανάγκη να προσδιορισθούν νωρίς τα παιδιά υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη άσθματος καθώς και εκείνα με αλλεργικό άσθμα μεταξύ των πολλών με ασθματικού τύπου συμπτώματα (κυρίως ως αποτέλεσμα ιογενών λοιμώξεων της προσχολικής ηλικίας) με την ελπίδα να βρεθεί τρόπος αναχαίτισης της φλεγμονής. Η συσχέτιση αλλεργικής ευαισθητοποίησης και άσθματος είναι περίπλοκη. Η πλειονότητα (80-90%) των ασθματικών παιδιών σχολικής και περίπου το 30% εκείνων προσχολικής ηλικίας είναι ευαισθητοποιημένα σε ένα ή περισσότερα αεροαλλεργιογόνα (π.χ. ακάρεα, τρίχωμα γάτας, σκύλου, γύρεις, σπόρους

μυκήτων). Σε μελέτη στην Αυστραλία έχει δειχθεί ότι το ποσοστό ευαισθητοποίησης σε ένα ή περισσότερα αεροαλλεργιογόνα στο γενικό πληθυσμό των παιδιών σχολικής ηλικίας ανέρχεται στο 40% και παραμένει σταθερό στην ενήλικη ζωή. Εν τούτοις μόνο 25-30% των ευαισθητοποιημένων ατόμων αναπτύσσει άσθμα. Είναι φανερό ότι η επίδραση και άλλων παραγόντων πλην της αποπίας είναι απαραίτητη για την εκδήλωση της νόσου.^{1,2}

ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους της έκθεσης σε αεροαλλεργιογόνα και της ευαισθητοποίησης του ατόμου. Η συσχέτιση αυτή φαίνεται ότι διαφέρει μεταξύ των σημαντικότερων ενδοοικιακών αεροαλλεργιογόνων. Όσον αφορά στα ακάρεα έχει δειχθεί γραμμική συσχέτιση μεταξύ έκθεσης και ευαισθητοποίησης, ενώ το αλλεργιογόνο του τριχώματος της γάτας συμπεριφέρεται εντελώς διαφορετικά. Η μέγιστη ευαισθητοποίηση συμβαίνει σε μέτρια έκθεση, ενώ σε υψηλά επίπεδα έκθεσης αναπτύσσεται είδος ανοσιακής ανοχής με παραγωγή όχι IgE αλλά IgG₄ (Εικόνα 1). Η διαφορετική συμπεριφορά του αλλεργιογόνου της γάτας ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι διασπείρεται πολύ περισσότερο στον αέρα σε σχέση με τα ακάρεα, συνεπώς εισπνέεται πολύ μεγαλύτερη ποσότητα, ευνοώντας έτσι το φαινόμενο της ανοσιακής ανοχής. Είναι πιθανόν ότι εάν το επίπεδο του εισπνεόμενου ακάρεως ήταν εξίσου υψηλό να είχαμε παρόμοιο φαινόμενο. Επίσης η παρουσία ζώου μέσα στο σπίτι, ιδιαίτερα στα πρώτα χρόνια ζωής που το ανοσιακό σύστημα ωριμάζει, συνεπάγεται έκθεση και σε άλλους παράγοντες, πλην των αλλεργιογόνων, όπως μικρόβια και ενδοτοξίνη που επιδρούν στην ανοσιακή απάντηση. Συνεπώς η ευαισθητοποίηση στα μείζονα ενδοοικιακά αεροαλλεργιογόνα (ακάρεα, τρίχωμα γάτας) σχετίζεται με το μέγεθος της έκθεσης και το είδος του αλλεργιογόνου.³ Από το σύνολο όμως των ευαισθητοποιημένων ατόμων μόνο περίπου το 1/3 εκδηλώνει συμπτώματα άσθματος. Στη συνέχεια παρουσιάζονται σύντομα οι παράγοντες που καθορίζουν την εκδήλωση ή μη νόσου σε ένα ευαισθητοποιημένο άτομο.

Η μεγάλη πολυκεντρική προοπτική μελέτη από τη Γερμανία, The German Multicentre Allergy Study (MAS) παρακολουθεί μεγάλο αριθμό παιδιών από τη γέννησή τους (το 1990)



Εικόνα 1. Συσχέτιση μεταξύ έκθεσης και ευαισθητοποίησης στα ακάρεα της σκόνης του σπιτιού και στο αλλεργιογόνο της γάτας.³

και έχει σχεδιασθεί για να εκτιμήσει την επίδραση της κληρονομικότητας, διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων (καπνός τσιγάρου, ιογενείς λοιμώξεις, εμβόλια) και της ευαισθητοποίησης σε αεροαλλεργιογόνα στην εκδήλωση άσθματος.⁴ Σε αυτή τη μελέτη έχει δειχθεί ότι ο τύπος της ευαισθητοποίησης παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση συμπτωμάτων άσθματος στη σχολική ηλικία.⁵ Παιδιά ευαισθητοποιημένα σε οποιοδήποτε αλλεργιογόνο (τροφικό ή αεροαλλεργιογόνο) πριν την ηλικία των 3 ετών που εξακολουθούσαν να είναι ευαισθητοποιημένα σε αεροαλλεργιογόνα και στην ηλικία των 7 ετών (επιμένουσα ευαισθητοποίηση) είχαν αυξημένο κίνδυνο άσθματος σε σύγκριση με τα μη ευαισθητοποιημένα (OR, 10.12; 95%CI, 3.81-26.88). Όμως φαίνεται ότι υπάρχει μεγάλη αλληλεπίδραση μεταξύ επιμένουσας ευαισθητοποίησης και ιστορικού άσθματος ή ατοπίας στους γονείς. Από τα παιδιά με επιμένουσα ευαισθητοποίηση μόνο εκείνα που είχαν γονέα με ατοπία ή άσθμα είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο να είναι ασθματικά στην ηλικία των 7 ετών σε σχέση με τα μη ευαισθητοποιημένα (OR, 15.56; 95%CI, 5.78-41.83). Ιδιαίτερα το ιστορικό άσθματος (όχι όμως ατοπίας) στη μητέρα ήταν ιδιαίτερα επιβαρυντικό για την εκδήλωση άσθματος σε παιδιά σχολικής ηλικίας με επιμένουσα ευαισθητοποίηση.

Παρόμοια προοπτική μελέτη από το Ashford της Αγγλίας⁶ έδειξε ότι στην ηλικία των 5 ετών υπήρχε αυξημένος κίνδυνος ευαισθητοποίησης στα κύρια ενδοοικιακά αλλεργιογόνα καθώς και ασθματικών συμπτωμάτων σε παιδιά με μέτριου βαθμού έκθεση κατά τις πρώτες εβδομάδες ζωής και ατοπικούς γονείς (στη συγκεκριμένη μελέτη ατοπικός πατέρας).

Το γεγονός ότι το ιστορικό ατοπίας και άσθματος κυρίως της μητέρας (και μάλλον λιγότερο του πατέρα) επηρεάζει την εκδήλωση άσθματος και αλλεργικής ευαισθητοποίησης στα παιδιά δείχνει ότι το άσθμα δεν είναι αποτέλεσμα μόνο γενετικής προδιάθεσης αλλά και επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων. Φαίνεται ότι πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν με τα γονίδια, το ανώριμο ανοσιακό σύστημα και τον αναπτυσσόμενο πνεύμονα κατά τη διάρκεια της κύησης και των πρώτων ετών ζωής και διαμορφώνουν την ανοσιακή απάντηση και τη δομή των αεραγωγών και του αναπνευστικού επιθηλίου με αποτέλεσμα αλλεργική ευαισθητοποίηση και συμπτώματα άσθματος.^{1,2}

Η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου κατά τη διάρκεια της κύησης προκαλεί μείωση της πνευμονικής λειτουργίας στο νεογνό, φλεγμονή των αεραγωγών και αυξημένη συχνότητα συριγμού με ιογενή λοίμωξη στα πρώτα χρόνια ζωής. Η παθητική έκθεση μετά τη γέννηση επηρεάζει την τοπική ανοσία και προδιαθέτει σε χρόνια φλεγμονή.

Διαιτητικοί παράγοντες όπως τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου και αντιοξειδωτικοί παράγοντες φαίνεται ότι έχουν ανοσορρυθμιστική δράση και επιδρούν στη δομή του αναπνευστικού επιθηλίου κατά τη διάρκεια της κύησης και τα πρώτα χρόνια ζωής.

Η έκθεση στη βρεφική και πρώτη παιδική ηλικία σε βακτήρια καθώς και το είδος των μικροοργανισμών που αποικίζουν το έντερο μετά τη γέννηση παίζουν σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος προς Th1 ώριμη απάντηση και καταστολή της Th2 απάντησης με αποτέλεσμα να ελαττώνεται η πιθανότητα ατοπικής φλεγμονής των αεραγωγών αργότερα.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΕ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΑΣΘΜΑ

Ο ρόλος των αεροαλλεργιογόνων

Για πολλά χρόνια, η πρώιμη έκθεση στα αεροαλλεργιογόνα εθεωρείτο ότι αποτελούσε μείζονα παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση άσθματος και πολλές προσπάθειες πρωτο-

γενούς πρόληψης εστιάσθηκαν στην αποφυγή τους. Τα αποτελέσματα των προσπαθειών αυτών υπήρξαν απογοητευτικά και η πρόσφατη έρευνα δείχνει ότι το άσθμα οφείλεται σε πολύπλοκη αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που επιδρούν στο ανοσοποιητικό σύστημα (συστηματικά και τοπικά στο αναπνευστικό επιθηλίο) καθώς και στη δομή και την ελαστικότητα του πνεύμονα και του αναπνευστικού επιθηλίου. Ενώ λοιπόν η έκθεση στα αεροαλλεργιογόνα επηρεάζει την ευαισθητοποίηση, η συσχέτισή της με την εκδήλωση άσθματος δεν είναι σαφής.^{7,8} Όταν όμως έχει ευαισθητοποιηθεί ο ασθενής και έχει εκδηλωθεί το άσθμα τότε η έκθεση στα συγκεκριμένα αεροαλλεργιογόνα φαίνεται ότι έχει ιδιαίτερη σημασία για τη νόσο.

Ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο ήπιο άσθμα (12-24 μήνες), ευαισθητοποιημένοι στα ακάρεα της οικιακής σκόνης ελέγχθηκαν για την επίδραση του συγκεκριμένου αλλεργιογόνου στα συμπτώματα της νόσου, στη βρογχική υπεραπαντητικότητα και σε δείκτες φλεγμονής των αεραγωγών (τρυπτάση, ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη, αλβουμίνη, IL-5) σε προκλητά πτύελα. Το επίπεδο της έκθεσης ήταν χαμηλό (<2μg/gr σκόνης από το κρεβάτι ασθματικών). Τα επίπεδα της έκθεσης στο αλλεργιογόνο έδειχναν τάση συσχέτισης ($p=0,066$ $r=0,36$) με τα συμπτώματα του άσθματος και σαφή συσχέτιση με τα επίπεδα της τρυπτάσης στα πτύελα ($p=0,032$ $r=0,42$). Φαίνεται λοιπόν ότι τα συμπτώματα του άσθματος και η ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων του πνεύμονα εξαρτώνται από την έκθεση του ευαισθητοποιημένου ασθματικού στο υπεύθυνο αλλεργιογόνο.⁹

Τα επίπεδα του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (eNO) είναι αυξημένα στους ασθενείς με άσθμα και φαίνεται ότι αντανακλούν τη φλεγμονή των αεραγωγών. Οι Simpson και συν.¹⁰ μελέτησαν τη σχέση μεταξύ του eNO, της ευαισθητοποίησης σε ενδοοικιακά αεροαλλεργιογόνα και της έκθεσης σε αυτά, σε ενηλικούς μη καπνιστές ασθενείς με άσθμα που δεν ελάμβαναν εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή. Το eNO βρέθηκε σημαντικά υψηλότερο στους ασθματικούς που ήταν ευαισθητοποιημένοι και εκτίθεντο στο υπεύθυνο αλλεργιογόνο σε σχέση με εκείνους που ήταν ευαισθητοποιημένοι αλλά χωρίς έκθεση (geometric mean [GM] και 95%CI: 17,69 [14,1-22,15] έναντι 9,09 [6,5-12,7], $p=0,001$).

Η ομάδα ερευνητών της MAS,¹¹ έδειξε ότι η πνευμονική λειτουργία και κυρίως οι δείκτες των μικρών αεραγωγών (FEF₅₀ και FEF₂₅) στις ηλικίες 7, 10 και 13 ετών στα ατοπικά παιδιά με συριγμό σε σχέση με τα μη ατοπικά παιδιά με συριγμό παρουσίαζαν σημαντική ελάττωση (π.χ. MEF₅₀ στα 7 έτη 86,6 [SD 21,7] έναντι 100,7 [SD 21,5], $p=0,0016$). Στην ίδια μελέτη φαίνεται ότι η πρώιμη ευαισθητοποίηση (πριν τα 3 έτη ζωής) σε ενδοοικιακά αεροαλλεργιογόνα επηρεάζει σημαντικά την πνευμονική λειτουργία στη σχολική ηλικία ενώ η ευαισθητοποίηση μετά τα 3 έτη στα ίδια αλλεργιογόνα έχει λιγότερο έντονη επίδραση. Αντίθετα, η ευαισθητοποίηση σε εποχικά και η πρώιμη ευαισθητοποίηση σε τροφικά αλλεργιογόνα δεν επηρεάζει την πνευμονική λειτουργία σε αυτές τις ηλικίες.

Η επίδραση της ευαισθητοποίησης σε ενδοοικιακά σε σύγκριση με εποχικά αεροαλλεργιογόνα στα συμπτώματα του άσθματος και στην πνευμονική λειτουργία μελετήθηκε και στην Ελλάδα.¹² Η ευαισθητοποίηση στα ακάρεα της οικιακής σκόνης συσχέτισθηκε με μείωση της πνευμονικής λειτουργίας (επίδραση στους μικρούς και μεγάλους αεραγωγούς, FEV₁ και FEF₅₀) στην ηλικία των 8-10 ετών, ενώ στα εποχικά αλλεργιογόνα μόνο με συμπτώματα συριγμού στην ίδια ηλικία.

Η σημασία της έκθεσης του ευαισθητοποιημένου ατόμου στο υπεύθυνο ενδοοικιακό αεροαλλεργιογόνο φαίνεται στη MAS,¹¹ όπου η πνευμονική λειτουργία στα 7 έτη ζωής ήταν σημαντικά ελαττωμένη στα παιδιά που είχαν ευαισθητοποιηθεί και εκτεθεί σε υψηλό φορτίο του αντίστοιχου αλλεργιογόνου πριν τα 3 έτη σε σχέση με τα μη ευαισθητοποιη-

μένα ή τα ευαισθητοποιημένα με χαμηλή έκθεση (π.χ. MEF₅₀ 86,4 [SD 25,1] vs 101,5 [23,2], $p=0,0031$ για ευαισθητοποιημένα παιδιά με υψηλή έκθεση έναντι μη ευαισθητοποιημένων). Η έκθεση και ευαισθητοποίηση στην ηλικία των 5 ετών είχε λιγότερο εμφανή επίδραση στην πνευμονική λειτουργία στη σχολική ηλικία ενώ η έκθεση σε αλλεργιογόνα σε μη ευαισθητοποιημένα παιδιά δεν είχε καμία επίδραση. Φαίνεται ότι ο χρόνος που λαμβάνει χώρα η ευαισθητοποίηση είναι ζωτικής σημασίας καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα ωριμάζει κυρίως στη διάρκεια των πρώτων δύο χρόνων ζωής. Η επακόλουθη χρόνια έκθεση των ευαισθητοποιημένων παιδιών στα υπεύθυνα αλλεργιογόνα έχει σαν αποτέλεσμα την επίταση της φλεγμονής των αεραγωγών και την ελάττωση της πνευμονικής λειτουργίας που παρατηρείται στη σχολική ηλικία.

Παρόμοια σημαντική προοπτική μελέτη από το Μάντσεστερ της Αγγλίας έδειξε τη δυσμενή επίδραση της ευαισθητοποίησης, με ταυτόχρονη έκθεση σε ενδοοικιακά αεροαλλεργιογόνα στα πρώτα έτη ζωής, στην πνευμονική λειτουργία.¹³ Στην ηλικία των 3 ετών η πνευμονική λειτουργία βρέθηκε σημαντικά μειωμένη στα ευαισθητοποιημένα και ταυτόχρονα εκτεθειμένα σε υψηλά επίπεδα του υπεύθυνου αλλεργιογόνου παιδιά, σε σχέση με λοιπούς πιθανούς συνδυασμούς ευαισθητοποίησης και έκθεσης (ευαισθητοποιημένα και μη εκτεθειμένα ή μη ευαισθητοποιημένα και μη εκτεθειμένα ή μη ευαισθητοποιημένα και εκτεθειμένα).

Ο ρόλος των ιών

Είναι γνωστό από παλιά ότι το κοινό κρυολόγημα μπορεί να προκαλέσει ασθματική παρόξυνση. Σήμερα με τις σύγχρονες διαγνωστικές δοκιμασίες ανίχνευσης των ιών (π.χ. αντίδραση PCR) έχειδειχθεί ότι οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού, προπάντων από ρινοϊό, είναι το κύριο αίτιο ασθματικού παροξυσμού στα παιδιά. Ο ρινοϊός, ενώ μέχρι πρόσφατα εθεωρείτο ότι περιορίζεται στο ανώτερο αναπνευστικό, σήμερα έχειδειχθεί ότι προσβάλλει και τους κατώτερους αεραγωγούς, πολλαπλασιάζεται εξ ίσου καλά στο επιθήλιο του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού και προκαλεί φλεγμονή με κινητοποίηση ουδετεροφίλων, Τ-κυττάρων, ηωσινοφίλων και αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης. Η βλάβη του επιθηλίου από ιό διαταράσσει τη φυσιολογία των αεραγωγών με πολλούς τρόπους: α) το οίδημα, η καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων και η παραγωγή βλέννης μπορούν να προκαλέσουν απόφραξη των αεραγωγών και συριγμό, β) η ανοσιακή απάντηση στον ιό συμβάλλει στην παθογένεση των συμπτωμάτων και γ) από τη βλάβη του βλεννογόνου διευκολύνεται η επαφή των αλλεργιογόνων με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και εκτίθενται οι νευρικές απολήξεις με αποτέλεσμα να προάγεται η νευρογενής φλεγμονή.¹⁴

Ασθενείς με άσθμα δεν έχουν απαραίτητως περισσότερα κοινά κρυολογήματα και η βαρύτητα ή η διάρκεια των ιογενών λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού δεν αυξάνει από την παρουσία αλλεργίας του αναπνευστικού ή άσθματος. Δεν ισχύει όμως το ίδιο και για το κατώτερο αναπνευστικό. Προοπτική μελέτη, που αφορούσε σε ζευγάρια με ένα ατοπικό ασθματικό και ένα φυσιολογικό άτομο, έδειξε ότι οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού από ρινοϊό προκαλούν μεγαλύτερης διάρκειας ($p=0,005$) και βαρύτητας ($p=0,001$) συμπτώματα από το κατώτερο αναπνευστικό στους ασθματικούς σε σχέση με τους υγιείς. Σε αυτή τη μελέτη οι ασθματικοί δεν παρουσίασαν περισσότερες ιογενείς λοιμώξεις, ούτε διέφεραν ως προς τη συχνότητα, τη βαρύτητα και τη διάρκεια των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού.¹⁵

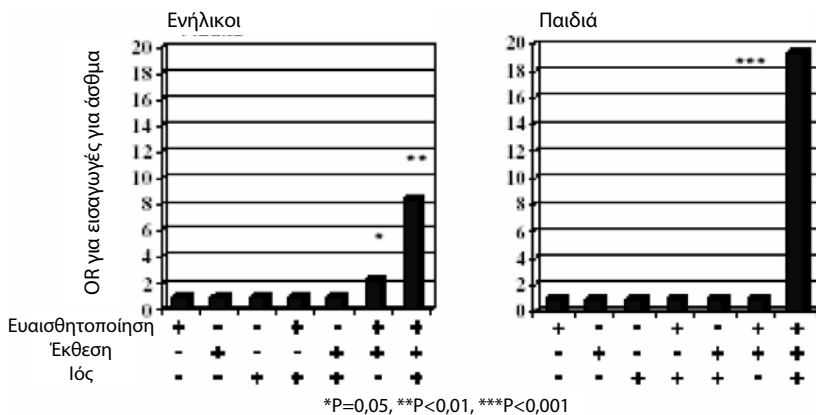
Ασθενείς με ατοπία φαίνεται ότι παρουσιάζουν σχετική αδυναμία να ξεπεράσουν τις ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού, πιθανόν λόγω μειωμένης παραγωγής ιντερφερόνης-γ

(IFN- γ) που παίζει σημαντικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού κατά των λοιμώξεων και κυρίως κατά των λοιμώξεων από ενδοκυττάρια παθογόνα. Τα πιο κοινά ενδοκυττάρια παθογόνα είναι οι ιοί, όπως οι ρινοϊοί, που είναι το συχνότερο αίτιο κοινού κρυολογήματος.¹⁶

Σε πειραματική μελέτη, όταν κύτταρα περιφερικού αίματος από φυσιολογικά άτομα και ατοπικούς ασθματικούς ασθενείς εκτέθηκαν σε ρινοϊό και οι δύο ομάδες παράγαγαν IFN- γ . Όμως οι ατοπικοί ασθματικοί παράγαγαν πολύ λιγότερη σε σχέση με τους υγιείς. Επίσης στους ατοπικούς παρατηρήθηκε αυξημένη παραγωγή IL-4 και IL-10 (ατοπικού τύπου κυτταροκίνες). Συνεπώς η ατοπία ίσως επηρεάζει την έκβαση των ιογενών λοιμώξεων ανεξάρτητα από την παρουσία αλλεργιογόνου.¹⁷

Σε μελέτη από τους Zambrano και συν.¹⁸ όταν νεαροί ενήλικοι εθελοντές με ατοπικό άσθμα και φυσιολογικοί μάρτυρες μολύνθηκαν πειραματικά με ρινοϊό, οι ασθματικοί παρουσίασαν σημαντικά χειρότερη βαθμολογία συμπτωμάτων τόσο από το ανώτερο, όσο και από το κατώτερο αναπνευστικό κατά τη διάρκεια των 21 ημερών της παρακολούθησης μετά τη μόλυνση. Μεταξύ των ασθματικών, εκείνοι με υψηλά επίπεδα IgE (371-820 IU/ml) είχαν σημαντικά βαρύτερη συμπτωματολογία από το κατώτερο αναπνευστικό κατά τη διάρκεια των πρώτων τεσσάρων ημερών της λοίμωξης σε σχέση με αυτούς με χαμηλή IgE (29-124 IU/ml). Επίσης είχαν υψηλότερο αριθμό ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα, αυξημένη ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη στο ρινικό έκπλυμα και αυξημένα επίπεδα eNO πριν τη μόλυνση με το ρινοϊό και κατά τη διάρκεια των συμπτωμάτων της ιογενούς λοίμωξης. Φαίνεται δηλαδή ότι η ατοπική φλεγμονή που υπάρχει στους ασθματικούς ασθενείς με τα υψηλά επίπεδα IgE πριν τον ενοφθαλμισμό του ιού αποτελεί παράγοντα κινδύνου για σοβαρά συμπτώματα μετά την ιογενή λοίμωξη.

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ευαισθητοποιημένοι ασθματικοί ασθενείς (παιδιά και ενήλικοι) όταν πάσχουν από ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού διατρέχουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρό ασθματικό παροξυσμό εάν υπάρχει ταυτόχρονη έκθεση στο υπεύθυνο αλλεργιογόνο.^{19,20} Σε ευαισθητοποιημένα παιδιά ο συνδυασμός ιογενούς λοίμωξης του αναπνευστικού με ταυτόχρονη έκθεση στο υπεύθυνο αλλεργιογόνο αύξησε σχεδόν είκοσι φορές τον κίνδυνο εισαγωγής στο Νοσοκομείο με ασθματικό παροξυσμό, ενώ μεμονωμένα, οι συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου είχαν πολύ ασθενέστερη επίδραση (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Συνεργική επίδραση αλλεργικής ευαισθητοποίησης, έκθεσης στο αλλεργιογόνο και ιογενούς λοίμωξης στην αύξηση του κινδύνου για ασθματικό παροξυσμό.^{19,20}

Ο ρόλος του καπνού του τσιγάρου

Σε μελέτες σε ζώα έχει δειχθεί ότι ο καπνός του τσιγάρου μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή του κατώτερου αναπνευστικού. Στους ανθρώπους υπάρχουν λίγες μελέτες, αν και σε παιδιά έχει δειχθεί συσχέτιση μεταξύ της παθητικής έκθεσης (γονείς καπνιστές) και αυξημένου αριθμού ηωσινοφίλων, ουδετεροφίλων και κυττάρων IgE (+) στο ρινικό βλεννογόνο. Μπορούμε να υποθέσουμε ότι η τοπική φλεγμονή που δημιουργείται από τον καπνό του τσιγάρου, προδιαθέτει σε αλλεργικού τύπου απαντήσεις κατά τη διάρκεια έκθεσης σε αεροαλλεργιογόνα.

Μερικοί ερευνητές έχουν παρατηρήσει συσχέτιση μεταξύ παθητικής έκθεσης παιδιών στον καπνό του τσιγάρου (γονείς καπνιστές) και δεικτών συστηματικής ατοπικής φλεγμονής (επίπεδα IgE ορού, ηωσινοφιλία, θετικές δερματικές δοκιμασίες νυγμού). Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι η έκθεση των παιδιών στον καπνό του τσιγάρου προκαλεί ανοσιακές απαντήσεις εκτός από την επίδραση που έχει στην πνευμονική λειτουργία. Οπωσδήποτε όμως απαιτούνται περισσότερες μελέτες.²

Συμπεράσματα

Η ευαισθητοποίηση στα πρώτα χρόνια της ζωής ιδιαίτερα με ταυτόχρονα υψηλό επίπεδο έκθεσης στο υπεύθυνο αεροαλλεργιογόνο έχει σαφή επίδραση στην εκδήλωση συμπτωμάτων άσθματος και στην πνευμονική λειτουργία στα παιδιά. Η έκθεση του ευαισθητοποιημένου ατόμου στο σχετικό αεροαλλεργιογόνο αυξάνει τους δείκτες φλεγμονής των αεραγωγών καθώς και τα συμπτώματα άσθματος.

Οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού σε αλλεργικούς ασθματικούς προκαλούν βαρύτερα και μεγαλύτερης διάρκειας συμπτώματα από το κατώτερο αναπνευστικό. Ιδιαίτερα ο συνδυασμός ιογενούς λοίμωξης του αναπνευστικού με ταυτόχρονη έκθεση στο αλλεργιογόνο σε ευαισθητοποιημένο άτομο μπορεί να προκαλέσει ασθματικό παροξυσμό που απαιτεί εισαγωγή στο Νοσοκομείο.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Babu KS, Arshad SH. The role of allergy in the development of airway inflammation in children. *Paediatr Respir Reviews* 2003; 4: 40-46.
2. Prescott SL. The development of respiratory inflammation in children.. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 89-96.
3. Murray CS, Woodcock A, Custovic A. The role of indoor allergen exposure in the development of sensitization and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 407-412.
4. Lau S, Nickel R, Niggemann B, Gróber C, Sommerfeld C, Illi S, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev* 2002; 3: 265-272.
5. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 709-714.
6. Cullinan P, MacNeill SJ, Harris JM, Moffat S, White C, Mills P, et al. Early allergen exposure, skin prick responses, and atopic wheeze at age 5 in English children: a cohort study. *Thorax* 2004; 59: 855-861.
7. Custovic A, Simpson A. Environmental allergen exposure, sensitisation and asthma: from whole populations to individuals at risk. *Thorax* 2004; 59: 825-827.
8. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, Wahn U and the Multicentre

- Allergy Study Group. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000; 356: 1392-1397.
9. Alvarez MJ, Olaguibel JM, Acero S, Garcia BE, Tabar AI, Urbiola E. Effect of current exposure to Der p 1 on asthma symptoms, airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness in mite-allergic asthmatics. *Allergy* 2000; 55: 185-190.
 10. Simpson A, Custovic A, Pipis S, Adisesh A, Faragher B, Woodcock A. Exhaled nitric oxide, sensitization, and exposure to allergens in patients with asthma who are not taking inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 45-49.
 11. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gróber C, Wahn U, on behalf of the Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368: 763-770.
 12. Anthracopoulos MB, Mantzouranis E, Paliatso AG, Tzavelas G, Lagona E, Nicolaidou P, et al. Different effects of sensitization to mites and pollens on wheezing and spirometry in children: a population-based cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007 (in press).
 13. Lowe LA, Woodcock A, Murray CS, Morris J, Simpson A, Custovic A. Lung function at age 3 years: effect of pet ownership and exposure to indoor allergens. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 996-1001.
 14. Gern JE. Mechanisms of virus-induced asthma. *J Pediatr* 2003; 142: S9-S14.
 15. Corne JM, Marshall C, Smith S, Schreiber J, Sanderson G, Holgate ST, et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2002; 359(9309): 831-834.
 16. Παπαδόπουλος ΝΓ. Ανοσολογικές διαταραχές σε ατοπικά παιδιά. Προδιαθέτουν σε λοιμώξεις; 11^η Διημερίδα Παιδιατρικών Αναπνευστικών Παθήσεων. Τόμος Πρακτικών. Αθήνα 2002; 28-33.
 17. Papadopoulos NG, Stanciu LA, Papi A, Holgate ST, Johnston SL. A defective type-1 response to rhinovirus in atopic asthma. *Thorax* 2002; 57: 328-332.
 18. Zambrano JC, Carper HT, Rakes GP, Patrie J, Murphy DD, Platts-Mills TA, et al. Experimental rhinovirus challenges in adults with mild asthma: response to infection in relation to IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1008-1016.
 19. Murray CS, Poletti G, Kebabdz T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006; 61: 376-382.
 20. Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL, Woodcock A. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002; 324(7340): 763-766.

Εκδήλωση αλλεργικής νόσου σε παιδιά που διαμένουν σε αστικό και αγροτικό περιβάλλον

N. Νικολάου, Κ. Πρίφτης

Ενώ πρόσφατες μελέτες σε ανεπτυγμένες χώρες παρουσιάζουν την αυξητική τάση του επιπολασμού του άσθματος και των άλλων αλλεργικών νοσημάτων κατά τις τελευταίες δεκαετίες να έχει μάλλον ανακοπεί, σε πολλές αναπτυσσόμενες, τόσο η αύξηση του επιπολασμού όσο και των δεικτών της νοσηρότητας φαίνεται ότι συνεχίζεται.¹ Η παρατηρούμενη αύξηση αποδίδεται στην αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Η μελέτη των αλλεργικών νοσημάτων σε αστικό και αγροτικό περιβάλλον έχει αποκαλύψει ότι υπάρχει μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά στην ευεργετική ή επιβλαβή επίδραση των διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων. Όπως είναι ευνόητο, αυτή η ετερογένεια εμποδίζει τη διατύπωση μιας απλής ερμηνείας ή μιας μοναδικής θεωρίας που να ερμηνεύει τις παρατηρούμενες ιδιαιτερότητες σε κάθε πληθυσμό.²

ΑΛΛΕΡΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΓΡΟΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ

Διαφορές στον επιπολασμό των αλλεργικών νοσημάτων παιδιών που διαμένουν σε αστικό ή σε αγροτικό περιβάλλον έχουν καταγραφεί σε πολλές χώρες και η γενική αντίληψη που φαίνεται να επικρατεί είναι ότι υψηλότεροι δείκτες παρατηρούνται στις αστικές περιοχές. Οι πρώτες ενδιαφέρουσες μελέτες προερχόμενες από την Αφρική (Αιθιοπία, Κένυα, Γκάνα, Νότιος Αφρική) έδειξαν ότι πληθυσμοί που ζούσαν σε αγροτικές περιοχές μακριά από την επίδραση ενός αστικο-δυτικού προτύπου παρουσίαζαν πολύ χαμηλότερους επιδημιολογικούς δείκτες για τα αλλεργικά νοσήματα.³⁻⁶ Ως προστατευτικοί παράγοντες έναντι του κινδύνου ανάπτυξης αλλεργιών είχαν προταθεί ο παραδοσιακός αγροτικός τρόπος ζωής (στενή επαφή με ζώα, κατανάλωση μη παστεριωμένου γάλακτος, κλπ.) και οι παρασιτικές λοιμώξεις. Μελέτες που ακολούθησαν και από τις άλλες ηπείρους επιβεβαίωσαν τη διαφορά μεταξύ αστικού και αγροτικού περιβάλλοντος και τρόπου ζωής, επισημαίνοντας τον ιδιαίτερο ρόλο των επιμέρους περιβαλλοντικών παραγόντων (αλλεργιογόνα, ατμοσφαιρική ρύπανση, κάπνισμα, λοιμώξεις, δάιατα, κλπ.) στην ανάπτυξη της αλλεργικής νόσου.⁷⁻¹⁰

Φυσικά, η διαμονή σε διαφορετικές αγροτικές περιοχές δεν προσφέρει τον ίδιο βαθμό προστασίας στην ανάπτυξη αλλεργιών. Για παράδειγμα, στην κεντρική και βόρεια Ευρώπη ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί στη διερεύνηση των διαφορών μεταξύ αγροτικών κτηνοτροφικών και μη κτηνοτροφικών περιοχών, καθώς ο επιπολασμός των αλλεργικών νοσημάτων παρουσιάζεται συνήθως χαμηλότερος σε πληθυσμούς που έχουν ως κυρία απασχόληση την κτηνοτροφία.¹¹⁻¹³ Η στενή επαφή με τα ζώα, η έκθεση σε αυξημένα επίπεδα ενδοτοξίνης και

μικροβιακών παραγόντων που αφθονούν στο περιβάλλον μιας φάρμας, σε συνδυασμό με την κατανάλωση μη παστεριωμένου γάλακτος θεωρήθηκαν ως οι κύριοι παράγοντες που συντελούν στην εμφάνιση του προστατευτικού φαινομένου. Νεότερα δεδομένα έρχονται να προσθέσουν ότι και το είδος των ζώων στις διάφορες φάρμες παίζει καθοριστικό ρόλο, αφού βρέθηκε ότι η εκτροφή χοίρων και αγελάδων σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά άσθματος, ενώ αντίθετη επίδραση έχει η εκτροφή προβάτων και κουνελιών.¹⁴

Κατά αντιστοιχία κάθε αστικό περιβάλλον δεν συνοδεύεται στον ίδιο βαθμό με την πιθανότητα αύξησης των αλλεργικών νοσημάτων. Στη νότια Ασία ο επιπολασμός του παιδικού άσθματος ήταν περισσότερο από διπλάσιος (28,7 έναντι 12%) σε μια παλαιά, πυκνοκατοικημένη πόλη σε σχέση με μια καθαρή, με νεόκτιστες από μπετόν σύγχρονες οικοδομές, κανονισμούς εκπομπής ρύπων και χρήση ηλεκτρικών κουζινών.¹⁵ Σε ορισμένες πολιτείες στις ΗΠΑ, διαπιστώθηκε ότι οι μεγαλύτεροι δείκτες παρατηρούνται στις κεντρικότερες πιο πυκνοκατοικημένες περιοχές των πόλεων από ότι στις πιο αραιοκατοικημένες περιοχές.¹⁶

Ορισμός αστικών – αγροτικών περιοχών

Είναι δύσκολο να συγκριθούν μελέτες από διαφορετικές χώρες καθώς συχνά υπάρχουν σημαντικές διαφορές ως προς τον ορισμό των αστικών και αγροτικών περιοχών. Στη Σουηδία,¹¹ αγροτική θεωρείται μια περιοχή με λιγότερους από 200 κατοίκους, στη Μογγολία¹⁷ με λιγότερους από 1000 και στις ΗΠΑ¹⁸ με λιγότερους από 2500. Ο αστικός πληθυσμός μιας μελέτης στην Κένυα⁴ προερχόταν από μια πόλη των 2 εκατομμυρίων, στην Μογγολία¹⁷ των 750.000 και στην Κύπρο¹⁹ των 250.000 χιλιάδων κατοίκων. Είναι προφανές ότι διαφορετικοί ορισμοί, βασισμένοι σε πληθυσμιακούς αριθμούς ή ταχυδρομικούς κώδικες, δυσχεραίνουν την σύγκριση μελετών προερχόμενων από διαφορετικά σημεία της γης. Επιπλέον, διαφορετικοί πληθυσμοί είναι δυνατό να έχουν διαφορετική κουλτούρα και τρόπο ζωής, διαφορετικές περιβαλλοντικές επιδράσεις και ασφαλώς διαφορετικό γενετικό υπόστρωμα.

Επίδραση των δυο περιοχών στους διάφορους αλλεργικούς φαινότυπους

Έχει επικρατήσει η άποψη ότι ο επιπολασμός της αλλεργικής ευαισθητοποίησης, της αλλεργικής ρινίτιδας και του άσθματος αυξάνονται παράλληλα. Αυτό δεν ανταποκρίνεται κατ' ανάγκη στην πραγματικότητα αφού ο επιπολασμός του άσθματος μπορεί να μην αυξάνεται παράλληλα με της ευαισθητοποίησης ούτε να είναι το αποτέλεσμα της αυξημένης ευαισθητοποίησης με την οποία έχει συνδεθεί στενά.²⁰ Μελέτες σε αγροτικές – αστικές περιοχές έμμεσα επιβεβαιώνουν αυτήν την άποψη. Ενώ μεγαλύτερη συχνότητα αλλεργιών έχει συστηματικά καταγράφει σε διάφορες αστικές περιοχές, η παρατηρούμενη επίδραση του αστικού περιβάλλοντος στους διάφορους αλλεργικούς φαινότυπους (π.χ. ευαισθητοποίηση, άσθμα, ρινίτιδα) διαφέρει από περιοχή σε περιοχή. Σε πρόσφατη μελέτη από την Μογγολία ο επιπολασμός της ευαισθητοποίησης και της αλλεργικής ρινίτιδας ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στις αστικές σε σύγκριση με τις αγροτικές περιοχές. Ωστόσο, δεν υπήρχε διάφορα στον επιπολασμό του άσθματος μεταξύ των δυο περιοχών, παρά μόνο στην κλινική προβολή της νόσου που ήταν σοβαρότερη στις αστικές. Το είδος της ευαισθητοποίησης διέφερε επίσης μεταξύ των δυο περιοχών με πολύ υψηλότερο ποσοστό ευαισθητοποίησης στις γύρεις στις αστικές περιοχές.¹⁷ Στην Ζάμπια, παρά το υψηλό ποσοστό ευαισθητοποίησης σε αεροαλλεργιογόνα και στις δυο περιοχές, η συχνότητα του άσθματος δεν ήταν στενά συνδεδεμένη με την ατοπία.²¹ Συνεπώς, η μεγάλη διάφορα μεταξύ αγροτικών και αστικών περιοχών φαίνεται ότι δε βρίσκεται τόσο στον επιπολασμό των φαινοτύπων, όσο

στον υποκείμενο μηχανισμό με τον οποίο εκδηλώνεται ο φαινότυπος. Ατοπία και άσθμα συχνά κινούνται ανεξάρτητα το ένα από το άλλο, συνυπάρχουν στις αγροτικές περιοχές, ενώ συνδέονται περισσότερο στις αστικές.²

Ο ρόλος του κοινωνικο-οικονομικού και του φυλετικού παράγοντα

Είναι πιθανό σε ορισμένες χώρες οι παρατηρούμενες διάφορες ως προς την εκδήλωση της αλλεργικής νόσου στο αστικό και αγροτικό περιβάλλον να συσχετίζονται με το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο του πληθυσμού της κάθε περιοχής. Οι Mercer και συν.²² σε πρόσφατη μελέτη από την Νότιο Αφρική, εξέτασαν την σχέση ανάμεσα στην συχνότητα και τη βαρύτητα της αλλεργικής ρινίτιδας με το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο και διαπίστωσαν ότι η συχνότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη σε έφηβους από τα ανωτέρα κοινωνικά στρώματα. Η συχνότητα βρογχόσπασμου μετά από άσκηση και ατοπίας στη Γκάνα ήταν μεγαλύτερη στα παιδιά πλούσιων σε σχέση με παιδιά φτωχότερων οικογενειών, καταδεικνύοντας πως η οικονομική κατάσταση έχει μεγαλύτερη σημασία από τον τόπο κατοικίας.³ Ωστόσο, μελέτες από την Κένυα δεν έδειξαν συσχέτιση μεταξύ κοινωνικό-οικονομικού επιπέδου και άσθματος.⁴ Σε ορισμένες πολιτείες στην Βόρειο Αμερική, παρατηρείται αυξημένος επιπολασμός άσθματος σε παιδιά που ζουν στις πόλεις ανεξαρτήτως οικογενειακού εισοδήματος ή εθνικότητας.²³ Τέλος, στην περιοχή του Connecticut το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο δε σχετίζεται με την εκδήλωση άσθματος, ενώ συνδέεται η εθνικότητα (Αφρικανο-Αμερικάνικη, Ισπανική) με αυξημένη συχνότητα της νόσου. Επιπλέον, τα παιδιά Αφρικανο-Αμερικάνικης καταγωγής παρουσιάζουν σοβαρότερη μορφή της νόσου από παιδιά Καυκάσιας καταγωγής ανεξαρτήτως της διαμονής σε αστικές ή αγροτικές περιοχές.²⁴

Αστικό - αγροτικό περιβάλλον και Θεωρία της Υγιεινής

Σύμφωνα με τη θεωρία της υγιεινής οι αλλαγές που συνδέονται με το δυτικό τρόπο ζωής έχουν οδηγήσει στη μικρότερη έκθεση σε λοιμογόνους παράγοντες και τα προϊόντα τους στην πρώτη παιδική ηλικία, με αποτέλεσμα τη μη φυσιολογική ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος και την εκτροπή του προς ανάπτυξη ατοπίας και αλλεργικών νοσημάτων.²⁵ Η σχέση μεταξύ της αύξησης του επιπολασμού των αλλεργικών νοσημάτων και της περιορισμένης έκθεσης σε λοιμογόνους παράγοντες και τα προϊόντα τους, έχει επιβεβαιωθεί από μεγάλο αριθμό μελετών τα τελευταία χρόνια. Σε πρόσφατη εργασία από την Ινδία,²⁶ μελετήθηκαν παιδιά που διαμένουν σε αγροτικές περιοχές, ζουν σε στενή επαφή με ζώα, σε σπίτια με χωμάτινο πάτωμα, γενικά κακές συνθήκες υγιεινής (έμμεσος δείκτης υψηλότερης μικροβιακής έκθεσης) και έχουν μεγαλύτερη έκθεση σε ενδοτοξίνη, όπως φαίνεται από τα αυξημένα επίπεδα της σε δείγματα οικιακής σκόνης (άμεσος δείκτης μικροβιακής έκθεσης). Διαπιστώθηκε ότι παρουσιάζουν χαμηλότερο επιπολασμό ατοπίας και αλλεργικών νόσων από τα παιδιά των αστικών περιοχών που δεν υφίστανται αυτήν την έκθεση.

Αποτελεί παγκόσμιο φαινόμενο οι βελτιωμένες συνθήκες υγιεινής να χαρακτηρίζουν περισσότερο τις αστικές περιοχές. Παρ' όλη την πρόοδο όμως, σε ορισμένες αστικές περιοχές στις ΗΠΑ, οι συνθήκες υγιεινής που επικρατούν είναι άθλιες και φαίνεται ότι η μεγαλύτερη έκθεση σε λοιμογόνους παράγοντες κάθε άλλο πάρα συμβάλλει στη μείωση του επιπολασμού του άσθματος και των άλλων αλλεργικών νοσημάτων.¹⁶ Στην Νότιο Αφρική, οι κακές συνθήκες υγιεινής σε αγροτική περιοχή δεν προστάτευαν τα παιδιά της φυλής Xhosa από εντυπωσιακή αύξηση του επιπολασμού άσθματος και ατοπίας κατά τα τελευταία 20 χρόνια.²⁷ Άλλοι παράγοντες όπως το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, η έκθεση σε διαφορετικά

αλλεργιογόνα, η δίαιτα και το γενετικό υπόστρωμα διαδραματίζουν σημαντικότερο ρόλο στην εκδήλωση αλλεργιών στις περιοχές αυτές.

Ατμοσφαιρική ρύπανση και αυξημένη συχνότητα αναπνευστικών αλλεργιών

Τα υψηλά επίπεδα ατμοσφαιρικών ρύπων έχουν συσχετισθεί με τον αυξημένο επιπολασμό της αναπνευστικής αλλεργίας.²⁸ Παράλληλα, φαίνεται να συμβάλλει η χρήση σύγχρονων καυσίμων (diesel, kerosene).²⁹ Πάρα το γεγονός ότι ο ακριβής ρόλος της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην εκδήλωση των αλλεργικών νοσημάτων παραμένει αδιευκρίνιστος, ολοένα και αυξάνεται ο όγκος των επιστημονικών δεδομένων που προβάλλει τα υψηλά επίπεδα των μικρο-σωματίδιων από ρύπους αυτοκινήτων σε συνδυασμό με την ικανότητα τους να μεταβάλλουν την αντιγονικότητα διάφορων αλλεργιογόνων (κυρίως γύρεων) ως ένα από τους σημαντικότερους παράγοντες που συμβάλλουν στην αύξηση του επιπολασμού και της βαρύτητας των αναπνευστικών αλλεργιών στις αστικές περιοχές.³⁰ Άλλη σύγχρονη θεωρία υποστηρίζει ότι η αυξημένη συχνότητα των αλλεργικών παθήσεων στις αστικές περιοχές μπορεί εν μέρει να εξηγηθεί από τη μικρότερη έκθεση σε ορισμένα αλλεργιογόνα όπως είναι οι γύρεις. Λόγω της ιδιαιτερότητας του σύγχρονου τρόπου ζωής τα παιδιά μένουν περισσότερο μέσα στο σπίτι, με αποτέλεσμα την χαμηλότερη έκθεση σε αλλεργιογόνα που αφθονούν στη φύση και τελικά, οδηγούνται σε χαμηλότερη ανοχή σε αυτά τα αλλεργιογόνα (ανάστροφη μορφή ανοσοθεραπείας).³¹

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΧΩΡΟ

Αν και η Ελλάδα συγκρατείται μεταξύ των χωρών με το χαμηλότερο επιπολασμό των αλλεργικών νοσημάτων που παρατηρούνται στην Ευρώπη,¹ πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι υπάρχει σταθερά αυξητική τάση του επιπολασμού παιδικού άσθματος τα τελευταία 25 χρόνια. Ακολουθώντας την ίδια μεθοδολογία σε τέσσερις διαφορετικές χρονικές περιόδους, οι Ανθρακόπουλος και συν.³² έδειξαν ότι ο επιπολασμός του ενεργού άσθματος σε παιδιά ηλικίας 8-10 χρόνων στην Πάτρα αυξήθηκε από 1,5% το 1978 σε 4,6% το 1991, σε 6% το 1998 και 6,9% το 2003. Την συνεχιζόμενη ανοδική τάση με βραδύτερο ρυθμό όμως τα τελευταία χρόνια, υποστηρίζουν έμμεσα και τα ευρήματα μελέτης που κατέγραψε σημαντική αύξηση του αριθμού εισαγωγών και επανεισαγωγών παιδιών με ασθματικό παροξυσμό στα κεντρικά Παιδιατρικά Νοσοκομεία της Αθήνας κατά την περίοδο 1978-2000.³³

Ως ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που συμβάλλει στην αυξανόμενη συχνότητα εκδήλωσης αναπνευστικών αλλεργικών νοσημάτων στα μεγάλα αστικά κέντρα έχουν προταθεί τα υψηλά επίπεδα ατμοσφαιρικών ρύπων.^{9,28} Αναμφίβολα τις τελευταίες δεκαετίες, η πυκνοκατοικημένη Αθήνα έχει καταστεί ως ένα από τα καταλληλότερα αστικά μοντέλα μελέτης των επιπτώσεων της αυξημένης ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην υγεία. Σε μια συντονισμένη προσπάθεια διερεύνησης της επίδρασης της ατμοσφαιρικής ρύπανσης και του τόπου διαμονής στην εκδήλωση των αλλεργικών παθήσεων, οι Πρίφτης και συν.^{34,35} μελέτησαν παιδιά αστικής περιοχής (Μαρούσι) εκτεθειμένα σε υψηλά επίπεδα ατμοσφαιρικών ρύπων, και παιδιά που διαμένουν σε αγροτική περιοχή (Αλιάρτος) με σαφώς χαμηλότερα επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης για περίοδο 8 ετών. Η έρευνα κατέδειξε ότι δεν υπήρχε διάφορα στην συχνότητα του άσθματος και του εκζέματος ανάμεσα στις δυο περιοχές, πλην της αλλεργικής ρινίτιδας που ήταν υψηλότερη στο Μαρούσι. Ενδιαφέρον προκαλεί το εύρημα των αυξημένων μη ειδικών αναπνευστικών συμπτωμάτων όπως του βήχα και των επηρεασμένων παραμέτρων πνευμονικής λειτουργίας (χαμηλότερη FEF₅₀

βραδύτερος ρυθμός αύξησης FVC) στα παιδιά της αστικής περιοχής, που ενδεχομένως αντανακλούν τις συνέπειες της μακροχρόνιας έκθεσης σε υψηλά επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Επιπλέον, τα παιδιά της αστικής περιοχής παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ευαισθητοποίησης στα αλλεργιογόνα γάτας, γύρη ελιάς και *Parietaria officinallis*. Η χαμηλότερη συχνότητα ατοπίας στα παιδιά της αγροτικής περιοχής ήταν ανεξάρτητη της στενής ενασχόλησης με κτηνοτροφικές δραστηριότητες, γεγονός που συνηγορεί στην αντίληψη ότι η διαμονή σε αγροτικές περιοχές (κτηνοτροφικές και μη) προστατεύει από την ανάπτυξη ατοπίας και ότι η αυξημένη ευαισθητοποίηση στα παιδιά του Μαρουσιού είναι κυρίως προϊόν των ιδιαίτερων αστικών επιδράσεων.

Σειρά δεδομένων από την Κρήτη επιβεβαιώνει την αυξημένη συχνότητα αλλεργικής ευαισθητοποίησης παιδιών που κατοικούν στις αστικές περιοχές και την χαμηλή σε παιδιά που ζουν σε αγροτικές. Τα ευρήματα όμως αδυνατούν να αποδώσουν την χαμηλότερη συχνότητα που παρατηρείται στις αγροτικές περιοχές στην στενή κτηνοτροφική ενασχόληση, γεγονός που χρησιμοποιείται για να δικαιολογεί τα ευρήματα των περισσότερων μελετών από την κεντρική και βόρεια Ευρώπη.^{36,37} Φυσικά, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η έννοια της έκθεσης σε «κτηνοτροφικό περιβάλλον» διαφέρει αισθητά ανάμεσα στην Ελλάδα και τις άλλες Ευρωπαϊκές χώρες. Στην Ελλάδα υπάρχουν κυρίως μικρές φάρμες αιγοπροβάτων σε ανοικτούς χώρους όπου γίνεται κατανάλωση βρασμένου γάλακτος, ενώ στις άλλες Ευρωπαϊκές χώρες υπάρχουν μεγάλες φάρμες βοοειδών σε κλειστά υποστατικά με κατανάλωση μη παστεριωμένου γάλακτος. Ως πιθανότερο θα πρέπει να θεωρηθεί ότι άλλοι παράγοντες (π.χ. δάιατα) σχετίζονται με τον προστατευτικό ρόλο της διαμονής στην ύπαιθρο. Νεότερα πάντως δεδομένα από την μεγαλόνησο, υποστηρίζουν πως η κατανάλωση φρέσκων φρούτων, λαχανικών και ξηρών καρπών επιτόπια παραγωγής σε συνδυασμό με την πιστή εφαρμογή της κλασικής μεσογειακής διατροφής (δάιατα πλούσια σε αντιοξειδωτικούς παράγοντες) είναι δυνατό να προφυλάσσουν από την εκδήλωση αλλεργιών στην αγροτικό πληθυσμό της Κρήτης.³⁸

Στην Κύπρο τα αποτελέσματα της μοναδικής μέχρι στιγμής επιδημιολογικής έρευνας για τις αλλεργικές παθήσεις στο νησί, δίνουν μια ακόμη πιο διαφορετική εικόνα της επίδρασης του τόπου διαμονής στην εκδήλωση αλλεργιών.¹⁹ Ενώ στην Λεμεσό (νότια παράλια) ο επιπολασμός των ασθματικών συμπτωμάτων σε παιδιά ηλικίας 7-8 χρόνων δε διέφερε μεταξύ αστικών και αγροτικών περιοχών, στην Λευκωσία (κέντρο της νήσου, 70 χιλιόμετρα βορειοανατολικά της Λεμεσού) ο επιπολασμός ήταν σημαντικά υψηλότερος στα παιδιά των αστικών περιοχών (9 έναντι 6%). Στα παιδιά ηλικίας 13-14 χρόνων παρατηρήθηκε το ίδιο φαινόμενο στη Λεμεσό, άλλα στην Λευκωσία η διάφορα μεταξύ αστικών και αγροτικών περιοχών έπαψε να είναι στατιστικά σημαντική. Αξιοσημείωτο είναι ότι σε επίπεδο πόλεων η συχνότητα ασθματικών συμπτωμάτων και στις δυο ηλικιακές ομάδες ήταν υψηλότερη στην περιοχή της Λευκωσίας. Από πλευράς ευαισθητοποίησης σε διάφορα αεροαλλεργιογόνα, στην Λεμεσό δεν παρατηρήθηκε διαφορά ανάμεσα στις δυο περιοχές. Στη Λευκωσία τα παιδιά των αστικών περιοχών είχαν αυξημένη συχνότητα ευαισθητοποίησης στο άκαρι της σκόνης του σπιτιού, ενώ τα παιδιά των αγροτικών περιοχών στα γρασιδία. Σε αντίθεση με τα ευρήματα από άλλες χώρες, στην Κύπρο διαπιστώθηκε ότι η έκθεση σε υψηλά επίπεδα ενδοτοξίνης σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα ατοπίας ανεξαρτήτως του τόπου διαμονής.³¹

Συμπεράσματα

Οι διαφορές στην συχνότητα και την βαρύτητα των αλλεργικών παθήσεων μεταξύ αστικών και αγροτικών περιοχών είναι παγκόσμιο φαινόμενο. Χαρακτηρίζονται από σημαντική

ετερογένεια μεταξύ των διαφόρων αλλεργικών φαινότυπων όπου συμβάλει η εμπλοκή μεγάλου αριθμού περιβαλλοντικών και μη παραγόντων.

Αλλεργιογόνα, κατοικίδια ζώα, φάρμες, μικρόβια, ενδοτοξίνη, παράσιτα, συνθήκες υγιεινής διαβίωσης, λοιμώξεις, μη παστεριωμένο γάλα, διατροφή, παχυσαρκία, κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, κάπνισμα, ατμοσφαιρική ρύπανση, γενετικό υπόστρωμα και πολλοί άλλοι παράγοντες συμμετέχουν στην ανάπτυξη των αλλεργικών νοσημάτων ασκώντας ευνοϊκές ή προφυλακτικές επιδράσεις. Λεπτομερής μακροχρόνια μελέτη όλων αυτών των παραμέτρων μέσα σε ένα αστικο-αγροτικό πλαίσιο, θα συνεισφέρει σημαντικά στην γενικότερη προσπάθεια κατανόησης των παθογενετικών μηχανισμών που οδηγούν στην σύγχρονη επιδημία της «αλλεργικής νόσου». Με την διεξαγωγή προσεκτικά σχεδιασμένων προοπτικών μελετών που ανταποκρίνονται στις ιδιαιτερότητες του ευρύτερου Ελληνικού χώρου, ίσως καταφέρουμε να εντοπίσουμε τους παράγοντες που επιδρούν προστατευτικά σε κάθε περιοχή, με απώτερο σκοπό τη μελλοντική εφαρμογή αυτής της γνώσης στον αγώνα για την αντιμετώπιση και την πρόληψη των αλλεργικών παθήσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733-743.
2. Nicolaou N, Siddique N, Custovic A. Allergic disease in urban and rural populations: increasing prevalence with increasing urbanization. *Allergy* 2005; 60: 1357-1360.
3. Addo-Yobo EO, Woodcock A, Allotey A, Baffoe-Bonnie B, Strachan D, Custovic A. Exercise-induced bronchospasm and atopy in Ghana: two surveys ten years apart. *PLoS Med* 2007; 4: e70.
4. Ng'ang'a LW, Odhiambo JA, Mungai MW, Gicheha CM, Nderitu P, Maingi B, et al. Prevalence of exercise induced bronchospasm in Kenyan school children: an urban-rural comparison. *Thorax* 1998; 53: 919-926.
5. Van Niekerk CH, Weinberg EG, Shore SC, Heese HV, Van Schalkwyk J. Prevalence of asthma: a comparative study of urban and rural Xhosa children. *Clin Allergy* 1979; 9: 319-314.
6. Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S, Parry E, Britton J. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet* 1997; 350: 85-90.
7. Hijazi N, Abalkhail B, Seaton A. Diet and childhood asthma in a society in transition: a study in urban and rural Saudi Arabia. *Thorax* 2000; 55: 775-779.
8. Kim YK, Chang YS, Lee MH, Hong SC, Bae JM, Jee YK, et al. Role of environmental exposure to spider mites in the sensitization and the clinical manifestation of asthma and rhinitis in children and adolescents living in rural and urban areas. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1305-1309.
9. Miyamoto T. Epidemiology of pollution-induced airway disease in Japan. *Allergy* 1997; 52: 30-34; discussion 5-6.
10. Wong GW, Ko FW, Hui DS, Fok TF, Carr D, von Mutius E, et al. Factors associated with difference in prevalence of asthma in children from three cities in China: multicentre epidemiological survey. *BMJ* 2004; 329: 486.
11. Braback L, Hjern A, Rasmussen F. Trends in asthma, allergic rhinitis and eczema among Swedish conscripts from farming and non-farming environments. A nationwide study over three decades. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 38-43.
12. Eduard W, Douwes J, Omenaas E, Heederik D. Do farming exposures cause or prevent asthma? Results from a study of adult Norwegian farmers. *Thorax* 2004; 59: 381-386.

13. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 194-200.
14. Ege MJ, Frei R, Bieli C, Schram-Bijkerk D, Waser M, Benz MR, et al. Not all farming environments protect against the development of asthma and wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol* 2007.
15. Mistry R, Wickramasingha N, Ogston S, Singh M, Devasiri V, Mukhopadhyay S. Wheeze and urban variation in South Asia. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 145-147.
16. Shapiro GG, Stout JW. Childhood asthma in the United States: urban issues. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 47-55.
17. Viinanen A, Munhbayarlah S, Zevgee T, Narantsetseg L, Naidansuren T, Koskenvuo M, et al. Prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and allergic sensitization in Mongolia. *Allergy* 2005; 60: 1370-1377.
18. Adler A, Tager I, Quintero DR. Decreased prevalence of asthma among farm-reared children compared with those who are rural but not farm-reared. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 67-73.
19. Nicolaou N, Yiallourous P, Pipis S, Ioannou P, Simpson A, Custovic A. Domestic allergen and endotoxin exposure and allergic sensitization in Cyprus. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 17-21.
20. Platts-Mills TA. Asthma severity and prevalence: an ongoing interaction between exposure, hygiene, and lifestyle. *PLoS Med* 2005; 2: e34.
21. Walraven GE, Nyan OA, Van Der Sande MA, Banya WA, Ceesay SM, Milligan PJ, et al. Asthma, smoking and chronic cough in rural and urban adult communities in The Gambia. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1679-1685.
22. Mercer MJ, Joubert G, Ehrlich RI, Nelson H, Poyser MA, Puterman A, et al. Socioeconomic status and prevalence of allergic rhinitis and atopic eczema symptoms in young adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 234-241.
23. Aligne CA, Auinger P, Byrd RS, Weitzman M. Risk factors for pediatric asthma. Contributions of poverty, race, and urban residence. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 873-877.
24. Higgins PS, Wakefield D, Cloutier MM. Risk factors for asthma and asthma severity in nonurban children in Connecticut. *Chest* 2005; 128: 3846-3853.
25. Platts-Mills TA, Erwin E, Heymann P, Woodfolk J. Is the hygiene hypothesis still a viable explanation for the increased prevalence of asthma? *Allergy* 2005; 60(Suppl 79): 25-31.
26. Vedanthan PK, Mahesh PA, Vedanthan R, Holla AD, Liu AH. Effect of animal contact and microbial exposures on the prevalence of atopy and asthma in urban vs rural children in India. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 571-578.
27. Steinman HA, Donson H, Kawalski M, Toerien A, Potter PC. Bronchial hyper-responsiveness and atopy in urban, peri-urban and rural South African children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 383-393.
28. Nicolai T, Carr D, Weiland SK, Duhme H, von Ehrenstein O, Wagner C, et al. Urban traffic and pollutant exposure related to respiratory outcomes and atopy in a large sample of children. *Eur Respir J* 2003; 21: 956-963.
29. Venn AJ, Yemaneberhan H, Bekele Z, Lewis SA, Parry E, Britton J. Increased risk of allergy associated with the use of kerosene fuel in the home. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1660-1664.
30. Heinrich J, Wichmann HE. Traffic related pollutants in Europe and their effect on allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 341-348.
31. Linneberg A. Hypothesis: urbanization and the allergy epidemic--a reverse case of immunotherapy? *Allergy* 2005; 60: 538-539.
32. Anthracopoulos MB, Liolios E, Panagiotakos DB, Triantou K, Priftis KN. Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: four questionnaire surveys during 1978-2003. *Arch Dis Child* 2007; 92: 209-212.
33. Priftis K, Panagiotopoulou-Gartagani P, Tapratzi-Potamianou P, Zachariadi-Xypolita A, Sagriotis A, Saxoni-Papageorgiou P. Hospitalizations for childhood asthma in Athens, Greece, from 1978

- to 2000. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 82-85.
34. Priftis KN, Anthracopoulos MB, Nikolaou-Papanagiotou A, Mantziou V, Paliatsos AG, Tzavelas G, et al. Increased sensitization in urban vs. rural environment - Rural protection or an urban living effect? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 209-216.
 35. Priftis KN, Anthracopoulos MB, Paliatsos AG, Tzavelas G, Nikolaou-Papanagiotou A, Douridas P, et al. Different effects of urban and rural environments in the respiratory status of Greek school-children. *Respir Med* 2007; 101: 98-106.
 36. Barnes M, Cullinan P, Athanasaki P, MacNeill S, Hole AM, Harris J, et al. Crete: does farming explain urban and rural differences in atopy? *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1822-1828.
 37. Zekveld C, Bibakis I, Bibaki-Liakou V, Pedioti A, Dimitroulis I, Harris J, et al. The effects of farming and birth order on asthma and allergies. *Eur Respir J* 2006; 28: 82-88.
 38. Chatzi L, Apostolaki G, Bibakis I, Skypala I, Bibaki-Liakou V, Tzanakis T, et al. Protective effect of fruits, vegetables and the Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete. *Thorax* 2007.

Genetic and environmental influences on childhood asthma

A. Simpson, A. Custovic

Asthma is the most common chronic disease in childhood and usually starts before school age.¹ It has increased in prevalence worldwide and the causes are largely unknown.¹ Evidence from twin studies indicates a strong genetic component,² however genetic studies of asthma have produced heterogeneous results with little replication.³ Although reasons for this are common to many complex diseases,⁴ more specific to asthma is the fact that studies have focussed mainly on adults, often with phenotypic heterogeneity or poor phenotype definition. In addition, little or no account has been taken of environmental exposures.⁵ Furthermore, antenatal and early life exposures to environmental factors are more likely have a greater impact on the immature immune system and airways, and the subsequent development of disease than those occurring in adulthood. The fundamental role of the environment in asthma development is emphasised by the increase in asthma prevalence seen since about 1960 – a time frame too short to be attributable to genetic factors alone. The environmental changes which have occurred in parallel include changes in diet and exercise, patterns of microbial exposure in early life with antibiotic usage and childhood immunisations, family size and childcare arrangements and changes to housing design.⁶ The increase in asthma prevalence is likely a consequence of environmental factors increasing the risk in genetically susceptible individuals mediated through gene-environment interactions.

In contrast to most other complex diseases (e.g. diabetes), asthma and allergic diseases start early in life and are unstable phenotypes which may progress or remit over time. Therefore, the optimum study design to investigate these disorders is the population based prospective birth cohort, overcoming problems of recall bias (due to retrospective data collection) and permitting careful longitudinal phenotyping of subjects. Allergic status, lung function and bronchial hyperresponsiveness, physician diagnosis and medication usage can be accurately defined. In addition contemporaneous measurement of environmental exposures (e.g. domestic endotoxin, allergen exposures, diet) is essential to facilitate the study of gene-environment interactions.

We have recently demonstrated the existence of a gene-environment interaction in the development of allergy and eczema within the setting of a birth cohort study⁷ (the Manchester Asthma and Allergy Study, MAAS. By taking objective measure of endotoxin exposure in the home and carefully phenotyping the children, we have shown that high endotoxin exposure is protective against the development of allergies and eczema but

only in children with a particular genotype group (C allele homozygotes of CD14/-159 rs2569190). Furthermore, these results explain the disparities in association studies of this SNP in different settings around the world. From our results it is clear that when the gene is studied in isolation, in communities with naturally high exposure to endotoxin e.g. farming communities like the Hutterites,⁸ the T allele would appear to be the risk allele. In contrast in communities with naturally low exposure to endotoxin, the C allele would appear to be the risk allele.⁹ In communities with a wide range of exposures there would be no apparent association between genotype and disease outcome,¹⁰ emphasising the point that if the genotype were studied in isolation, irrespective of the size of the population studied, this effect would have been missed.

It has been suggested that in order to detect gene-environment interactions it is necessary to study tens of thousands of subjects.¹¹ However, we detected this interaction (and provided a plausible explanation for apparently irreconcilable differences in previously published data) with a modest sample size of 442. These results have been replicated by other groups with comparable number of subjects.^{12,13} In contrast, the largest study of genetic determinants of IgE (which has not taken environmental exposures into account) was able to explain <1% of the variance,¹⁴ despite the fact that twin studies suggest heritability of ~60%¹⁵ and the selected genes were appropriate. The accompanying editorial emphasized that the study of subjects from a broad geographic area with diverse unmeasured environmental exposures overlooked the fact that many associations between genes and phenotype may not be linear or unidirectional and that true associations may be lost in studies of this scale, concluding that 'hypothesis driven genetic epidemiology might be a more effective and interesting partner for disease-oriented biologic research.'⁵

Power to detect associations clearly depends not only on size of population studied, but critically on accurate phenotyping and measurement of environmental exposures. Furthermore, for a disease that starts early in life, the use of birth cohorts allows phenotyping at or around the onset of disease and contemporaneous measurement of relevant environmental exposures. This approach is not applicable to disease areas such as maturity onset diabetes.

REFERENCES

1. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368(9537): 733-743.
2. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathews JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(6 Pt 1): 1351-1358.
3. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun* 2006; 7: 95-100.
4. Cardon LR, Palmer LJ. Population stratification and spurious allelic association. *Lancet* 2003; 361(9357): 598-604.
5. Vercelli D, Martinez FD. The Faustian bargain of genetic association studies: bigger might not be better, or at least it might not be good enough. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1303-1305.
6. Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 969-977; quiz 78.

7. Simpson A, John SL, Jury F, Niven R, Woodcock A, Ollier WE, et al. Endotoxin exposure, CD14, and allergic disease: an interaction between genes and the environment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 386-392.
8. Ober C, Tsalenko A, Parry R, Cox NJ. A second-generation genomewide screen for asthma-susceptibility alleles in a founder population. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1154-1162.
9. Baldini M, Lohman IC, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martinez FD. A Polymorphism* in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 976-983.
10. Kabesch M, Hasemann K, Schickinger V, Tzotcheva I, Bohnert A, Carr D, et al. A promoter polymorphism in the CD14 gene is associated with elevated levels of soluble CD14 but not with IgE or atopic diseases. *Allergy* 2004; 59: 520-525.
11. Luan JA, Wong MY, Day NE, Wareham NJ. Sample size determination for studies of gene-environment interaction. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1035-1340.
12. Zambelli-Weiner A, Ehrlich E, Stockton ML, Grant AV, Zhang S, Levett PN, et al. Evaluation of the CD14/-260 polymorphism and house dust endotoxin exposure in the Barbados Asthma Genetics Study. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1203-1209.
13. Eder W, Klimecki W, Yu L, von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander C, et al. Opposite effects of CD 14/-260 on serum IgE levels in children raised in different environments. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 601-607.
14. Maier LM, Howson JM, Walker N, Spickett GP, Jones RW, Ring SM, et al. Association of IL13 with total IgE: evidence against an inverse association of atopy and diabetes. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1306-1313.
15. Strachan DP, Wong HJ, Spector TD. Concordance and interrelationship of atopic diseases and markers of allergic sensitization among adult female twins. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 901-907.

Παχυσαρκία και φλεγμονή

Κ. Τσίγκος

Σήμερα, πάνω από το 30% των ενήλικων ατόμων στις περισσότερες δυτικές κοινωνίες, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται και η Ελλάδα, είναι παχύσαρκα. Η αύξηση της συχνότητας της παχυσαρκίας είναι ραγδαία και στον υπόλοιπο κόσμο, αρκεί κανείς να σκεφτεί ότι η συχνότητά της έχει διπλασιαστεί σε παγκόσμιο επίπεδο από το 1980 και μετέπειτα.¹ Με πάνω από 1 δισεκατομμύριο υπέρβαρους και παχύσαρκους σήμερα στη γη, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ανακήρυξε την παχυσαρκία ως παγκόσμια επιδημία. Εξαιρετικά ανησυχητική είναι εξ' άλλου η εκρηκτική αύξηση της παχυσαρκίας στην παιδική και εφηβική ηλικία.² Τα παχύσαρκα άτομα συχνά ανησυχούν για το αισθητικό και κοινωνικό στίγμα που τα συνοδεύει. Εκτός όμως αυτού, πρέπει να τονιστεί ότι η παχυσαρκία είναι νόσος με σημαντικές επιπλοκές όπως ο διαβήτης, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η στεφανιαία νόσος, η οστεοαρθρίτις και άλλες (Πίνακας 1).³ Οι επιπλοκές αυτές έχουν ως συνέπεια την αυξημένη θνητότητα, η οποία σύμφωνα με πολλές μεγάλες μελέτες αυξάνεται σταθερά με την αύξηση του σωματικού βάρους. Πραγματικά φαίνεται ότι η παχυσαρκία αρχίζει να ξεπερνάει τα λοιμώδη νοσήματα και τον υποσιτισμό ως ο κυριότερος παράγοντας νόσησης σε παγκόσμιο επίπεδο.^{1,3}

Είναι προφανές ότι με δεδομένο το γενετικό υπόβαθρο ενός ατόμου, σημαντικότερο ρόλο για την ανάπτυξη παχυσαρκίας παίζει και το περιβάλλον. Η ραγδαία αύξηση στην επίπτωση της παχυσαρκίας στις αναπτυσσόμενες χώρες την τελευταία εικοσαετία αναμφισβήτητα οφείλεται σε μεταβολές του περιβάλλοντος και όχι σε γενετικές αλλαγές, οι οποίες απαιτούν συνήθως εκατομμύρια χρόνια.⁴

Σε πολλές κοινωνίες ρόλο έχει διαδραματίσει η αυξημένη πρόσληψη τροφής και μάλιστα η αύξηση της κατανάλωσης των λιπαρών. Η αύξηση της θερμιδικής πρόσληψης αποτελεί αναμφίβολα μια καθημερινή διαπίστωση που αφορά τη μεγάλη πλειοψηφία των παχύσαρκων ατόμων. Φαίνεται όμως ότι στις πιο αναπτυσσόμενες χώρες, κυρίαρχο ρόλο στην ανάπτυξη παχυσαρκίας παίζει η μεγάλη μείωση στην καθημερινή σωματική δραστηριότητα και στην κατανάλωση ενέργειας που επιβάλει ο σύγχρονος και αυτοματοποιημένος τρόπος ζωής. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση της παχυσαρκίας συσχετίζεται πολύ πιο σημαντικά με την αύξηση των ωρών παρακολούθησης τηλεόρασης ή τον αριθμό των αυτοκινήτων σε μια οικογένεια, παραγόντων που ευνοούν τη μείωση στη σωματική δραστηριότητα.

Τόσο η διατροφή όσο και η σωματική δραστηριότητα μπορούν να επηρεαστούν σημαντικά από διάφορους ψυχολογικούς παράγοντες, και η ανάπτυξη και η διατήρηση της παχυσαρκίας σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να έχει σε μεγάλη έκταση ψυχογενή βάση. Φαίνεται όμως, ότι πιο συχνά οι ψυχολογικές διαταραχές που σχετίζονται με την παχυσαρκία είναι το αποτέλεσμα παρά το αίτιο της παχυσαρκίας.

Πίνακας 1. Συστηματικές επιπλοκές / εκδηλώσεις που συνοδεύουν την παχυσαρκία

Μεταβολικές	Διαβήτης τύπου 2 Ινσουλινοαντοχή Δυσλιπιδαιμία Υπερουριχαιμία
Καρδιαγγειακές	Υπέρταση Στεφανιαία νόσος Εγκεφαλικά επεισόδια Εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις και επιπολής κίρσοι
Αναπνευστικές	Δύσπνοια (περιοριστικού τύπου) Υποαερισμός κατά τον ύπνο Υπνική άπνοια
Γαστρεντερικές	Διαφραγματοκήλη Λιπώδης διήθηση ήπατος & κίρρωση Χολολιθίαση Καρκίνος του παχέος εντέρου
Ενδοκρινικές	Αυξημένη δραστηριότητα φλοιού επινεφριδίων Μεταβολές στα κυκλοφορούντα επίπεδα των στεροειδών του φύλου και στη δεσμευτική πρωτεΐνη αυτών (SHBG) Καρκίνος μαστού Υπερτρίχωση Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
Μυοσκελετικές	Οστεοαρθρίτις
Ουρογεννητικές	Πρωτεϊνουρία Ακράτεια ούρων Καρκίνος ενδομητρίου Καρκίνος προστάτη
Δέρμα	Μελανίζουσα ακάνθωση Λεμφοίδημα Εξανθήματα ιδρώτα, παράτριμμα

Ο ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ ΩΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΗΣ ΑΔΕΝΑΣ

Ο λιπώδης ιστός έως και τις αρχές της προηγούμενης δεκαετίας θεωρούνταν ως μια αδρανής αποθήκη, στην οποία ο οργανισμός αποθηκεύει, με τη μορφή λιπιδίων, το πλεόνασμα της ενέργειας που προσλαμβάνει με τις τροφές. Ο παθητικός αυτός ρόλος που αποδίδονταν στο λιπώδη ιστό αναθεωρήθηκε πλήρως με την ανακάλυψη της λεπτίνης μιας πρωτεΐνης που παράγεται από τα λιποκύτταρα, αποδίδεται στην κυκλοφορία και δι-αδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού. Έκτοτε έχει διαπιστωθεί ότι το λιποκύτταρο παράγει πληθώρα ορμονών, αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών με αυτοκρινική, παρακρινική και ενδοκρινική δράση (Εικόνα 1).^{5,6} Με βάση τα συνεχώς αυξανόμενα νέα δεδομένα που ενισχύουν τη συμμετοχή των λιποκυττάρων στη ρύθμιση του βάρους και της μεταβολικής ομοιοστασίας, ο λιπώδης ιστός θεωρείται πλέον ως ενεργός ενδοκρινικός ιστός που αντιδρά σε ποικίλα μεταβολικά και ορμονικά ερεθίσματα με έκκριση παραγόντων που ασκούν καθοριστική επίδραση σε πολλές λειτουργίες του οργανισμού, μεταβολικές και μη.

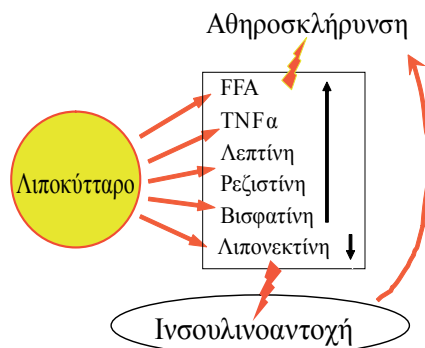
Οι κυριότεροι παράγοντες που έχουν αναγνωρισθεί ως προϊόντα των λιποκυττάρων με παρακρινική ή/και ενδοκρινική δράση είναι η λεπτίνη, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α), η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), η λιπονεκτίνη (adiponectin), η ρεζιστίνη (resistin), η βισφατίνη

(visfatin) και ο παράγοντας ενεργοποίησης του ινωδογόνου (PAI-1). Οι παράγοντες αυτοί, καθώς και πληθώρα άλλων που επίσης παράγονται από τα λιποκύτταρα, καταδεικνύουν την ενεργό συμμετοχή του λιπώδους ιστού στη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού σε σχέση με τις συνθήκες προσφοράς και κατανάλωσης ενέργειας.

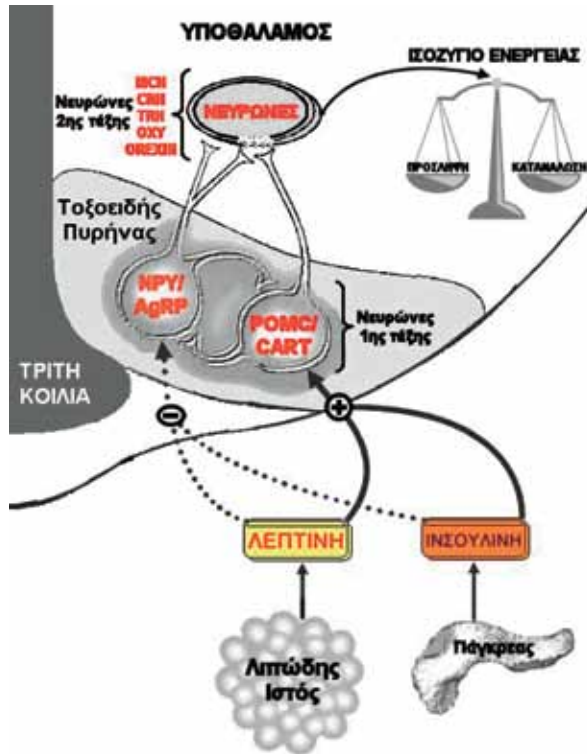
Η λεπτίνη αποτέλεσε το πρότυπο μόριο για την τεκμηρίωση της ενδοκρινικής δράσης του λιπώδους ιστού, καθώς παράγεται στα λιποκύτταρα, εισέρχεται στην κυκλοφορία και δρα σε ειδικούς υποδοχείς στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).⁴ Η παραγωγή της λεπτίνης και τα κυκλοφορούντα επίπεδά της στο αίμα βρίσκονται σε άμεση συσχέτιση με τη μάζα του λιπώδους ιστού και μεταβάλλονται ανάλογα με το ενεργειακό ισοζύγιο του οργανισμού. Έτσι, σε καταστάσεις ενεργειακού πλεονάσματος, η αυξημένη αποθήκευση λίπους ακολουθείται από αύξηση της παραγωγής και της έκκρισης της λεπτίνης, η οποία τελικά εισέρχεται στο ΚΝΣ και μέσω ειδικών υποδοχέων, κυρίως του υποθαλάμου, προκαλεί ελάττωση της όρεξης και αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας (Εικόνα 2). Σε πειραματικά μοντέλα με αδρανοποιητικές μεταλλάξεις της λεπτίνης (*ob/ob* ποντίκια) ή των υποδοχέων της (*db/db* ποντίκια) παρατηρείται υπερφαγία, ελαττωμένη κατανάλωση ενέργειας, ινσουλινοαντοχή και κακοήθης παχυσαρκία, εκδηλώσεις που διαπιστώθηκαν και στις περιπτώσεις των αντίστοιχων μεταλλάξεων στον άνθρωπο. Η λεπτίνη θεωρείται ότι αποτελεί το μόριο που μεταφέρει τις πληροφορίες για την κατάσταση θρέψης του οργανισμού από την περιφέρεια στο ΚΝΣ όπου διεγείρει και καταστέλλει νευροενδοκρινικές οδούς ανάλογα με τη διαθέσιμη ενέργεια.

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) ανήκουν στην οικογένεια των προφλεγμονωδών κυτοκινών που ενεργοποιούν την αντίδραση οξείας φάσης του οργανισμού στις διάφορες καταστάσεις φλεγμονής.^{7,8} Ο κυτταροκίνες αυτές παράγονται κυρίως από κύτταρα του συστήματος μακροφάγων-μονοκυττάρων αλλά έχει διαπιστωθεί ότι και τα λιποκύτταρα έχουν την ικανότητα σύνθεσης και απέκκρισης στην κυκλοφορία TNF-α και IL-6. Έτσι, στην παχυσαρκία παρατηρούνται αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα TNF-α και η IL-6 που σχετίζονται με την αύξηση της μάζας του λιπώδους ιστού (θετική συσχέτιση με το δείκτη μάζας σώματος, BMI) (Εικόνα 3).⁷ Ο TNF-α ενοχοποιείται ως ένα από τα πιθανά αίτια για την ανάπτυξη ινσουλινοαντοχής στην παχυσαρκία επηρεάζοντας τις ενδοκυττάρειες οδούς μεταβίβασης του σήματος της ινσουλίνης. Η IL-6 αποτελεί την κύρια κυκλοφορούσα κυτταροκίνη και παρουσιάζει πλειοτροπική δράση, καθώς επηρεάζει πολλαπλούς ενδοκρινικούς άξονες (κεντρική διέγερση της έκκρισης της κορτιζόλης και της αυξητικής ορμόνης, καταστολή της έκκρισης TSH και τεστοστερόνης) καθώς και το μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων, συμβάλλοντας ενδεχομένως στην ινσουλινοαντοχή της παχυσαρκίας (Εικόνα 3).^{9,10}

Η λιπονεκτίνη (*adiponectin*) και η ρεζιστίνη (*resistin*) είναι πρόσφατα ανακαλυφθείσες ορμόνες που παράγονται αποκλειστικά από τα λιποκύτταρα και εκκρίνονται στην κυκλο-

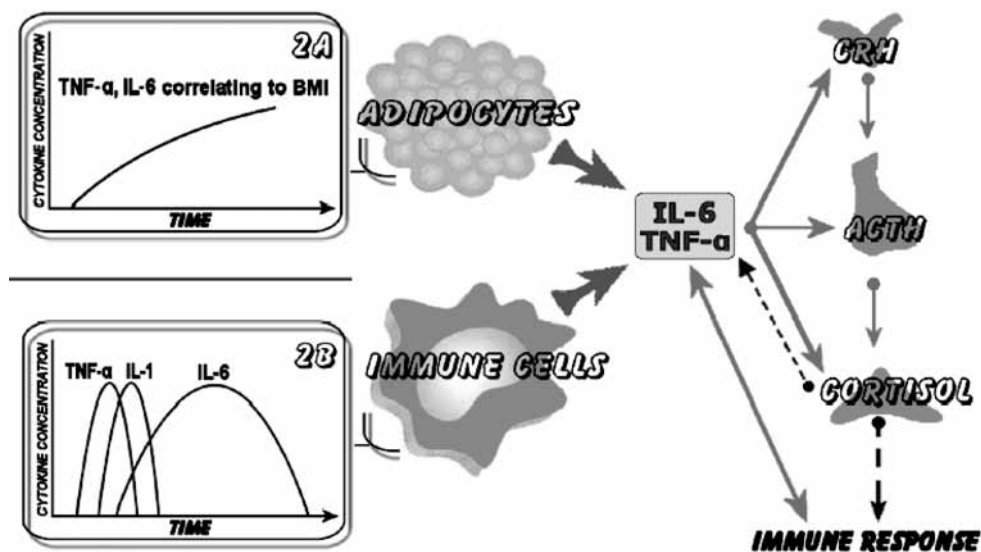


Εικόνα 1. Παραγωγή λιποκινών από το λιπώδη ιστό επί παχυσαρκίας και σχέση αυτών με την ανάπτυξη ινσουλινοαντοχής και αθηρογένεσης.



Εικόνα 2. Σχηματική παράσταση της ρύθμισης του ενεργειακού ισοζυγίου από τον υποθάλαμο, με έμφαση στις επιδράσεις του λιπώδους ιστού και της ινσουλίνης στα υποθαλαμικά κέντρα ρύθμισης της όρεξης. Οι νευρώνες στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου (PVN) και την πλάγια υποθαλαμική περιοχή (lateral hypothalamic area, LHA) (νευρώνες 2ης τάξης), που παράγουν CRH, TRH, MCH, ορεξίνες και ωκυτοκίνη, βρίσκονται υπό το στενό ρυθμιστικό έλεγχο των NPY και POMC νευρώνων του τοξοειδούς πυρήνα (ARC) (νευρώνες 1ης τάξης). Επιπρόσθετα, στον τοξοειδή πυρήνα επιδρούν ορμόνες που προέρχονται από την περιφέρεια, όπως η λεπτίνη και η ινσουλίνη, και οι οποίες σηματοδοτούν κεντρομόλα τη λειτουργική κατάσταση των λιπαροθηκών και της ομοιοστασίας της γλυκόζης, αντίστοιχα. Τα συμπαγή βέλη υποδηλώνουν διέγερση και τα διακεκομμένα καταστολή. CRH: εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης, ACTH: φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη, NPY: νευροπεπτίδιο Y, AgRP: agouti-related peptide, POMC: προοπιομελανοκορτίνη, α-MSH: α-μελανινοτρόπος ορμόνη, TRH: εκλυτική ορμόνη της θυρεοτροπίνης, MCH: μελανοκορτίνη, OXY: ωκυτοκίνη.

φορία. Οι ορμόνες αυτές επηρεάζονται άμεσα από τη μεταβολική κατάσταση του οργανισμού και τη μάζα του λιπώδους ιστού, έχουν χαρακτηριστικές κυτταροκινών και θεωρείται ότι αποτελούν μόρια κλειδιά για τη συσχέτιση της παχυσαρκίας με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Η λιπονεκτίνη παρουσιάζει σημαντική ομοιότητα με τον C1q παράγοντα του συμπληρώματος και κατατάσσεται στην ευρύτερη οικογένεια διαλυτών κολλαγόνων που μετέχουν στη φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού. Τα επίπεδα λιπονεκτίνης στο αίμα παχύσαρκων ατόμων είναι ελαττωμένα και εμφανίζουν αρνητική συσχέτιση με τη μάζα του λιπώδους ιστού. Η ελάττωση αυτή θεωρείται ότι ευνοεί την ανάπτυξη ινσουλινοαντοχής και αθηροσκληρυνσης στην παχυσαρκία, γιατί η λιπονεκτίνη καταστέλλει την παραγωγή



Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση της αλληλεπίδρασης μεταξύ των φλεγμονωδών κυτταροκινών και του άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων σε καταστάσεις φλεγμονής. **2Α.** Η χρονική διαδοχή και διάρκεια της παραγωγής των τριών βασικών κυτταροκινών από τα φλεγμονώδη κύτταρα. Αρχικά παράγεται ο TNF- α και ακολουθούν, κατά σειρά, η IL-1 και τέλος η IL-6, η οποία σημειώνεται ότι δρα κατασταλτικά στην περαιτέρω έκκριση των άλλων δύο. **2Β.** Η έκκριση TNF- α και IL-6 από τα λιποκύτταρα είναι συνεχής και ανάλογη του δείκτη μάζας σώματος (BMI). Τα συμπαγή βέλη υποδηλώνουν διέγερση και τα διακεκομμένα καταστολή. TNF- α : παράγοντας νέκρωσης όγκων- α , IL-1: ιντερλευκίνη-1 και IL-6: ιντερλευκίνη-6, CRH: εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης, ACTH: φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη.

του TNF- α από τα μακροφάγα καθώς και την υπερέκφραση των επιφανειακών μορίων προσκόλλησης (π.χ. VCAM-1, ICAM-1) των ενδοθηλιακών κυττάρων στις αρχικές αθηρωματικές αλλοιώσεις. Αντίστροφα, η ρεζιστίνη υπερπαράγεται στα λιποκύτταρα των παχύσαρκων ατόμων και τα κυκλοφορούντα επίπεδά της είναι ανάλογα του βαθμού της παχυσαρκίας. Η πειραματική ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ρεζιστίνης σε ποντίκια προκάλεσε αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, ενώ αντίθετα η αδρανοποίησή της με ειδικά αντισώματα βελτίωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Ο παράγοντας ενεργοποίησης του ινωδογόνου (PAI-1) αναστέλλει την ινωδολύση και παράγεται κυρίως από το ήπαρ αλλά σε σημαντικό βαθμό και από τα λιποκύτταρα. Η παραγωγή του PAI-1 είναι αυξημένη στην παχυσαρκία, ιδίως κεντρικού τύπου, και τα αυξημένα επίπεδά του στην κυκλοφορία εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και αθηρωματικών αλλοιώσεων.

ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΟΣ-ΥΠΟΦΥΣΙΑΚΟΣ-ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑΚΟΣ (ΥΠΕ) ΑΞΟΝΑΣ, ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

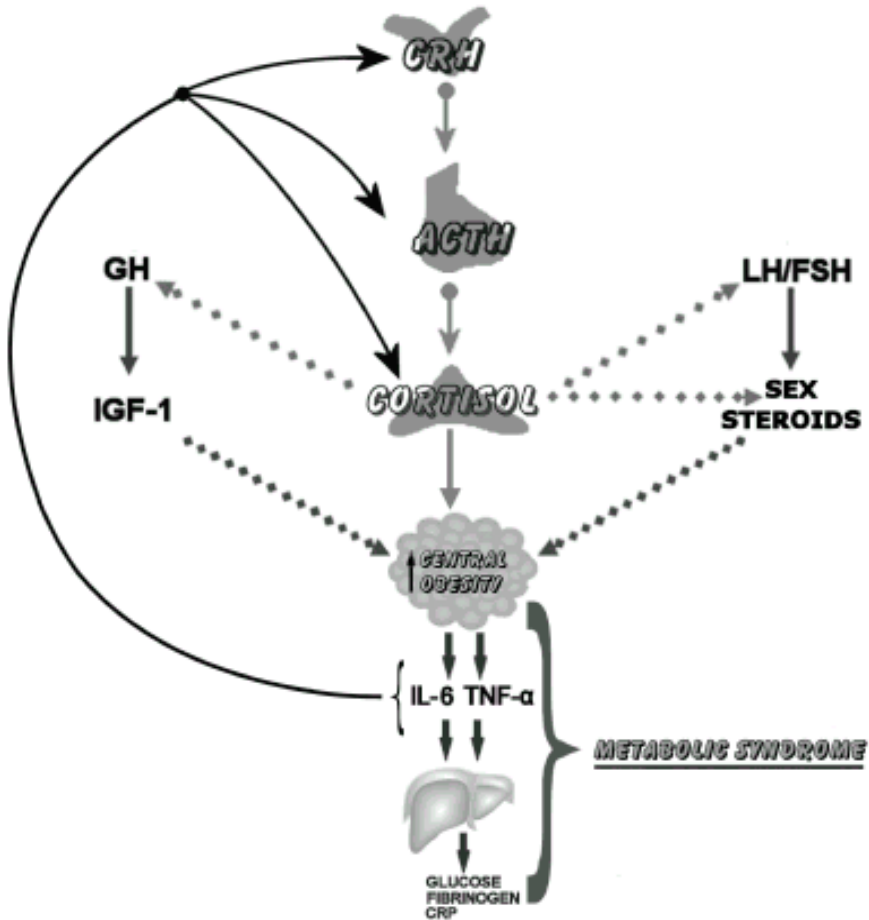
Είναι προφανές ότι με τη πολυσχιδή εκκριτική ικανότητα του λιποκυττάρου, διαμορφώνεται ένα συνεχές αμφίδρομο δίκτυο επικοινωνίας μεταξύ του λιπώδους ιστού, των

υπολοίπων ιστών και οργάνων της περιφέρειας και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Διαταραχές και απορρύθμιση αυτού του δικτύου ενοχοποιούνται για την κοιλιακή συσσώρευση λίπους καθώς και για την επακόλουθη ανάπτυξη ανοχής στην ινσουλίνη.^{6,11} Οι ίδιοι μηχανισμοί, κατ' επέκταση, εμπλέκονται και στην παθογένεια του μεταβολικού συνδρόμου αν και η ακριβής σχέση και συμβολή τους στην παρατηρούμενη κλινική εικόνα δεν είναι πλήρως γνωστή. Η αναγνώριση της κεντρικής παχυσαρκίας ως ακρογωνιαίου λίθου της παθοφυσιολογίας του μεταβολικού συνδρόμου^{12,13} υπογραμμίζει ακόμη περισσότερο τη συμμετοχή του λιπώδους ιστού στην ανάπτυξη των επιμέρους κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου, με αποτέλεσμα να δίδεται ιδιαίτερη έμφαση στη διερεύνηση του ρόλου που διαδραματίζουν οι αλληλεπιδράσεις των λιποκυττάρων με τη λειτουργία του ΥΓΕ άξονα και τη δράση των φλεγμονωδών κυτταροκινών.

Ο υποθαλαμικός-υποφυσιακός-επινεφριδιακός (ΥΥΕ) άξονας συμμετέχει στην κεντρική ρύθμιση της πρόσληψης της τροφής, κυρίως μέσω της CRH, η οποία συγκαταλέγεται στις ορμόνες που εκκρίνονται από του νευρώνες των αντίστοιχων ρυθμιστικών κέντρων του υποθαλάμου (Εικόνα 2).^{6,11,14} Η έκκριση της CRH από τον παρακοιλιακό πυρήνα καταστέλλει την όρεξη διεγείροντας τους POMC νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα και επίσης ενεργοποιεί τη θερμογένεση, κυρίως μέσω του LC/NE συστήματος. Είναι χαρακτηριστικό ότι, το νευροπεπτιδιο Υ (NPY), που αποτελεί το ισχυρότερο κεντρικό ορεξιογόνο ερέθισμα, συμβάλλει ταυτόχρονα στη διέγερση της έκκρισης της CRH, πιθανότητα για να αυτοπεριορίσει με τον τρόπο αυτό την ένταση της επίδρασής του. Καθοριστική εμπλοκή στο ρυθμιστικό αυτό κύκλωμα έχει και η λεπτίνη, η οποία καταστέλλει την έκκριση του υποθαλαμικού NPY και επιπλέον διεγείρει την έκκριση της α-μελανοτρόπου ορμόνης (α-MSH) από τους POMC νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα. Η α-MSH, αν και καταστέλλει την έκκριση της CRH, αποτελεί ισχυρό ερέθισμα καταστολής της όρεξης και αύξησης της θερμογένεσης, μέσω των υποδοχέων τύπου 4 της μελανοκορτινίνης (MC4). Αντίθετα με τη διεγερτική δράση της λεπτίνης, οι POMC και οι CRH νευρώνες καταστέλλονται από τη δράση της κορτιζόλης, η οποία γενικά προκαλεί αύξηση της πρόσληψης των υδατανθράκων και του λίπους και περιορίζει την κατανάλωση ενέργειας. Η πολυπλοκότητα αυτών των αλληλεπιδράσεων καθιστά σαφές ότι, μεταξύ λιπώδους ιστού, ΥΥΕ άξονα και υποθαλαμικών κέντρων ρύθμισης της όρεξης υπάρχουν στενές σχέσεις αλληλεξάρτησης, η διαταραχή των οποίων προσφέρει το νευροενδοκρινικό υπόβαθρο για την ανάπτυξη κεντρικής παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου.

Στην περιφέρεια ο ΥΥΕ άξονας, μέσω των γλυκοκορτικοειδών, προκαλεί μία γενικευμένη καταβολική αντίδραση στα πλαίσια της προσπάθειας να κινητοποιηθούν όλες οι διαθέσιμες πηγές ενέργειας για την αποκατάσταση της ομοιοστασίας του οργανισμού. Έτσι, η κορτιζόλη προκαλεί αύξηση της ηπατικής γλυκονογένεσης, της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα, της λιπόλυσης (αν και ευνοεί την κοιλιακή εναπόθεση λίπους) και της διάσπασης των πρωτεϊνών σε διάφορους ιστούς (π.χ. σκελετικοί μύες, οστά), ώστε να τροφοδοτηθούν με κάθε δυνατό τρόπο οι οξειδωτικές οδοί παραγωγής ενέργειας. Επιπλέον της άμεσης καταβολικής δράσης, η κορτιζόλη δρα ανταγωνιστικά στις αναβολικές επιδράσεις της αυξητικής ορμόνης, της ινσουλίνης και των στεροειδών του φύλου στους ιστούς στόχους τους. Φυσιολογικά, η μετατόπιση του μεταβολισμού σε καταβολική φάση που επέρχεται με την ενεργοποίηση του ΥΥΕ άξονα είναι επιθυμητή, παροδική και πλήρως αναστρέψιμη, αμέσως μετά τον τερματισμό του αρχικού διεγερτικού ερεθίσματος στον άξονα. Ωστόσο, παρατεταμένη επίδραση της κορτιζόλης, που μπορεί να οφείλεται είτε σε υπερκορτιζολαιμία από χρόνια διέγερση του ΥΥΕ άξονα είτε σε υπερευαισθησία των ιστών στα γλυκοκορτικοειδή, έχει επιβλαβείς συνέπειες για το μεταβολισμό, καθώς οδηγεί

προοδευτικά σε ελάττωση της άλιπης μάζας του σώματος, ενδοκοιλιακή συσσώρευση λίπους και ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη (Εικόνα 5).^{6,14} Οι συνθήκες αυτές ευνοούν την εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου ακόμη και όταν τα επίπεδα της κορτιζόλης που ανιχνεύονται στο πλάσμα δεν είναι ιδιαίτερα αυξημένα και είναι χαρακτηριστικό ότι σε διάφορες περιπτώσεις κεντρικής παχυσαρκίας διαπιστώνεται συνδυασμός φαινοτύπου που παραπέμπει σε σύνδρομο Cushing με παρουσία επιμέρους παθολογικών συστατικών του μεταβολικού συνδρόμου (περιπτώσεις που εντάσσονται στην κατηγορία του ψευδο-



Εικόνα 4. Σχηματική παράσταση της σχέσης μεταξύ ΥΥΕ άξονα, φλεγμονωδών κυτταροκινών και μεταβολικού συνδρόμου. Η ενεργοποίηση του άξονα ευνοεί άμεσα και έμμεσα την κοιλιακή εναπόθεση λίπους και τη μείωση της άλιπης μάζας του σώματος (οστά και σκελετικοί μύες). Η έκκριση TNF-α και IL-6 βρίσκεται σε άμεση συσχέτιση με τη μάζα του λιπώδους ιστού που αθροίζεται ενδοκοιλιακά και προάγει την παραγωγή πρωτεϊνών της οξείας φάσης από το ήπαρ. Τα συμπαγή βέλη υποδηλώνουν διέγερση και τα διακεκομμένα καταστολή. CRH: εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης, ACTH: φλοιοσπεριφριδιοτρόπος ορμόνη, GH: αυξητική ορμόνη, LH: ωχρινοτρόπος ορμόνη, FSH: θυλακιοτρόπος ορμόνη, IGF-1: ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1, TNF-α: παράγοντας νέκρωσης όγκων-α, IL-6: ιντερλευκίνη-6, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, VLDL: πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες.

Cushing συνδρόμου). Έτσι, φαίνεται ότι στα άτομα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία υπάρχει μια χρόνια διέγερση του ΥΓΕ, που εν μέρει είναι αντιρροπιστική στον αυξημένο μεταβολισμό της κορτιζόλης στο λιπώδη ιστό και μπορεί τελικά να οδηγήσει σε υπερκορτιζολαιμία, η οποία, αν και τις περισσότερες φορές είναι ήπια, θεωρείται ότι συμβάλλει στην ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει δημιουργήσει η περιγραφή της παχυσαρκίας ως μιας ιδιότυπης κατάστασης συνεχούς, ήπιου και γενικευμένου φλεγμονώδους στρες.¹⁵⁻¹⁷ Ο φλεγμονώδης χαρακτήρας της συσσώρευσης του λιπώδους ιστού, κυρίως της κεντρικής, οφείλεται στην ιδιότητα των λιποκυττάρων να εκκρίνουν φλεγμονώδεις παράγοντες και κυτταροκίνες (π.χ TNF-α, IL-6), που ενεργοποιούν την αντίδραση οξειάς φάσης του οργανισμού. Η εκκριτική αυτή λειτουργία των λιποκυττάρων είναι ευθέως ανάλογη με τον όγκο των λιπαροθηκών και εμφανίζει ισχυρότατη θετική συσχέτιση με το δείκτη μάζας σώματος (BMI) (Εικόνα 2B). Επίσης, φαίνεται ότι αντίστοιχες ουσίες παράγονται και από κύτταρα του συστήματος μακροφάγων-μονοκυττάρων που αθροίζονται εντός του λιπώδους ιστού. Από τους παράγοντες που εκκρίνονται σε σημαντικές ποσότητες, ο TNF-α επηρεάζει τις ενδοκυττάρειες οδούς μεταβίβασης του σήματος της ινσουλίνης και ενοχοποιείται για την ανάπτυξη αντίστασης στην δράση της ορμόνης στους περιφερικούς ιστούς, ενώ και η IL-6 έχει αθηρογόνο δράση και επηρεάζει πολλαπλούς ενδοκρινικούς άξονες (κεντρική διέγερση της έκκρισης της κορτιζόλης και της αυξητικής ορμόνης, καταστολή της έκκρισης της TSH και της τεστοστερόνης) καθώς και το μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων στην περιφέρεια.¹⁰ Έτσι, στην παχυσαρκία διαπιστώνονται αυξημένα επίπεδα TNF-α και IL-6 στη συστηματική κυκλοφορία, τα οποία θεωρείται ότι συμβάλλουν στην ανάπτυξη διάφορων εκδηλώσεων του μεταβολικού συνδρόμου (πχ. αντίστασης στην ινσουλίνη, υπερλιπιδαιμίας, υπέρτασης, υπερπηκτικότητα, αθηρωμάτωση) (Εικόνα 4). Τέλος, η διαρκής παραγωγή και έκκριση των φλεγμονωδών κυτταροκινών από το λιπώδη ιστό φαίνεται ότι αποτελεί ένα επιπρόσθετο χρόνιο ερέθισμα διέγερσης του ΥΓΕ άξονα, με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος, όπου μέσω της υπερκορτιζολαιμίας ανατροφοδοτείται η συσσώρευση λιποκυττάρων και αντίστροφα. Συμπερασματικά, στους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς του μεταβολικού συνδρόμου συγκαταλέγονται τόσο η χρόνια υπερδιέγερση του ΥΓΕ άξονα, όσο και το φλεγμονώδες στρες, που συχνά συνοδεύουν την παχυσαρκία και επιδρώντας είτε μεμονωμένα, είτε σε συνέργεια, επιτείνουν την περαιτέρω εναπόθεση λίπους, συμβάλλοντας τελικά στην πλήρη ανάπτυξη όλου του φάσματος της συμπτωματολογίας του συνδρόμου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-643.
2. Goran MI, Ball GD, Cruz ML. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1417-1427.
3. Haffner S, Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation* 2003; 108: 1541-1545.
4. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-671.
5. Schaffler A, Muller-Ladner U, Scholmerich J, Buchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev* 2006; 27: 449-467.

6. Kyrou I, Chrousos GP, Tsigos C. Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1083: 77-110.
7. Tsigos C, Kyrou I, Chala E, Tsapogas P, Stavridis JC, Raptis SA, et al. Circulating tumor necrosis factor levels are higher in abdominal than peripheral obesity. *Metabolism* 1999; 48: 1332-1335.
8. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332: 1351-1362.
9. Tsigos C, Papanicolaou DA, Defensor R, Mitsiadiis CS, Chrousos GP. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on anterior pituitary hormone secretion and thermogenesis. *Neuroendocrinology* 1997; 66: 54-62.
10. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadiis CS, Chrousos GP. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4167-4170.
11. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002; 53: 865-871.
12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062.
13. Eckel R, Grundy S, Zimmet P. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428.
14. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos GP. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005; 67: 259-284.
15. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-1808.
16. Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Behav Immun* 2003; 17: 350-364.
17. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347-355.

Παχυσαρκία, πνευμονική λειτουργία και βρογχική υπεραπαντητικότητα

A.K. Κουμπουρλής

Η σχέση του βάρους σώματος με την πνευμονική λειτουργία έχει αναγνωρισθεί από πολύ παλιά. Ήταν γνωστό ότι άτομα που έπασχαν από σοβαρές αναπνευστικές ασθένειες (π.χ. φυματίωση) έχαναν βάρος, ενώ άτομα που υποσιτίζονταν για διάφορους λόγους (π.χ. χρόνιες ασθένειες, κακές κοινωνικοοικονομικές συνθήκες κ.λπ.) βρίσκονταν σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρή αναπνευστική νόσο (π.χ. πνευμονία από Πνευμονοκύστη). Με άλλα λόγια, το πρόβλημα εστιαζόταν στον υποσιτισμό είτε ως αιτίου, είτε ως αποτελέσματος κάποιας ασθένειας. Ωστόσο, κατά τις 2-3 τελευταίες δεκαετίες η κατάσταση έχει μεταβληθεί ριζικά και, τουλάχιστον στις αναπτυγμένες χώρες, μείζον πρόβλημα αποτελεί η παχυσαρκία που εκδηλώνεται πλέον με όρους επιδημίας σε ενήλικους και παιδιά. Το πρόβλημα είναι ιδιαίτερα σοβαρό στην Ελλάδα, η οποία κατέχει μία από τις κορυφαίες θέσεις στον επιπολασμό της παχυσαρκίας, ιδιαίτερα μεταξύ των νεαρών ατόμων.¹

Είναι γνωστό ότι παχύσαρκα άτομα έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν επιπλοκές όπως διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο, καρδιαγγειακά νοσήματα, υπέρταση, άσθμα, αποφρακτική άπνοια, μη αλκοολική ηπατική κίρρωση, παθήσεις της χοληδόχου κύστης καθώς και ορθοπεδικές ή νευρολογικές (ενδοκράνια υπέρταση) επιπλοκές.² Το κατά πόσον θα εκδηλωθεί επιπλοκή και ποια, διαφέρει από ασθενή σε ασθενή, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της υπόθεσης ότι η παχυσαρκία δεν προκαλεί αφ' εαυτής τις διάφορες επιπλοκές, αλλά μάλλον επιταχύνει την εκδήλωση ή επιδεινώνει παθολογικές καταστάσεις που πιθανόν θα παρουσιάζονταν ακόμα και αν το άτομο δεν ήταν παχύσαρκο.

Τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει δοθεί στη σχέση της παχυσαρκίας με το αναπνευστικό σύστημα και ειδικότερα στη σχέση της με το άσθμα και τη βρογχική υπεραπαντητικότητα. Οι περισσότερες μελέτες για τη σχέση της παχυσαρκίας με το άσθμα είναι επιδημιολογικές, και σε γενικές γραμμές δείχνουν ότι τα παχύσαρκα άτομα εκδηλώνουν ασθματική συμπτωματολογία συχνότερα από το γενικό πληθυσμό.³ Η επιβεβαίωση όμως της επιδημιολογικής συσχέτισης με τεκμηριωμένα παθοφυσιολογικά δεδομένα υπολείπεται και οι ερμηνείες που δίδονται είναι αντικρουόμενες. Στα επόμενα κεφάλαια ανασκοπούνται τα δεδομένα για την επίδραση της παχυσαρκίας στην πνευμονική λειτουργία.

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Γενικά, η πνευμονική λειτουργία μπορεί να επιδεινωθεί εξ αιτίας: α) αλλαγών στους πνευμονικούς όγκους (π.χ. περιοριστικές ή αποφρακτικές ασθένειες που μειώνουν ή αυξά-

νουν τους πνευμονικούς όγκους), β) αλλαγών στη δομή και λειτουργία των αεραγωγών (π.χ. βρογχοσύσπαση), γ) διαταραχών του τριχοειδο-κυψελιδικού φραγμού που επηρεάζουν τη διάχυση των αναπνευστικών αερίων (π.χ. ίνωση), και δ) ανάπτυξης διαφόρων βιοχημικών μηχανισμών που μπορούν να προκαλέσουν αλλοιώσεις η και καταστροφή της δομής και λειτουργίας των αεραγωγών και του πνευμονικού παρεγχύματος (π.χ. χρόνια φλεγμονή).

α) Αλλαγές στους πνευμονικούς όγκους

Οι πνευμονικοί όγκοι συνήθως μετρούνται με τη μέθοδο της πληθυσμογραφίας η οποία υπολογίζει την ολική χωρητικότητα (TLC), όταν οι πνεύμονες βρίσκονται σε πλήρη έκπτυξη, καθώς και τις επί μέρους χωρητικότητες και όγκους που μετρούνται σε συνθήκες μερικής έκπτυξης (στη διάρκεια εισπνοής ή εκπνοής). Μελέτες σε παχύσαρκους ασθενείς έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία οδηγεί σε ελάττωση των πνευμονικών όγκων,^{4,5} προκαλώντας «περιοριστική» πνευμονοπάθεια. Πολλές όμως από τις παλαιότερες μελέτες είχαν γίνει σε ασθενείς που εκτός της παχυσαρκίας είχαν και άλλες ασθένειες (π.χ. καρδιοπάθεια) ή υπό συνθήκες που από μόνες τους είναι δυνατό να επηρεάσουν τους πνευμονικούς όγκους (π.χ. γενική αναισθησία).⁴ Στα πλαίσια της διερεύνησης αυτών των ερωτημάτων, πρόσφατες μελέτες σε ενηλίκους και παιδιά με παχυσαρκία χωρίς συνοδό παθολογία έδειξαν ότι ο «περιορισμός» δεν αφορά σε όλους τους όγκους και τις χωρητικότητες του πνεύμονα αλλά μόνο στη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) και ειδικότερα τον εκπνευστικό εφεδρικό όγκο (ERV) που αποτελεί μέρος της FRC. Αντίθετα ο υπολειπόμενος όγκος (RV) (ο οποίος επίσης αποτελεί μέρος της FRC) παραμένει φυσιολογικός με αποτέλεσμα η ζωτική χωρητικότητα (VC) και η TLC να παραμένουν επίσης φυσιολογικές.⁵ Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξαν και ερευνητές που μελέτησαν εθελοντές οι οποίοι αύξησαν το βάρος τους για ερευνητικούς λόγους, δηλαδή ότι οι αλλαγές στους όγκους που παρατηρούνται επί παχυσαρκίας είναι το αποτέλεσμα αλλαγών της «στρατηγικής» της αναπνοής και όχι ατελεκτασίας ή αλλαγών στο πνευμονικό παρέγχυμα.⁶

Επόμενο βασικό ερώτημα, είναι το κατά πόσο οι επιδράσεις της παχυσαρκίας στους πνευμονικούς όγκους είναι σταδιακές ή εάν για την εκδήλωσή τους είναι αναγκαίο το BMI να υπερβεί συγκεκριμένο ουδό. Μία από τις μεγαλύτερες, σχετικά πρόσφατη, μελέτη εξέτασε τις διαφορές των πνευμονικών όγκων και χωρητικοτήτων σε 375 ασθενείς (άνδρες και γυναίκες) που χωρίστηκαν σε 5 διαφορετικές ομάδες ανάλογα με το BMI: 20-25 (φυσιολογικό), 26-30 (ελαφρά υπέρβαροι), 31-35 (υπέρβαροι), 36-40 (παχύσαρκοι), >40 (υπερβολικά παχύσαρκοι). Η ανάλυση των ευρημάτων επιβεβαίωσε εκείνα προηγούμενων μελετών, έδειξε δηλαδή ελάττωση της FRC και του ERV. Σημαντικότερο όμως ήταν το εύρημα ότι η ελάττωση αυτή ήταν σταδιακή και ήταν παρούσα ακόμα και σε απλώς υπέρβαρα (και όχι μόνο σε παχύσαρκα) άτομα. Για παράδειγμα η FRC ελαττώθηκε κατά 25% όταν ο BMI αυξήθηκε από 20 σε 30, δηλαδή σε άτομα απλώς υπέρβαρα ή ελαφρώς παχύσαρκα. Η ελάττωση ήταν ακόμη πιο εντυπωσιακή στον ERV που μειώθηκε >50% με μικρή αύξηση του BMI.⁵ Σε αντίθεση η VC και η TLC διατηρήθηκαν σε σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα και μειώθηκαν σημαντικά μόνο σε αυτούς που ήταν υπερβολικά υπέρβαροι.

Ο μηχανισμός ελάττωσης της FRC δεν είναι απόλυτα γνωστός και κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται σε σειρά αλληλοεξαρτώμενων παραγόντων που μειώνουν τη διατασιμότητα του αναπνευστικού συστήματος και φυσικά των πνευμόνων. Τέτοιοι παράγοντες είναι: η εξωτερική πίεση που ασκείται στο θώρακα από τους μαλακούς ιστούς (εξ αιτίας της εναπόθεσης λίπους στο θώρακα και την κοιλιά που εμποδίζουν τη λειτουργία του διαφράγματος και την έκπτυξη του θώρακα), η αύξηση του πνευμονικού όγκου αίματος και η διήθηση των

θωρακικών τοιχωμάτων από λιπώδη ιστό.⁷ Η ακριβής κατανομή του βάρους και κυρίως του λίπους είναι σημαντικότεροι παράγοντες από το συνολικό βάρος του ατόμου.⁸ Επομένως, δικαιολογείται η αμφιβολία για την ορθότητα της χρησιμοποίησης του δείκτη σωματικής μάζας (BMI) που έχει ιστορικά χρησιμοποιηθεί στις μελέτες για την παχυσαρκία. Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι η μέτρηση της οσφυϊκής περιμέτρου αποτελεί ακριβέστερο δείκτη.^{9,10}

Β) Αλλαγές στη δομή και λειτουργία των αεραγωγών

Είναι γνωστό ότι η διήθηση του μυϊκού ιστού από λίπος μπορεί να προκαλέσει στένωση των ανώτερων αεραγωγών, ενώ η εναπόθεση λιπώδους ιστού στα μαλακά μόρια μπορεί να προκαλέσει σημαντική απόφραξη του λάρυγγα. Οι δύο αυτοί μηχανισμοί όχι μόνο δημιουργούν δυσκολία στην αναπνοή, αλλά γενικά θεωρούνται ως οι κύριοι παράγοντες που προκαλούν αποφρακτική άπνοια σε παχύσαρκα άτομα.^{11,12}

Η μελέτη της λειτουργίας των αεραγωγών με πνευμονικές δοκιμασίες γενικά δείχνει ότι ο μέγιστος εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV_1) και πιθανόν η μέγιστη μέση εκνευστική ροή μεταξύ 25-75% της ζωτικής χωρητικότητας (FEF_{25-75}) είναι ελαττωμένα σε παχύσαρκα άτομα σε σχέση με εκείνα που έχουν φυσιολογικό βάρος. Μελέτες σε πειραματόζωα (ποντίκια) που ήταν γενετικά προγραμματισμένα εκδηλώσουν παχυσαρκία έδειξαν επίσης ότι παρουσίαζαν αυξημένη πνευμονική αντίσταση (RL).¹² Οι μηχανισμοί αυτής της μείωσης δεν είναι απόλυτα σαφείς. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι σε παχύσαρκα άτομα η απόφραξη των κατώτερων αεραγωγών οφείλεται σε εναπόθεση λίπους ενδοαυτικά ή στα εξωτερικά τοιχώματα των μικρότερων αεραγωγών προκαλώντας συμπίεση των τοιχωμάτων τους. Μία πιθανή εξήγηση για την ελάττωση του FEV_1 είναι ότι οφείλεται σε ελάττωση των πνευμονικών όγκων και όχι σε απόφραξη των αεραγωγών. Εναλλακτικά, η ελάττωση της FEF_{25-75} μπορεί να οφείλεται στο λεγόμενο «καρδιακό άσθμα», δηλαδή στην πνευμονική συμφόρηση που προκαλείται από την αύξηση του όγκου αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία και αποτελεί μία από τις σοβαρότερες επιπτώσεις της παχυσαρκίας.⁷

Γ) Αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία των κυψελίδων

Σε παχύσαρκα άτομα έχει παρατηρηθεί μικρή πτώση της διαχυτικής ικανότητας του μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO),¹³ αν και δεν είναι γνωστό το αν η παχυσαρκία προκαλεί άμεση διαταραχή της δομής και/ή λειτουργίας της κυψελιδικής μεμβράνης. Πιθανολογείται ότι η μείωση της DLCO είναι το αποτέλεσμα άλλων μηχανισμών που προκαλούνται ή επιδεινώνονται από την παχυσαρκία. Τέτοιοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την ελάττωση των πνευμονικών όγκων που μπορεί να ελαττώσει τη συνολική επιφάνεια ανταλλαγής αερίων και την υπόπνοια που χαρακτηρίζει πολλά παχύσαρκα άτομα.

Δ) Παχυσαρκία και βρογχική υπεραπαντητικότητα

Σε σειρά μελετών, κυρίως σε πειραματόζωα, έχει δειχθεί ότι ποντίκια που είναι γενετικά προγραμματισμένα να εκδηλώσουν παχυσαρκία επιδεικνύουν βρογχική υπεραπαντητικότητα μετά από έκθεση σε βρογχοσυσπαστικές ουσίες. Παρομοίως, υπεραπαντητικότητα παρατηρήθηκε σε ποντίκια που έγιναν παχύσαρκα λόγω διαίτας με αυξημένη περιεκτικότητα σε λίπος (60% των θερμίδων προερχόμενες από λίπος). Όμως το πιο ενδιαφέρον εύρημα ήταν ότι, σε αντίθεση με τους πνευμονικούς όγκους που μειώνονται προοδευτικά με την

προοδευτική αύξηση ακόμα και με σχετικά μικρές αυξήσεις- του βάρους, η απαντητικότητα ήταν φυσιολογική όταν το βάρος υπερέβαινε το φυσιολογικό μόνο κατά 25%, ενώ βρογχική υπεραπαντητικότητα παρουσιάσθηκε όταν το βάρος των πειραματοζώων είχε ξεπεράσει κατά 45% το φυσιολογικό. Επομένως συνάγεται ότι η υπεραπαντητικότητα δεν καθορίζεται γενετικά αλλά προκαλείται όταν το βάρος ξεπεράσει ένα κρίσιμο όριο. Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός πρόκλησης της υπεραπαντητικότητας δεν έχει εξακριβωθεί. Η πιθανότητα της φλεγμονής μάλλον αποκλείεται αφού δε βρέθηκε διαφορά στο βρογχοκυψελιδικό υγρό μεταξύ των πειραματοζώων που εκτέθηκαν στις διάφορες βρογχοσυσπαστικές ουσίες και εκείνων που δεν εκτέθηκαν.¹² Σε μελέτη εθελοντών των οποίων το βάρος αυξήθηκε τεχνητά με μηχανικά μέσα, οι ερευνητές απέδωσαν την αύξηση της απαντητικότητας στην ελάττωση των πνευμονικών όγκων που μπορεί να προκαλέσει σειρά μεταβολών στη δομή και τη λειτουργία των λείων μυικών ινών των αεραγωγών (μείωση της έκτασης των μυικών ινών, μείωση της διαμέτρου των αεραγωγών, και μείωση του όγκου αναπνοής).⁶

E) Παχυσαρκία και φλεγμονή

Η οξεία και η χρόνια φλεγμονή είναι δύο από τους σημαντικότερους μηχανισμούς αλλοίωσης ή και καταστροφής των αεραγωγών και του πνευμονικού παρεγχύματος και συμβάλλουν στην παθογένεια συνήθων αναπνευστικών παθήσεων (πνευμονία, άσθμα, κυστική ίνωση, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας κ.λπ.). Αν και η παχυσαρκία δε φαίνεται να προκαλεί φλεγμονή αφ' εαυτής, υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να επιδεινώσει τη φλεγμονή που προκαλείται από άλλους παράγοντες. Αυτό έχει δείχθει σε μιά σειρά πειραμάτων που μελέτησαν την επίδραση του όζοντος στους πνεύμονες. Το όζον είναι ένας από τους σημαντικότερους περιβαλλοντικούς παράγοντες που προκαλούν σημαντική φλεγμονή στους αεραγωγούς με αποτέλεσμα την έξαρση διαφόρων αναπνευστικών ασθενειών όπως το άσθμα. Σε μελέτη όπου ποντίκια εκτέθηκαν σε περιβάλλον με αυξημένη συγκέντρωση όζοντος, τα παχύσαρκα ποντίκια, ακόμα και τα μετρίως υπέρβαρα (μόνο 20% πάνω από το φυσιολογικό βάρος), ανέπτυξαν πολύ σοβαρότερη φλεγμονή σε σύγκριση με ποντίκια φυσιολογικού βάρους.^{12,14} Ανάλογα ευρήματα έχουν παρατηρηθεί και σε αλλεργία μετά από έκθεση στο υπεύθυνο αλλεργιογόνο. Ειδικό ενδιαφέρον έχει η παρατήρηση ότι η επίδραση της παχυσαρκίας είναι πολύ σημαντικότερη σε νεαρή συγκριτικά με μεγαλύτερη ηλικία.¹² Οι ακριβείς βιοχημικοί και ανοσιακοί μηχανισμοί που οδηγούν στα παραπάνω αποτελέσματα δεν είναι γνωστοί. Είναι όμως γνωστό ότι ο λιπώδης ιστός αποτελεί πηγή παραγωγής σειράς φλεγμονωδών παραγόντων που ενέχονται στην αλλεργία και την υπεραπαντητικότητα. Οι τιμές τέτοιων ουσιών βρίσκονται αυξημένες σε παχύσαρκα άτομα και ελαττώνονται όταν με τη μείωση του σωματικού βάρους.¹² Από τις διάφορες ουσίες που έχουν μελετηθεί, ειδική μνεία πρέπει να γίνει στις κυτταροκίνες και σε δύο ορμόνες: τη λεπτίνη και την λιπονεκτίνη. Κυτταροκίνες όπως οι TNF- α , IL-6, IL-1, IL-10 PBEF, TGF β συμμετέχουν στη φλεγμονή και η αύξησή τους επί παχυσαρκίας αποτελεί τη βάση της υπόθεσης ότι η παχυσαρκία αποτελεί κατάσταση «χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής».¹² Εξ' άλλου, βρίσκονται αυξημένες σε ασθενείς όπως το άσθμα, και υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις ότι η εξωγενής χορήγηση τους προκαλεί βρογχική υπεραπαντητικότητα, ενώ η ελάττωσή τους συνοδεύεται από βελτίωση.

Η λεπτίνη είναι ορμόνη που καταστέλλει το αίσθημα της πείνας και η απουσία της συσχετίζεται με απουσία αισθήματος κορεσμού και πολυφαγία. Αυξημένη παραγωγή λεπτίνης προκαλείται σε λοιμώξεις και άλλα φλεγμονώδη ερεθίσματα και η ίδια επάγει άλλους μεσολαβητές της φλεγμονής.^{12,15} Τα επίπεδα λεπτίνης στον ορό φαίνεται να έχουν

προγνωστική αξία για την παρουσία άσθματος και από μόνη της αποτελεί ισχυρό «κρίκο» στην παθογενετική σύνδεση παχυσαρκίας και άσθματος. Ωστόσο, δεν έχει δειχθεί ότι η χορήγηση της αυξάνει τη βρογχική υπεραπαντητικότητα.

Η λιπονεκτίνη είναι μία άλλη ορμόνη που παράγεται στο λιπώδη ιστό και η οποία όπως και η λεπτίνη έχει καθοριστικό ρόλο στο ενεργειακό ισοζύγιο. Σε αντίθεση με την λεπτίνη (που έχει φλεγμονώδεις ιδιότητες), η λιπονεκτίνη έχει αντιφλεγμονώδη δράση, καταστέλλοντας την παραγωγή φλεγμονωδών ουσιών όπως οι κυτταροκίνες. Επομένως είναι πιθανό ότι η φλεγμονή και η βρογχική υπεραπαντητικότητα στην παχυσαρκία εξαρτώνται όχι τόσο από την παρουσία ή απουσία της συγκεκριμένης ορμόνης αλλά από τη μεταξύ τους ισορροπία.

ΒΑΣΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Το κατά πόσο τα ευρήματα σε πειραμάτωση μπορούν να εξηγήσουν την παθογένεια στον άνθρωπο καθώς και το κατά πόσο τα επιδημιολογικά δεδομένα μπορούν να μεταφραστούν σε κλινική πρακτική είναι ασφαλώς ζητήματα προς συζήτηση. Είναι προφανές ότι τα πειράματα σε ζώα μπορούν να φωτίσουν μέρος μόνο του προβλήματος (π.χ. σε αντίθεση με τους περισσότερους παχύσαρκους ανθρώπους, τα παχύσαρκα ποντίκια δεν έχουν άλλα ιατρικά πρόβλήματα) Επίσης η έκθεση των πειραματοζώων στις διάφορες βρογχοσπαστικές ουσίες γίνεται σε δόσεις που είναι συνήθως πολύ μεγαλύτερες, επιδρούν για πολύ μικρότερο χρονικό διάστημα ή χορηγούνται με εντελώς διαφορετικό τρόπο (π.χ. ενδοφλέβια σε αντίθεση με τη νεφελοποίηση) σε σχέση με τους ανθρώπους. Είναι επομένως προφανές ότι τα στοιχεία από πειραμάτωση μπορούν να θεωρηθούν μόνο ως ενδεικτικά και όχι αποδεικτικά της σχέσης μεταξύ παχυσαρκίας και πνευμονικής λειτουργίας στον άνθρωπο.

Η ερμηνεία των επιδημιολογικών δεδομένων είναι εξ ίσου προβληματική ιδιαίτερα αφού συχνά υπάρχουν αντικρουόμενα ευρήματα, ενώ δύσκολα προκύπτει η κλινική τους σημασία.

Καθώς οι περισσότερες μελέτες επιχειρούν να αναδείξουν την αιτιολογική συσχέτιση παχυσαρκίας και άσθματος, ίσως είναι χρήσιμο αναφερθούν, επιγραμματικά, τα σημεία εκείνα του αντίλογου, δηλαδή τα δεδομένα που θέτουν υπό αμφισβήτηση αυτή τη σχέση.

α) Βρογχική Υπεραπαντητικότητα

Παρά το γεγονός ότι η μεγάλη πλειονότητα των μελετών συμφωνούν στο ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και άσθματος, δεν έχει αποδειχθεί αντίστοιχη συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και βρογχικής υπεραπαντητικότητας. Η τελευταία ως γνωστόν είναι ένα από τα σπουδαιότερα κριτήρια για τον ορισμό και τη διάγνωση του άσθματος, δημιουργούνται επομένως ερωτηματικά για το κατά πόσον τα ευρήματα από το αναπνευστικό στα παχύσαρκα άτομα όντως οφείλονται σε άσθμα. Μία εναλλακτική ερμηνεία των επιδημιολογικών δεδομένων είναι ότι σε όλες πρακτικά τις επιδημιολογικές μελέτες, η διάγνωση του άσθματος βασίζεται σε πληροφορίες που δίδονται από τους ίδιους τους ασθενείς (παρουσία αναπνευστικού συριγμού, χρήση βρογχοδιασταλτικών κ.λπ.) και όχι σε αντικειμενικά κριτήρια. Ακόμα και το κριτήριο «διάγνωση άσθματος από γιατρό» δεν είναι περισσότερο «αντικειμενικό» δεδομένης της ευαισθητοποίησης και υπερδιάγνωσης της νόσου στις δυτικές κοινωνίες τα τελευταία χρόνια.^{17,18}

β) Πνευμονικοί όγκοι

Παρά τη σχετική συμφωνία στη βιβλιογραφία ότι η παχυσαρκία προκαλεί μεταβολές στους πνευμονικούς όγκους, αυτές κυρίως περιορίζονται στην ελάττωση της FRC και του ERV. Όμως η FRC τυπικά βρίσκεται υψηλή στο άσθμα και όχι ελαττωμένη όπως στην παχυσαρκία. Επιπλέον το άσθμα χαρακτηρίζεται από παγίδευση αέρα και αύξηση του λόγου RV/TLC, ενώ στα παχύσαρκα άτομα η αναλογία αυτή είναι φυσιολογική ή και μειωμένη. Δηλαδή η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από «περιοριστική» ενώ το άσθμα από «αποφρακτική» πνευμονοπάθεια.

γ) Λειτουργία αεραγωγών

Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι ο FEV_1 είναι ελαττωμένος σε παχύσαρκα άτομα, εύρημα το οποίο σε πολλές μελέτες παρουσιάζεται ως «απόδειξη» της σχέσης μεταξύ παχυσαρκίας και άσθματος. Στο τυπικό άσθμα όμως δεν υπάρχει ανάλογη ελάττωση της FVC με αποτέλεσμα η μεταξύ τους σχέση (FEV_1/FVC) να είναι μειωμένη. Αντίθετα, σε παχύσαρκα άτομα η τιμή FEV_1/FVC παραμένει φυσιολογική ή ανευρίσκεται αυξημένη, εύρημα χαρακτηριστικό «περιοριστικής» και όχι «αποφρακτικής» νόσου.

δ) Κλινική σημασία

Οι δείκτες πνευμονικής λειτουργίας όντως διαφέρουν μεταξύ παχυσάρκων και φυσιολογικών ατόμων. Οι διαφορές όμως αυτές, ακόμα και όταν είναι στατιστικά σημαντικές, είναι συνήθως αμελητέες από κλινική άποψη με μόνη εξαίρεση την FRC και ERV που όντως μειώνονται σε βαθμό που προκαλεί συγκεκριμένα συμπτώματα (κυρίως δύσπνοια). Ακόμα και η κοινά αποδεκτή άποψη ότι παιδιά που είναι παχύσαρκα έχουν μειωμένη αντοχή στην άσκηση έχει αμφισβητηθεί από πολλές μελέτες που έδειξαν ότι όταν λειφθεί υπ' όψη το επιπλέον βάρος, τα παχύσαρκα άτομα έχουν ουσιαστικά την ίδια απόδοση με τα μη-παχύσαρκα (με άλλα λόγια έχουν ανάλογη απόδοση με αυτή φυσιολογικών ατόμων που ασκούνται φορώντας σακίδιο που αυξάνει το βάρος κατά 30-50%). Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι παρά το ότι η απώλεια βάρους βελτιώνει κάπως την πνευμονική λειτουργία, η βελτίωση αυτή είναι συνήθως μικρή κλινικά.^{19,20}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά την πληθώρα των μελετών, η επίδραση της παχυσαρκίας στη πνευμονική λειτουργία και ειδικά στο άσθμα παραμένει ασαφής και η μεταξύ τους σχέση ελάχιστα τεκμηριωμένη. Είναι πιθανόν ότι οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας είναι έμμεσες και προκαλούνται είτε από την επιδείνωση άλλων συνυπαρχουσών καταστάσεων (π.χ. αποφρακτική άπνοια, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, καρδιαγγειακές παθήσεις), είτε λόγω συμμετοχής της παχυσαρκίας στην παραγωγή φλεγμονωδών μεταβολιτών που με τη σειρά τους επιρρεάζουν το αναπνευστικό σύστημα. Ωστόσο, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι το επιπλέον βάρος αυξάνει το έργο της αναπνοής και παράλληλα ελαττώνει την απόδοση του αναπνευστικού συστήματος προκαλώντας περαιτέρω περαιτέρω αύξηση στο έργο του ήδη επιβαρυσμένου λόγω παχυσαρκίας καρδιαγγειακού συστήματος. Από αυτήν την άποψη, ακόμα κι αν οι επιπτώσεις στην πνευμονική λειτουργία είναι σχετικά μικρές, η πρόληψη και θεραπεία της παχυσαρκίας ενδείκνυνται απόλυτα.

BIBΛIOΓΡΑΦΙΑ

1. Lissau I, Overpeck MD, Ruan WJ, Due P, Holstein BE, Hediger ML. Body mass index and overweight in adolescents in 13 European countries, Israel and the United States *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 27-33.
2. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Obesity Consensus Working Group. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1871-1887.
3. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 897-909.
4. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Tredici S, Pedoto A, Lissoni A, et al. The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics and gas exchange during general anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87: 654-660.
5. Jones RL, Nzekwu MU. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006; 130: 827-833.
6. Wang LY, Cerny FJ, Kufel TJ, Grant BJ. Simulated obesity-related changes in lung volume increases airway responsiveness in lean, nonasthmatic subjects. *Chest* 2006; 130: 834-840.
7. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 112-119.
8. Brambilla P, Manzoni P, Sironi S, Simone P, Del Maschio A, di Natale B, et al. Peripheral and abdominal obesity in childhood obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 795-800.
9. Ochs-Balcom HM, Grant BJ, Muti P, Sempos CT, Freudenheim JL, Trevisan M, et al. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population. *Chest* 2006; 129: 853-862.
10. Chen Y, Rennie D, Cormier YF, Dosman J. Waist circumference is associated with pulmonary function in normal-weight, overweight, and obese subjects. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 35-39.
11. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonfitto P, Palumbo A, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 669-675.
12. Shore SA. Obesity and asthma: lessons from animal models. *J Appl Physiol* 2007; 102: 516-528.
13. Li AM, Chan D, Wong E, Yin J, Nelson E AS, Fok TF. The effects of obesity on pulmonary function. *Arch Dis Child* 2003; 88: 361-363.
14. Johnston RA, Theman TA, Shore SA. Augmented responses to ozone in obese carboxypeptidase E-deficient mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: R126-R133.
15. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998; 12: 57-65.
16. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelnik K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003; 52: 942-947.
17. Deane S, Thomson A. Obesity and the pulmonologist. *Arch Dis Child* 2006; 91: 188-191.
18. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001; 56: 4-8.
19. De Lorenzo A, Maiolo C, Mohamed EI, Andreoli A, Petrone-De Luca P and Rossi P. Body composition analysis and changes in airways function in obese adults after hypocaloric diet. *Chest* 2001; 119: 1409-1415.
20. Chinn S., Downs SH, Anto JM, Gerbase MW, Leynaert B, de Marco R, et al. Incidence of asthma and net change in symptoms in relation to changes in obesity. *Eur Respir J* 2006; 28: 763-771.

Παιδικό άσθμα και παχυσαρκία: Επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα

Μ.Β. Ανθρακόπουλος, Α. Παπαδημητρίου

Η παχυσαρκία και το άσθμα συνιστούν συχνές διαταραχές με σημαντικές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία. Και τα δύο αυτά νοσήματα έχουν λάβει επιδημικές διαστάσεις, ιδίως κατά τις τελευταίες 2-3 δεκαετίες, σε κοινωνίες με δυτικό πρότυπο ανάπτυξης.^{1,2} Πλήθος μελετών επιβεβαιώνουν την παράλληλη αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας και του άσθματος στα παιδιά σε παγκόσμια κλίμακα, ενώ υπάρχει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον και έχουν διατυπωθεί υποθέσεις για την αιτιολογική συσχέτιση των δύο διαταραχών.³⁻⁹

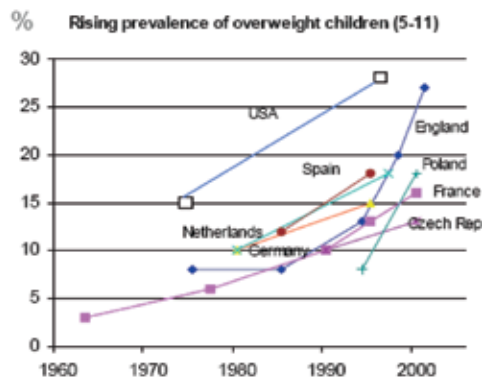
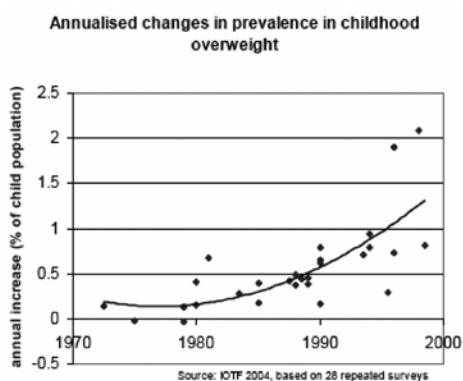
Ακολουθεί βραχεία ανασκόπηση των δεδομένων για την παιδική παχυσαρκία και το άσθμα στην Ελλάδα.

ΠΑΙΔΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

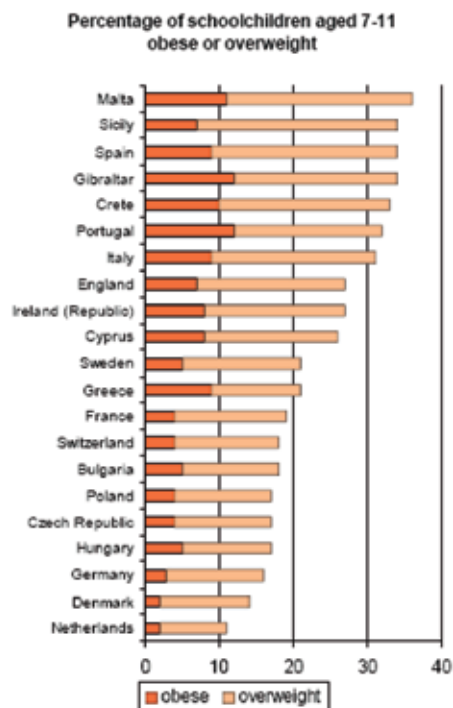
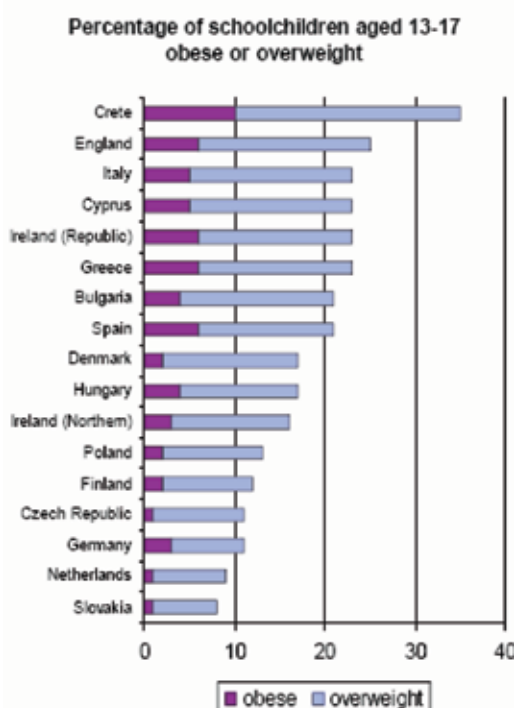
Έχει δειχθεί ότι στις ΗΠΑ η παχυσαρκία αποτελεί σήμερα το δεύτερο σε συχνότητα, μετά το κάπνισμα, αίτιο νόσου και θανάτου που μπορεί να προληφθεί.¹⁰ Η παιδική ηλικία και η εφηβεία είναι κρίσιμες περιόδους για την εκδήλωση παχυσαρκίας και την ανάπτυξη των συνεπειών της.¹¹ Έτσι, η παχυσαρκία που εκδηλώνεται κατά την παιδική ηλικία αφ' ενός μπορεί να διατηρηθεί και στην ενήλικη ζωή με τις γνωστές δυσμενείς συνέπειες στην υγεία (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, κ.α.) αφ' ετέρου φαίνεται ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα μακροπρόθεσμης νοσηρότητας και θνητότητας.¹⁰

Ο επιπολασμός της παιδικής παχυσαρκίας στην Ευρώπη υπολείπεται χρονικά κατά 10-15 έτη εκείνης των ΗΠΑ, όμως η «καθυστέρηση» αυτή φαίνεται όχι μόνο να καλύπτεται με επιταχυνόμενους ρυθμούς κατά τα τελευταία έτη αλλά και να υπερκαλύπτεται σε ορισμένες περιοχές. (Εικόνες 1 και 2).¹²

Σε πανελλήνιο δείγμα 17.341 ενηλίκων υπολογίσθηκε ο Δείκτης Σωματικής Μάζας (Body Mass Index, BMI) από το κατά δήλωσιν βάρος και ύψος των ερωτηθέντων και βρέθηκε επιπολασμός υπέρβαρων ατόμων (ΥΒ, BMI 25-29,9 kg/m²) 35,2% (41,1% άνδρες, 29,9% γυναίκες) και παχύσαρκων (ΠΑ, BMI ≥30 kg/m²) 22,5% (26% άνδρες, 18,2% γυναίκες).¹³ Στον ανδρικό πληθυσμό ο επιπολασμός τόσο του υπερβάλλοντος βάρους όσο και της παχυσαρκίας ήταν παρόμοιος σε όλο το ηλικιακό φάσμα που μελετήθηκε (20-70 έτη), ενώ στις γυναίκες παρατηρήθηκε προοδευτική αύξησή του με την πάροδο της ηλικίας. Μελέτη στην περιοχή της Αττικής κατά την περίοδο 2001-2002 σε δείγμα 3.042 ενηλίκων (στην οποία μετρήθηκε το βάρος και το ύψος) έδειξε επιπολασμό ΥΒ και ΠΑ 53% και 20% στους άνδρες και 31% και 15% στις γυναίκες, αντίστοιχα.¹⁴ Πολύ πρόσφατη μελέτη του

A**B**

Εικόνα 1. Α. Αύξηση επιπολασμού υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες. **Β.** Ετήσια μεταβολή επιπολασμού υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών στην Ευρώπη.¹²

A**B**

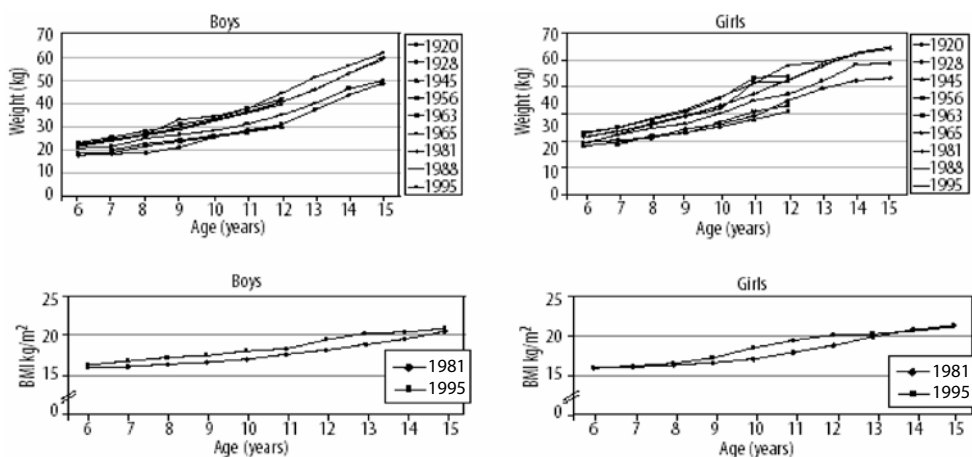
Εικόνα 2. Α. Επιπολασμός υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών ηλικίας 7-11 ετών σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες. **Β.** Επιπολασμός υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών ηλικίας 13-17 ετών σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες. Εντυπωσιάζουν τα υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας στην Ελλάδα, ιδιαίτερα στην Κρήτη.¹²

επιπολασμού της παχυσαρκίας σε 2.568 νεοσύλλεκτους ηλικίας 19-26 χρόνων έδειξε ότι το 28,5% ήταν ΥΒ και το 10,4% ΠΑ.¹⁵

Πρόσφατη ανασκόπηση των μελετών του βάρους ελληνοπαίδων σχολικής ηλικίας κατά το διάστημα 1920-1995 έδειξε προοδευτική αύξηση και στα δύο φύλα μέχρι το Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο, ελάττωση στην περίοδο του πολέμου και εκ νέου αύξηση κατά τη μεταπολεμική περίοδο μέχρι το τέλος του αιώνα.¹⁶ Στην ίδια ανασκόπηση αναδείχθηκε στασιμότητα του βάρους των κοριτσιών κατά το διάστημα 1981-1995 (Εικόνα 3).

Σε συγχρονική μελέτη παιδιών σχολικής ηλικίας που διενεργήθηκε το 1994 και επαναλήφθηκε το 2004 στη Βορειοανατολική Αττική με την ίδια μεθοδολογία διαπιστώθηκε περαιτέρω αύξηση ΥΒ και ΠΑ τόσο στα αγόρια (ΥΒ: 23,6% → 27,8%, ΠΑ: 9,4% → 12,3%), όσο και στα κορίτσια (ΥΒ: 22,7% → 26,5%, ΠΑ: 8,3% → 9,9%).¹⁷ Ανάλογα ευρήματα προκύπτουν και από μελέτες στην Κρήτη,¹⁸⁻²⁰ στη Θεσσαλονίκη²¹ και στο Βόλο.²² Σημειώνεται ότι κατά τις τελευταίες δεκαετίες άλλαξαν οι διατροφικές συνήθειες του πληθυσμού, και συγκεκριμένα αυξήθηκε η κατανάλωση πρωτεΐνης, ιδίως κρέατος, και κεκορεσμένων λιπών, παρέμεινε σε σχετικά χαμηλά επίπεδα η κατανάλωση υδατανθράκων, ενώ τα παιδιά δαπανούν ολοένα και περισσότερες ώρες σε καθιστικές ασχολίες, με αποτέλεσμα σημαντική ελάττωση του χρόνου που αφιερώνεται σε έντονη δραστηριότητα.¹⁶ Η αρνητική επίδραση της ελαττωμένης σωματικής δραστηριότητας και της παχυσαρκίας καταδεικνύεται από το γεγονός ότι η παιδική παχυσαρκία συσχετίζεται θετικά με τη διάρκεια παρακολούθησης τηλεόρασης.²³ Προβάλλει ως σχήμα οξύμωρο το γεγονός ότι η Ελλάδα και μάλιστα η Κρήτη, που μέχρι πριν από μερικές δεκαετίες –πρώτη αυτή μεταξύ των Μεσογειακών χωρών– απολάμβανε της ευεργετικής επίδρασης της Μεσογειακής διαίτας στην υγεία και τη μακροζωία του πληθυσμού της,^{24,25} σήμερα φαίνεται να κατέχει την πρώτη θέση στη συχνότητα παχυσαρκίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση.¹²

Η παχυσαρκία είναι το αποτέλεσμα της μακροχρόνιας αύξησης της πρόσληψης ενέργειας σε σχέση με την κατανάλωσή της από το άτομο. Όμως οι παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για την ταχεία αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας παραμένουν εν πολλοίς αδιευκρίνιστοι. Το γεγονός ότι η γενετική δεξαμενή παρέμεινε αναλλοίωτη κατά τα τελευταία 20



Εικόνα 3. Βάρος ελληνοπαίδων σχολικής ηλικίας ανά ηλικία και φύλο κατά το διάστημα 1920-1995.¹⁶

χρόνια, οπότε παρατηρήθηκε και η μεγαλύτερη αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας, αποκλείει την απόδοση του φαινομένου σε γενετικά αίτια. Παρότι υπάρχει ισχυρή γενετική προδιάθεση για εκδήλωση παχυσαρκίας σε ορισμένες οικογένειες, τα αίτια της παχυσαρκίας στο 99% του παχύσαρκου πληθυσμού είναι περιβαλλοντικά. Επίσης, περιβαλλοντικοί φαίνεται ότι είναι οι παράγοντες που ευθύνονται για την αύξηση της παχυσαρκίας στο Δυτικό κόσμο καθώς και για τις διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ διαφόρων χωρών. Σήμερα, δεν είναι πλέον αποδεκτό να χρεώνεται το πρόβλημα αποκλειστικά στο παχύσαρκο άτομο. Είναι φανερό ότι τα αίτια της παχυσαρκίας αφορούν σε ολόκληρη την κοινωνία και υπό αυτό το πρίσμα πρέπει να αντιμετωπίζεται το πρόβλημα.^{1,10-12} Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τους παράγοντες που συμβάλλουν στην παιδική παχυσαρκία και κατ' επέκτασιν οφείλουν να καθορίσουν τις στρατηγικές για την αντιμετώπισή της.²⁶

Πίνακας 1. Παράγοντες που συμβάλλουν στην παιδική παχυσαρκία.*

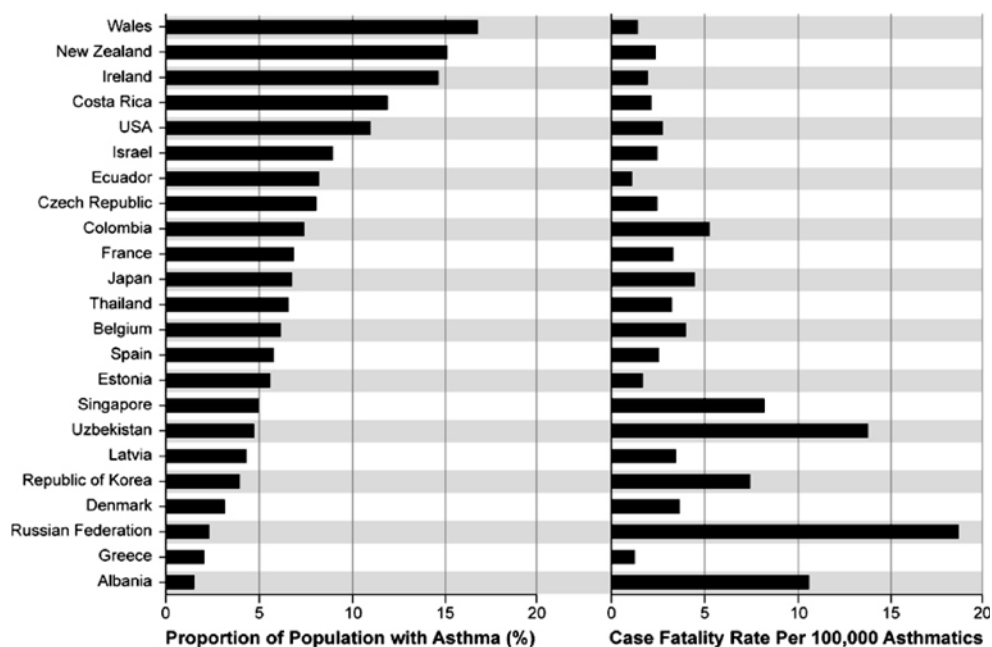
- **Προσωπικοί παράγοντες**
 - Διατροφή
 - Άσκηση
 - Ψυχοκοινωνικές επιδράσεις
 - **Διαπροσωπικοί παράγοντες**
 - Διατροφή και σίτιση βρέφους
 - Ρόλος γιατρού – Πρόληψη και αντιμετώπιση
 - Νοοτροπία, απόψεις, γνώσεις, συμπεριφορές γονέων
 - **Παράγοντες σε επίπεδο οργανισμών**
 - Διατροφή στο σχολείο
 - Εκπαιδευτικό πρόγραμμα σωματικής άσκησης και ευκαιρίες για οργανωμένη άσκηση
 - Οργανισμοί υγείας
 - **Παράγοντες σε επίπεδο κυβερνητικής πολιτικής**
 - Προώθηση και διαφήμιση τροφίμων
 - Σήμανση (ετικέτες) τροφίμων
 - Σχολική διατροφή
 - Σωματική δραστηριότητα
 - Χρηματοδότηση υπηρεσιών υγείας
-

* Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην παιδική παχυσαρκία δεν εμπίπτουν πάντοτε ακριβώς σε μία από τις κατηγορίες του πίνακα. Οι αναφερόμενες κατηγορίες δεν αλληλοαποκλείονται.

ΠΑΙΔΙΚΟ ΑΣΘΜΑ

Ο επιπολασμός του άσθματος κυμαίνεται σε παγκόσμιο επίπεδο μεταξύ του 1% και 18% (Εικόνα 4), αν και δεν υπάρχει επαρκής εξήγηση γι' αυτές τις διαφορές.²⁷ Το άσθμα αποτελεί το συχνότερο χρόνιο νόσημα της παιδικής ηλικίας και η συχνότητά του συνεχίζει να αυξάνεται σε πολλές χώρες, αν και φαίνεται να έχει σταθεροποιηθεί σε κάποιες άλλες.² Χωρίς αμφιβολία, το παιδικό άσθμα, πέρα από τις επιπτώσεις του στην υγεία των παιδιών έχει σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές συνέπειες, όπως σχολικές απουσίες και απώλεια ημερών εργασίας των γονέων.^{2,27}

Η μόνη πανελλήνια μελέτη του επιπολασμού του άσθματος είναι εκείνη των Ζαρκινού και συν που πραγματοποιήθηκε με διανομή ερωτηματολογίου το 1991-1992 σε γονείς 20.576 παιδιών Β' και Γ' τάξης Δημοτικού σχολείου σε 27 πόλεις της χώρας.²⁸ Ο επιπολασμός



Εικόνα 4. Επιπολασμός και θνητότητα άσθματος ανά την υφήλιο.^{2,21}

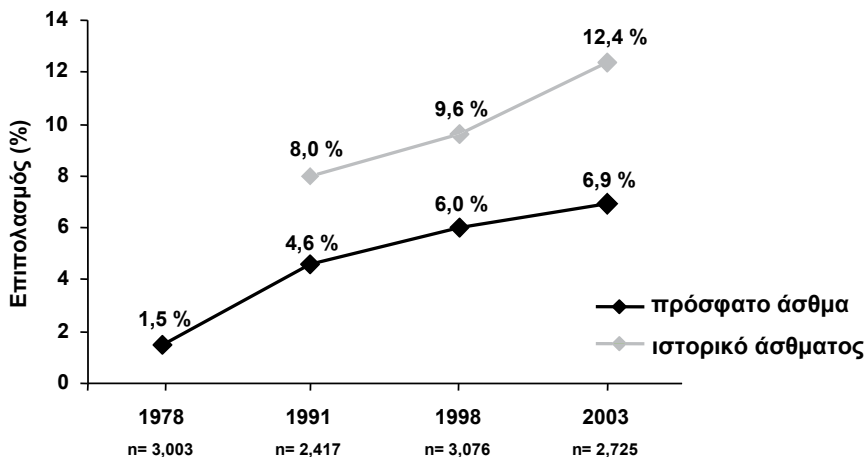
στο σύνολο του πληθυσμού ήταν 4,4% για το ενεργό άσθμα (εκδήλωση της νόσου εντός των τελευταίων 12 μηνών, current asthma) και 9,6% για ύπαρξη ιστορικού άσθματος (ever had, lifetime prevalence). Οι υψηλότερες συχνότητες παρατηρήθηκαν στην Πάτρα (5,7% και 13,6% αντίστοιχα).

Στα πλαίσια των δύο φάσεων της διεθνούς μελέτης ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) με τυποποιημένο ερωτηματολόγιο,²⁹⁻³¹ στην Αθήνα το 1994-95 (ISAAC-I), σε παιδιά ηλικίας 13-14 ετών (n=2.561), ο επιπολασμός του «ενεργού» συριγμού, του θετικού ιστορικού συριγμού και του θετικού ιστορικού άσθματος βρέθηκε 3,7%, 12,3% και 4,5%, αντίστοιχα, ενώ το 2001-02 (ISAAC-II) (n=985) το «ενεργό» άσθμα αυξήθηκε σε 5,6%, και το θετικό ιστορικό άσθματος σε 7,5%. Ο «ενεργός» συριγμός και το θετικό ιστορικό άσθματος στην ίδια ομάδα ηλικιών, στη Θεσσαλονίκη, κατά τη φάση-2 της ISAAC ήταν 8,4% και 11,6%, αντίστοιχα. Σε παιδιά ηλικίας 6-7 ετών, στην Αθήνα, ο επιπολασμός «ενεργού» συριγμού, θετικού ιστορικού συριγμού και θετικού ιστορικού άσθματος στην ISAAC-I (n=1.654) βρέθηκε 7,6%, 17,7% και 5,4%, αντίστοιχα. Στην ίδια ομάδα ηλικιών, στη Θεσσαλονίκη, στην ISAAC-I (n=1.603) βρέθηκε επιπολασμός «ενεργού» συριγμού 7,5%, ο οποίος αυξήθηκε σε 21,4% στην ISAAC-II (αναφορές 28-30 και μη δημοσιευμένα δεδομένα από: Χ. Γράτσιου, Κ.Ν. Πρίφτη, Ι.Ν. Τσανάκα και Ε. Χατζηαγόρου, προσωπική επικοινωνία).

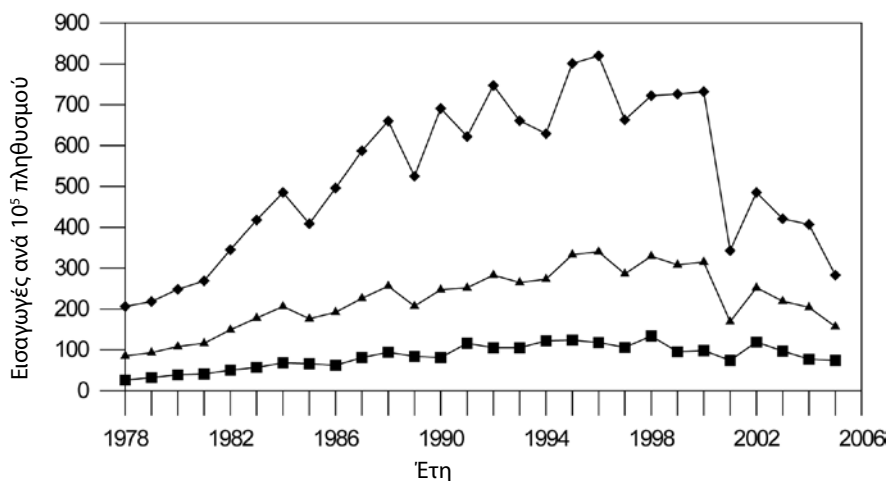
Σε μελέτη 734 οικογενειών το 1998 στη Λάρισα η συχνότητα του άσθματος σε παιδιά 4-8 ετών υπολογίστηκε σε 9,3%.³² Μελέτη του άσθματος στην περιοχή της Σητείας σε 748 παιδιά ηλικίας 6-14 ετών το 1998-1999 ανέδειξε επιπολασμό θετικού ιστορικού για ασθματικά συμπτώματα 16,7%.³³ Σε άλλη καταγραφή του συριγμού το 2001 σε 800 παιδιά 7-18 ετών που ζούσαν σε επαρχιακές περιοχές της Κρήτης βρέθηκε επιπολασμός «ενεργού» συριγμού 4% και θετικού ιστορικού συριγμού 17%.³⁴

Η πλέον μακροχρόνια καταγραφή του επιπολασμού του παιδικού άσθματος έχει πραγματοποιηθεί στην Πάτρα με συγχρονική διανομή τυποποιημένου ερωτηματολογίου σε γονείς παιδιών Γ΄ και Δ΄ Δημοτικού σχολείου κατά τα έτη 1978, 1991, 1998 και 2003.^{35,36} Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στην Εικόνα 5. Η διαφορά του αποτελέσματος σε σχέση με εκείνο της μελέτης των Ζαρκινού και συν για την πόλη της Πάτρας (n=514, «ενεργό» άσθμα: 5,7%, ιστορικό άσθματος: 13,6%), πιθανότατα οφείλονται στη διαφορετική μεθοδολογία των δύο μελετών.

Τέλος, οι ετήσιες εισαγωγές των παιδιών στο Νοσοκομείο λόγω ασθματικού παροξυσμού έχουν μελετηθεί στην Αθήνα κατά την περίοδο 1978-2005 (Εικόνα 6).³⁷⁻⁴⁰ Η συχνότητα



Εικόνα 5. Αύξηση του επιπολασμού του πρόσφατου άσθματος (τελευταία δύο έτη) και του θετικού ιστορικού για άσθμα σε τέσσερις συγχρονικές μετρήσεις στην Πάτρα στη διάρκεια 25 ετών. Πρόσφατο άσθμα: Εκδήλωση ασθματικής συμπτωματολογίας κατά την τελευταία διατροφή.^{27,28}



Εικόνα 6. Παιδιατρικές εισαγωγές στα Νοσοκομεία της Αθήνας για άσθμα μεταξύ 1978 και 2000.²⁹⁻³¹

των εισαγωγών υπερδιπλασιάσθηκε κατά τη δεκαετία του 1980, ενώ παρέμεινε σταθερή στη δεκαετία του 1990. Ωστόσο, έπεσε στα επίπεδα των αρχών του 1980 κατά την πρώτη πενταετία του νέου αιώνα. Ανάλογη μείωση παρατηρήθηκε και στις επανεισαγωγές κατά την τελευταία δεκαετία. Τα ευρήματα αυτά, σε συνδυασμό με την αύξηση της συχνότητας του άσθματος, μάλλον συνηγορούν υπέρ του αποτελεσματικότερου ελέγχου της νόσου κατά τα τελευταία χρόνια.

Θεωρείται ότι για την αύξηση του άσθματος στις κοινωνίες με δυτικό πρότυπο διαβίωσης ευθύνονται περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η «υπόθεση της υγιεινής», που ήδη διατρέχει τη δεύτερη δεκαετία από την πρώτη διατύπωσή της, υποστηρίζεται από σειρά επιδημιολογικών δεδομένων που αφορούν στο μέγεθος της οικογένειας, τη σειρά γέννησης, τη διαβίωση σε αστικό περιβάλλον και τις μεταβολές της εντερικής χλωρίδας καθώς και από ευρήματα της ανοσολογικής έρευνας.⁴¹ Ωστόσο, η επάρκειά της να εξηγήσει την αύξηση του άσθματος έχει αμφισβητηθεί.⁴² Ίσως ο περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας των παιδιών, που αποτελεί εξάλλου σημαντικό παράγοντα και στην παθογένεια της παχυσαρκίας, να κατέχει κεντρικό ρόλο στην ερμηνεία της «επιδημίας» των δύο νόσων κατά τις τελευταίες δεκαετίες.⁹

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland: WHO Technical Report Series 894, 2000.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2006.
3. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001; 56 (Suppl II): ii56-ii74.
4. Chinn S. Asthma and obesity: where are we now? *Thorax* 2003; 58: 1008-1010.
5. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 115: 897-909.
6. Sood A. Does obesity weigh heavily on human airway? *J Allergy Clin Immunol* 115: 921-924.
7. Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther* 2006; 110: 83-102.
8. Beuther DA, Scott T, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 112-119.
9. Lucas SR, Platts-Mills TAE. Paediatric asthma and obesity. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 233-238.
10. Lobstein T, Baur L, Uauy R, IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004; 5(Suppl 1): 4-104.
11. Dietz WH. Critical periods in childhood for the development of obesity. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 955-959.
12. International Obesity Task Force, in collaboration with the European Association for the study of Obesity. EU platform on diet, physical activity and health. EU platform briefing paper. Brussels, March 15 2005.
13. Kapantais E, Tzotzas T, Ioannidis I, Mortoglou A, Bakatselos S, Kaklamanou M, et al. First national epidemiological survey on the prevalence of obesity and abdominal fat distribution in Greek adults. *Ann Nutr Metab* 2006; 50: 330-338.
14. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Crysohoou C, Rivas G, Kontogianni MD, Zampelas A, et al. Epidemiology of overweight and obesity in a Greek adult population: the ATTICA study. *Obes Res* 2004; 12: 1914-1920.
15. Papadimitriou A, Fytanidis G, Papadimitriou DT, Priftis KN, Nicolaidou P, Fretzayas A. The secular trend of Body Mass Index and the prevalence of overweight and obesity in young Greek men: correlation to socio-economic status. (Submitted for publication).

16. Papadimitriou A, Douros K, Fretzayas A, Nicolaidou P. The secular trend of body weight of Greek schoolchildren in the 20th century. *Med Sci Monit* 2007; 13: RA8-RA11.
17. Papadimitriou A, Kounadi D, Konstantinidou M, Xepapadaki P, Nicolaidou P. Prevalence of obesity in elementary schoolchildren living in Northeast Attica. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 1113-1117.
18. Mamalakis G, Kafatos A, Manios Y, Anagnostopoulou T, Apostolaki I. Obesity indices in a cohort of primary school children in Crete: a six year prospective study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 765-771.
19. Magkos F, Manios Y, Christakis G, Kafatos AG. Secular trends in cardiovascular risk factors among school-aged boys from Greece, 1982-2002. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 1-7.
20. Magkos F, Manios Y, Christakis G, Kafatos AG. Age-dependent changes in body size of Greek boys from 1982 to 2002. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 289-294.
21. Krassas GE, Tzotzas T, Tsametiis C, Konstantinidis T. Prevalence and trends in overweight and obesity among children and adolescents in Thessaloniki, Greece. *Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(Suppl 5): 1319-1326.
22. Manios Y, Yiannakouris N, Papoutsakis K, Moschonis G, Magkos F, Skenderi K, et al. Behavioral and physiologic indices related to BMI in a cohort of primary schoolchildren in Greece. *Am J Hum Biol* 2004; 16: 639-647.
23. Anastassea-Vlachou K, Fryssira-Kanioura H, Papathanassiou-Klontza D, Xipolita-Zachariadi A, Matsaniotis N. The effects of television viewing in Greece, and the role of the paediatrician: a familiar triangle revisited. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 1057-1060.
24. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-2608.
25. Trichopoulou A, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D. Mediterranean diet in relation to body mass index and waist-to-hip ratio: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 935-940.
26. British Medical Association – Board of Science. Preventing childhood obesity. BMA science and education department and the board of science 2005.
27. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report, *Allergy* 2004; 59: 469-478.
28. Ζαρκινός Φ, Τσανάκας Ι, Παπασταύρου-Μαυρουδή Θ, Ψαράκος Κ, Καρπούζας Ι. Πανελλήνια μελέτη της συχνότητας του παιδικού βρογχικού άσθματος. *Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος* 1995; 7: 123-130.
29. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1999; 12: 315-335.
30. Gratzou Ch, Priftis K, Nanas Ch, Aivazis V, Tzanakas J. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in Greek children. *Allergy* 1997; 52 (Suppl 37): 144s.
31. Hatziagorou E, Gratzou C, Roussos C, Priftis K, Kirvassilis F, Aivazis V, Tzanakas J. The prevalence of asthma and allergies in Thessaloniki, Greece: data from two ISAAC surveys, eight years apart. *Eur Resp J* 2006; 28(Suppl 50): 268s.
32. Κρομμύδας Γ, Γουργουλιάνης ΚΙ, Μολυβδάς ΠΑ. Συχνότητα και έκβαση του παιδικού βρογχικού άσθματος στην πόλη της Λάρισας. *Πνεύμων* 2003; 16: 38-48.
33. Τσαπάκη Ε, Σούγκα Κ, Τρίμης Γ, Μαλαθράκη Μ, Γκούντρας Σ, Μιχαηλίδου Ε, και συν. Μελέτη παιδικού βρογχικού άσθματος στην περιοχή της Σητείας. *Παιδιατρική* 2002; 65: 424-432.
34. Zekveld C, Bibakis I, Bibaki-Liakou V, Pedioti A, Dimitroulis I, Harris J, et al. The effects of farming and birth order on asthma and allergies. *Eur Respir J* 2006; 28: 82-88.
35. Anthracopoulos M, Karatza A, Liolios E, Triga M, Triantou K, Priftis K. Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: three surveys over 20 years. *Thorax* 2001; 56: 569-571.
36. Anthracopoulos MB, Liolios E, Panagiotakos DB, Triantou K, Priftis KN. Prevalence of asthma

- among schoolchildren in Patras, Greece: four questionnaire surveys during 1978-2003. *Arch Dis Child* 2007; 92: 209-212.
37. Priftis K, Anagnostakis J, Harokopos H, Orfanou I, Petraki M, Saxoni-Papageorgiou P. Time trends and seasonal variation in hospital admissions for childhood asthma in Athens Region: 1978 - 1988. *Thorax* 1993; 48: 1168-1169.
 38. Priftis K, Panagiotopoulou-Gartagani P, Tapratzi-Potamianou P, Zachariadi-Xypolita A, Sagriotis A, Saxoni-Papageorgiou P. Hospitalizations for childhood asthma in Athens, Greece, from 1978 to 2000. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 82-85.
 39. Priftis K, Paliatsos A, Panagiotopoulou-Gartagani P, Tapratzi-Potamianou P, Zachariadi-Xypolita A, Nicolaidou P, Saxoni-Papageorgiou P. Association of weather conditions with childhood asthma admissions in Athens. *Respiration* 2006; 73: 783-790.
 40. Priftis K, Paliatsos A, Panagiotopoulou-Gartagani P, Kotsonis K, Tapratzi-Potamianou P. Decrease in childhood asthma admissions in Athens, Greece from 2001 to 2005. *Acta Paediatr* 2007; (in press)
 41. Sheikh A, Strachan DP. The hygiene theory: fact or fiction? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: 232-236.
 42. Platts-Mills TA, Erwin E, Heymann P, Woodfolk J. Is the hygiene hypothesis still a viable explanation for the increased prevalence of asthma? *Allergy* 2005; 60(Suppl 79): 25-31.

Σκοπός, μέθοδος και χαρακτηριστικά επιδημιολογικής έρευνας για τη φυσική δραστηριότητα, διατροφή, και αλλεργία σε παιδιά της Αθήνας (Physical Activity Nutrition and Allergy in Children Examined in Athens – PANACEA study)

Ομάδα σχεδιασμού: *Κ. Πρίφτης, Δ. Παναγιωτάκος, Μ. Ανθρακόπουλος,
Α. Παπαδημητρίου, Α. Τσούτσου, Π. Νικολαΐδου-Καρπαθίου*

Ερευνητές πεδίου: *Μ. Παπαδόπουλος, Μ. Χαρίση, Μ. Κωσταντινίδου,
Α. Τσούτσου, Ν. Πρίφτη, Δ. Κουνάδη*

Ανάλυση δεδομένων: *Δ. Παναγιωτάκος, Γ. Αντωνογιώργος*

Το παιδικό άσθμα και τα άλλα αλλεργικά νοσήματα της παιδικής ηλικίας αποτελούν σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας στις ανεπτυγμένες χώρες. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει παρατηρηθεί μεγάλη αύξηση του επιπολασμού του άσθματος και των άλλων αλλεργικών νοσημάτων ανά τον κόσμο με μεγάλο εύρος διακύμανσης.¹ Ίσως σε κάποιο βαθμό να αποτελεί εύρημα που σχετίζεται με μεθοδολογικές δυσκολίες εκτίμησης της πραγματικής έκτασης της αλλεργικής νόσου, αλλά αναμφισβήτητα, φαίνεται ότι η αύξηση είναι πραγματική.¹⁻³ Οι παράγοντες που ενοχοποιούνται ως υπεύθυνοι για την παρατηρούμενη αύξηση είναι περιβαλλοντικοί, αφού μεταβολές του γενετικού δε μπορεί να συμβούν σε τόσο σύντομο διάστημα. Ωστόσο, η αλληλεπίδραση του περιβαλλοντικού παράγοντα με τον γενετικό που συμβαίνει σε άτομα περισσότερο «ευαίσθητα» στην ανάπτυξη της αλλεργικής νόσου, μπορεί να οδηγήσει στην ευαισθητοποίηση και την εκδήλωση συμπτωματολογίας.^{1,4}

Παράλληλα με την αύξηση στον επιπολασμό του άσθματος στα παιδιά, η παιδική παχυσαρκία έχει αποκτήσει διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας με μεγάλες διακυμάνσεις ανάμεσα στις διάφορες χώρες.⁵ Αν και οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας δεν είναι πλήρως κατανοητοί, έχει διαπιστωθεί ότι η παχυσαρκία αναπτύσσεται όταν η ενεργειακή πρόσληψη υπερβαίνει την ενεργειακή κατανάλωση. Έτσι, οι διατροφικές συνήθειες, η φυσική δραστηριότητα, οι διάφορες επιλογές του τρόπου ζωής καθώς και το πολιτισμικό περιβάλλον, σε συνδυασμό με μεγάλο αριθμό γενετικών παραγόντων, επηρεάζουν σημαντικά την ανάπτυξή της.⁶

Η σχέση μεταξύ του παιδικού άσθματος και του σωματικού βάρους αποτελεί αντικείμενο έντονου ενδιαφέροντος στη σύγχρονη βιβλιογραφία. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η παχυσαρκία αποτελεί κύριο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση άσθματος, συνδέοντας έτσι δυο από τις μεγαλύτερες σύγχρονες επιδημίες της παιδικής ηλικίας.⁷⁻⁹ Έχει διαπιστωθεί ότι τα παχύσαρκα παιδιά έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να διαγνωστούν ως ασθματικά, καθώς παραπονιούνται συχνότερα για αίσθημα αναπνευστικής δυσχέρειας κατά τη διάρκεια σωματικής κόπωσης, σε σύγκριση με παιδιά φυσιολογικού βάρους αντίστοιχης ηλικίας,¹⁰ όπως επίσης να έχουν εντονότερο βρογχόσπασμο μετά από άσκηση, σε σχέση με τα μη παχύσαρκα παιδιά.¹¹ Τα διαχρονικά πρότυπα μεταβολής των ασθματικών συμπτωμάτων και της παχυσαρκίας στα παιδιά ακολουθούν παρόμοια αυξητική τάση τις τελευταίες δεκαετίες,¹² και τόσο η παρουσία συμπτωμάτων από το αναπνευστικό σύστημα όσο και η χρήση φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπισή τους, υπερέχει σε παχύσαρκα παιδιά.¹³ Τα υπέρβαρα ασθματικά παιδιά χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερο περιορισμό της φυσικής τους δραστηριότητας και η ανεπαρκής φυσική τους δραστηριότητα αυξάνει τον κίνδυνο για μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος, διαιωνίζοντας έτσι τον φαύλο κύκλο του άσθματος, του βρογχόσπασμου μετά από άσκηση, της ελαττωμένης φυσικής δραστηριότητας και του αυξημένου βάρους σώματος.

Ο επιπολασμός των ασθματικών συμπτωμάτων, της ρινίτιδας και του εκζέματος έχει συσχετισθεί άμεσα με διατροφικούς παράγοντες.¹⁴ Επίσης αναφέρεται η υψηλότερη ολική λήψη πολυακόρεστων λιπαρών σε ευαίσθητοποιημένα παιδιά με αναπνευστικό συριγμό.¹⁵ Αυξημένο είναι το ενδιαφέρον στη σύγχρονη βιβλιογραφία για τη σημασία των διατροφικών αντιοξειδωτικών και της λήψης λιπαρών στην εκδήλωση άσθματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της πρώιμης παιδικής ηλικίας.¹⁶ Για αυτό, η παραδοσιακή Μεσογειακή διατροφή, η οποία είναι φτωχή σε κορεσμένα λιπαρά και προωθεί την αντιοξειδωτική άμυνα,¹⁷ μπορεί να αποδειχθεί ωφέλιμη στην πρόληψη του άσθματος και των άλλων αλλεργιών.

Στην Ελλάδα έχει τετραπλασιαστεί ο επιπολασμός του παιδικού άσθματος τα τελευταία 25 χρόνια.² Επίσης αντίστοιχα υψηλός είναι και ο επιπολασμός της παχυσαρκίας με τάση αύξησης τις τελευταίες δεκαετίες.¹⁸

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

Η μελέτη για τη φυσική δραστηριότητα, τη διατροφή και τις αλλεργίες σε παιδιά της Αθήνας (Physical Activity, Nutrition and Allergies in Children Examined in Athens - PANACEA) είναι μια συγχρονική επιδημιολογική μελέτη που έχει τρεις κύριες υποθέσεις έρευνας: ότι ο επιπολασμός του άσθματος και των αλλεργικών νοσημάτων σε παιδιά ηλικίας 10-12 ετών συσχετίζεται με: (α) κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά, (β) με το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας και (γ) με διατροφικές συνήθειες. Επιπλέον, η μελέτη PANACEA διερευνά τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ της διατροφής, της φυσικής δραστηριότητας και των κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών σε σχέση με τον επιπολασμό του άσθματος και των αλλεργικών συμπτωμάτων.

Δείγμα μελέτης

Κατά τη διάρκεια του σχολικού έτους 2005-2006, 700 παιδιά (323 αγόρια), ηλικίας 10-12 ετών (4^{ης} - 6^{ης} τάξης Δημοτικού), επιλέχθηκαν από 18 δημόσια σχολεία της ευρύτερης περιοχής της Αθήνας. Τα σχολεία επιλέχθηκαν τυχαία από μια λίστα που χορηγήθηκε από τα αντίστοιχα γραφεία πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης κάθε περιοχής.

Η συμμετοχή των παιδιών ήταν εθελοντική. Περιλήφθηκαν κορίτσια που δεν είχαν ακόμα έμμηνο ρύση, δεν περιλήφθηκαν παιδιά πάσχοντα από χρόνιες νόσους ή άλλες που εμπόδιζαν το ελεύθερο τρέξιμο. Το συνολικό ποσοστό συμμετοχής ήταν 83,5%. Ο αριθμός των παιδιών του δείγματος είναι επαρκής (στατιστική ισχύς 80%) για να ελέγξει υποθέσεις που αφορούν τυποποιημένες διαφορές μεταξύ των ομάδων μεγαλύτερη από 0,5 σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας <0,05.

Κοινωνικο-δημογραφικές και ανθρωπομετρικές μετρήσεις

Οι γονείς κάθε παιδιού συμπλήρωσαν ερωτηματολόγιο με γενικές πληροφορίες για τις διατροφικές συνήθειες, ερωτήσεις που αφορούσαν στο κοινωνικό επίπεδο της οικογένειας και την εκδήλωση ασθματικών και άλλων αλλεργικών συμπτωμάτων (ISAAC). Περιλάμβανε επίσης ειδικό ερωτηματολόγιο για τη φυσική δραστηριότητα που συμπληρώθηκε από τα ίδια τα παιδιά στο σχολείο.

Το ύψος των παιδιών μετρήθηκε με τη χρήση του μέτρου Raven Minimeter στο πλησιέστερο 0,1 cm αφού οι μαθητές είχαν αφαιρέσει τα ρούχα και τα παπούτσια τους, και το βάρος τους στο πλησιέστερο 0,1 kg με το ζυγό Seca. Οι μετρήσεις έγιναν στο σχολείο. Για τον χαρακτηρισμό των παιδιών ως υπέρβαρα και παχύσαρκα χρησιμοποιήθηκαν τα διεθνή όρια του δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI) προσαρμοσμένα για την παιδική και εφηβική ηλικία.¹⁹ Τα παραπάνω όρια βασίζονται στους αντίστοιχους χαρακτηρισμούς του BMI για τους υπέρβαρους (25-29,9 kg/m²) και τους παχύσαρκους (≥30 kg/m²) ενήλικους προσαρμοσμένα ανά συγκεκριμένη ηλικιακή κατηγορία και ανά φύλο για παιδιά.

Το βάρος γέννησης των παιδιών αναφέρθηκε από τους γονείς στους οποίους είχε συσταθεί να χρησιμοποιήσουν το ατομικό βιβλιάριο υγείας παιδιού. Το βάρος γέννησης κατηγοριοποιήθηκε στις εξής πέντε κατηγορίες: <1.500 g, 1.500-2.000 g, 2.000-2.500 g, 2.500-3.000 g και >3.500 g. Επίσης καταγράφηκε αν θήλασε το κάθε παιδί και το χρονικό διάστημα που διήρκεσε ο θηλασμός του.

Το αναφερόμενο ύψος, βάρος και ο αντίστοιχος BMI καταγράφηκε και για τους γονείς των παιδιών της μελέτης. Οι γονείς κατηγοριοποιήθηκαν σε φυσιολογικού βάρους, υπέρβαροι (BMI: 25,0-29,9 kg/m²) ή παχύσαρκοι (BMI: ≥30,0 kg/m²).

Εκτίμηση ασθματικών συμπτωμάτων

Για να εκτιμηθούν τα ασθματικά συμπτώματα χρησιμοποιήθηκε η εγκεκριμένη ελληνική έκδοση του ερωτηματολογίου της ISAAC.^{20,21}

Εκτίμηση διατροφικών συνηθειών

Από όλα τα παιδιά της μελέτης συμπληρώθηκε ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο καταγραφής συχνότητας τροφίμων (Food Frequency Questionnaire, FFQ) που συγκεντρώνει πληροφορίες για τα ημερήσια ή τα εβδομαδιαία χαρακτηριστικά.²² Με 63 λεπτομερείς περιγραφικές ερωτήσεις καταγράφηκαν τα διάφορα τρόφιμα και ποτά που καταναλώνονται συχνά στην Ελλάδα και οι συνήθειες που προσδιορίζουν τη συμπεριφορά στα γεύματα.

Οι τροφές και τα ροφήματα ταξινομήθηκαν στις παρακάτω κατηγορίες: 1) γαλακτοκομικά προϊόντα, 2) μικρογεύματα (snacks) που κατηγοριοποιήθηκαν σε «αλμυρά» και «γλυκά», 3) κάθε τύπου ανθρακούχου ποτού, 4) φρουτοχυμοί, 5) άλλα ροφήματα και 6) παραδοσιακά μαγειρεμένα Ελληνικά φαγητά. Τυπικά μεγέθη μερίδων χρησιμοποιήθηκαν ως μονάδες μέτρησης. Για κάθε τρόφιμο/ποτό στο ερωτηματολόγιο χρησιμοποιήθηκε μια ακριβώς

προσδιορισμένη μονάδα μέτρησης (π.χ. ένα κουτάκι αναψυκτικό, ένα χάμπουργκερ, ένα κομμάτι κοτόπουλο περίπου 150 g, μια σακούλα πατατάκια κ.λπ.). Σημειώθηκε η μέση συχνότητα κατανάλωσης της αναφερόμενης ποσότητας κάθε τρόφιμου ανά εβδομάδα ή ανά μήνα. Επιπλέον, προσδιορίστηκε σε κάθε παιδί η ημερήσια πρόσληψη θερμίδων (σε Kcal) και όλα τα παιδιά κατηγοριοποιήθηκαν σε 4 ομάδες σύμφωνα με το ποσό των προσλαμβανόμενων θερμίδων: α) χαμηλή (<1.800 kcal), β) μέση (1.800-2.000 kcal), γ) επαρκή (2.000-2.350 kcal) και υψηλή (>2.350 kcal).

Εκτίμηση φυσικής δραστηριότητας

Πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα και τη διάρκεια ενός συνόλου φυσικών δραστηριοτήτων καταγράφηκε με τη χρησιμοποίηση ενός έγκυρου και αξιόπιστου ερωτηματολογίου με 30 ερωτήσεις.²³ Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 24 δραστηριότητες στις οποίες εμπλέκονται τακτικά τα παιδιά αυτής της ηλικίας. Για κάθε μία από αυτές σημειώθηκε η συχνότητα συμμετοχής τις τελευταίες επτά μέρες. Η απάντηση δινόταν σε κλίμακα πέντε βαθμών που κυμαινόταν από “ποτέ” (βαθμός 1) μέχρι “σχεδόν καθημερινά” (βαθμός 5). Ο ερευνητής διάβασε τα ερωτήματα του ερωτηματολογίου στα παιδιά και αυτά απάντησαν στις ερωτήσεις. Το ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας έχει αξιολογηθεί σε μεταβολικά ισοδύναμα (metabolic equivalence, MET, 1 MET=3,5 ml/kg/min) Σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο τα παιδιά ταξινομήθηκαν ανάλογα με το επίπεδο της φυσικής τους δραστηριότητας ως: πολύ χαμηλού (<2 MET/min), χαμηλού (2-3 MET/min), μέτριου (4-5 MET/min), υψηλού (6 MET/min) και πολύ υψηλού (>6 MET/min) επιπέδου φυσικής δραστηριότητας.

Εκτίμηση βρογχόσπασμου μετά άσκηση

Τα παιδιά επίσης αξιολογήθηκαν για τυχόν εκδήλωση βρογχόσπασμου μετά από άσκηση με ελεύθερο τρέξιμο (free running asthma screening test, FRAST) που έγινε στη σχολική αυλή.^{24,25} Πριν από την άσκηση μετρήθηκε ο βίαια εκπνεόμενος όγκος σε ένα δευτερόλεπτο (forced expiratory volume in one second, FEV₁) και καταγράφηκε για αξιολόγηση η τιμή της καλύτερης από τις 3 τεχνικά αποδεκτές μετρήσεις.

Στη συνέχεια τα παιδιά ενθαρρύνθηκαν να τρέξουν όσο πιο γρήγορα μπορούσαν για 6 min, με σκοπό να επιτευχθεί το 80-85% του μέγιστου για την ηλικία καρδιακού ρυθμού ο οποίος καταγράφηκε μετά το τέλος της δοκιμασίας με παλμικό οξύμετρο. Ο FEV₁ μετρήθηκε σε διάστημα 3 και 10 min μετά την άσκηση και καταγράφηκε κάθε φορά η καλύτερη από 3 έγκυρες μετρήσεις. Τα φυσιολογικά όρια ορίστηκαν ως 1.96 τυπικές αποκλίσεις κάτω από τη μέση πτώση του FEV₁ στα παιδιά χωρίς ιστορικό άσθματος ή άλλης αλλεργίας. Ως όριο για παράλληλη ανάλυση θεωρήθηκε και η πτώση μέχρι 10%. Καταγράφηκαν τέλος, η σχετική υγρασία και η θερμοκρασία κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας. Παιδιά που παρουσίασαν συμπτώματα άσθματος ή πτώση του FEV₁ ≥10% αντιμετωπίστηκαν με εισπνοή 2 ψεκασμών σαλβουταμόλης (0,1 mg ανά εισπνοή Aerolin®) μέχρι 2,0 mg κατά τις ανάγκες, που χορηγήθηκε με συσκευή αεροζόλης με αεροθάλαμο (Volumatic®). Όλες οι δοκιμασίες πραγματοποιήθηκαν μεταξύ 08:30 και 12:30 από την 1 Φεβρουαρίου μέχρι τις 10 Μαρτίου 2006.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει την κατανομή ανά φύλο και ηλικία του δείγματος ενώ ο Πίνα-

Πίνακας 1. Κατανομή του δείγματος ανά ηλικιακή ομάδα

Ηλικία (έτη)	Αγόρια	Κορίτσια	Σύνολο
10	81	59	140
11	117	159	276
12	125	159	284
Σύνολο	323	377	700

κας 2 παρουσιάζει διάφορα κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά, τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά τρόπου ζωής των παιδιών. Περίπου οι μισοί από τους γονείς των παιδιών έχουν υψηλή ακαδημαϊκή μόρφωση (τεχνολογικές ή πανεπιστημιακές σπουδές). Τρία στα τέσσερα παιδιά είχαν το δικό τους δωμάτιο, γεγονός που υποδεικνύει τουλάχιστον μέτρια οικονομική κατάσταση. Λιγότερο από το 8% των παιδιών είχε βάρος γέννησης μικρότερο από 2000 g, και σχεδόν ένα στα τρία παιδιά θήλασε περισσότερο από 3 μήνες. Πολύ χαμηλή φυσική δραστηριότητα δήλωσε το 16-17% των αγοριών και των κοριτσιών, ενώ το 54% των αγοριών και το 46% των κοριτσιών ανέφερε ότι συμμετείχαν σε μέτριας έως έντονης φυσικές δραστηριότητες κατά τη διάρκεια μιας συνηθισμένης εβδομάδας. Ο χρόνος που αφιέρωσαν για δραστηριότητες σχετικά με τον αθλητισμό ήταν κατά προσέγγιση 4 ώρες την εβδομάδα ενώ αντίστοιχος ήταν και ο χρόνος που αφιέρωναν σε δραστηριότητες που δεν είχαν σχέση με αθλήματα. Επιπλέον τα παιδιά της μελέτης ανέφεραν ότι αφιερώνουν 2 ώρες ημερησίως στο να παρακολουθούν τηλεόραση ή να παίζουν ηλεκτρονικά παιχνίδια.

Στον Πίνακα 3 αναφέρεται ο επιπολασμός των ασθματικών συμπτωμάτων στο δείγμα. Το 25,3% των αγοριών και το 18,5% των κοριτσιών ανέφερε ότι εκδήλωσε τουλάχιστον 1 επεισόδιο συριγμού μέχρι τώρα, ενώ η συχνότητα του «ενεργού» (τελευταίοι 12 μήνες) συριγμού ήταν 9,0% στα αγόρια και 5,8% στα κορίτσια. Το 25% των αγοριών και το 21%

Πίνακας 2. Κοινωνικο-δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και χαρακτηριστικά τρόπου ζωής των συμμετεχόντων.

	Αγόρια (n = 323)	Κορίτσια (n = 377)
Γονείς με ακαδημαϊκή μόρφωση	49%	48%
Αριθμός αυτοκινήτων ανά οικογένεια	1,6±0,6	1,6±0,8
Παιδιά με δικό τους δωμάτιο	73%	74%
Βάρος γέννησης <2000 g	5,5%	7,5%
Μητρικός θηλασμός >3 months	27%	31%
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)	20,5±3,5	20,2±3,7
Υπέρβαρα παιδιά	34%	22%
Παχύσαρκα παιδιά	9,4%	8,6%
Πολύ χαμηλή φυσική δραστηριότητα	15,9%	16,8%
Ώρες παρακολούθησης τηλεόρασης ή ασχολίας με ηλεκτρονικά παιχνίδια (ώρες/ημέρα)	2,3±1,3	2,1±1,3
Αθλητικές δραστηριότητες (ώρες/εβδομάδα)	4,1±3,3	3,2±2,7
Μη αθλητικές δραστηριότητες (ώρες/εβδομάδα)	4,0±2,3	4,3±4,3

Πίνακας 3. Επιπολασμός (%) ασθματικών συμπτωμάτων αγοριών και κοριτσιών της μελέτης

	«Ενεργός» συριγμός	Θετικό ιστορικό συριγμού	Συριγμός που διακόπτει τον ύπνο	Συριγμός που περιορίζει την ομιλία	Συριγμός μετά από άσκηση	Νυχτε- ρινός βήχας	Θετικό ιστορικό διαγνω- σμένου άσθματος	Θετικό ιστορικό οποιαδήποτε ασθματικού συμπτώματος
Αγόρια	29 (9,0%)	75 (25,3%)	3 (3,8%)	4 (4,8%)	14 (4,8%)	44 (14,9%)	43 (13,3%)	89 (27,6%)
Κορίτσια	22 (5,8%)	65 (18,5%)	8 (11,6%)	4 (5,48%)	15 (4,3%)	38 (11,0%)	31 (8,2%)	77 (20,4%)
Σύνολο	51 (7,3%)	140 (21,6%)	11 (7,4%)	8 (5,1%)	29 (4,5%)	82 (12,8%)	74 (10,6%)	166 (23,7%)

των κοριτσιών της μελέτης ανέφερε συμπτώματα χρόνιας ρινίτιδας.

Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει βασικές πληροφορίες για τις διατροφικές συνήθειες των παιδιών της μελέτης. Η συχνότητα λήψης πρωινού και για τα δύο φύλα ήταν περίπου 5 φορές την εβδομάδα, ο αριθμός των γευμάτων που λαμβάνουν ημερησίως ήταν περίπου 3.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΣΤΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Επειδή σκοπός της μελέτης δεν ήταν η εκτίμηση του επιπολασμού του παιδικού άσθματος και των άλλων αλλεργικών νοσημάτων όπως ήταν της ISAAC, αλλά η συσχέτισή τους και η εκτίμηση των αλληλεπιδράσεων με τα κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά, το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας και τις διατροφικές συνήθειες, ο μέγεθος του δείγματος είναι επαρκές.

Για την εκτίμηση των διατροφικών συνηθειών το FFQ (ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο καταγραφής συχνότητας τροφίμων) είναι αξιόπιστο και έγκυρο σε διάφορες αναλύσεις που έχουν πραγματοποιηθεί από την ομάδα μας. Η συνηθισμένη διατροφική πρακτική που ακολουθείται από τα παιδιά κατά την εβδομάδα πριν από τη συμμετοχή τους στην έρευνα εκτιμήθηκε με 63 λεπτομερείς περιγραφικές ερωτήσεις. Περιλάμβαναν διάφορες τροφές και ροφήματα που συνήθως καταναλώνονται στην Ελλάδα.²²

Οι μέθοδοι που εκτιμούν τη φυσική δραστηριότητα στα παιδιά και τους εφήβους είναι

Πίνακας 4. Επιλεγμένα χαρακτηριστικά διατροφής των παιδιών της μελέτης PANACEA

	Αγόρια (n = 323)	Κορίτσια (n = 377)
Συχνότητα λήψης πρωινού/εβδομάδα	5,2±2,4	5,0±2,6
Αριθμός γευμάτων ημερησίως	3,2±1,0	3,3±1,4
Ποσοστό (%) που τρώει στη σχολική καντίνα	34%	42%
Μερίδες κατανάλωσης λαχανικών/εβδομάδα	17,6±14,7	19,7±15,2
Μερίδες κατανάλωσης φρούτων/εβδομάδα	34,4±22,4	38,6±23,4
Ποσοστό (%) που καταναλώνει φυσικούς χυμούς ημερησίως	43%	40%
Ποσοστό (%) που καταναλώνει αναψυκτικά ημερησίως	8,6%	6,2%

αντικείμενο έντονης συζήτησης, επειδή η ακριβής μέτρηση είναι κρίσιμης σημασίας για τον καθορισμό των επιπέδων της φυσικής δραστηριότητας.^{26,27} Ένας αριθμός διαφορετικών προσεγγίσεων μέτρησης έχει περιγραφεί για την εκτίμηση της δραστηριότητας των παιδιών, αλλά δεν υπάρχει μέθοδος στη διεθνή βιβλιογραφία που να χαρακτηρίζεται ως η καλύτερη επιλογή για όλα τα είδη των μελετών. Η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου εξαρτάται από τη συγκεκριμένο ερώτημα εργασίας καθώς και από τη σχετική σημαντικότητα της ακρίβειας ως προς την πρακτικότητα.^{28,29} Η μέθοδος που χρησιμοποιήσαμε ήταν εκείνη της αυτο-αναφοράς, γιατί θεωρείται καταλληλότερη από τις αντικειμενικές μετρήσεις για μεγάλης κλίμακας επιδημιολογική μελέτη, όπως η PANACEA. Το ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας και χαρακτηριστικών τρόπου ζωής που χορηγήθηκε είναι έγκυρο και έχει διαπιστωθεί ότι είναι αξιόπιστο σε παιδιά σχολικής ηλικίας μεγαλύτερης των 10 ετών.²³

Στη μελέτη PANACEA το άσθμα μετά από άσκηση εκτιμήθηκε με τη FRAST, που αποτελεί αποδεκτή δοκιμασία πεδίου, εύκολα εφαρμόσιμη και αποτελεσματική στη διάκριση πιθανών ασθματικών παιδιών στο περιβάλλον του σχολείου.^{24,24} Αποφασίστηκε να οριστεί ως φυσιολογικό όριο οι 1.96 τυπικές αποκλίσεις κάτω από τη μέση πτώση του FEV₁ στα μη ασθματικά παιδιά, διότι θεωρήθηκε περισσότερο ρεαλιστικό στο συγκεκριμένο περιβάλλον. Η παράλληλη ανάλυση με όριο πτώσης του FEV₁ μέχρι 10% εξασφαλίζει ικανή ευαισθησία έστω και αν είναι σε βάρος της ειδικότητας.³⁰

Η μελέτη PANACEA είναι μια συγχρονική επιδημιολογική μελέτη. Έτσι, έχει τον περιορισμό ότι δεν μπορεί να διαπιστώσει αιτιολογικές σχέσεις, όμως η αξία των ευρημάτων της επικεντρώνεται στη διατύπωση υποθέσεων. Η μεγάλη συχνότητα των παιδιών που προέρχονται από υψηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο που συμμετείχαν στη μελέτη, είναι πολύ πιθανό σφάλμα συμμετοχής. Έτσι, η σημασία των πιθανών παραγόντων κινδύνου που θα διαπιστωθούν περιορίζεται στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα. Επίσης, συγκεκριμένες πληροφορίες όπως ο θηλασμός, δηλώθηκαν από τους γονείς και μπορεί να υφίσταται σφάλμα ανάκλησης.

Εκτιμάται ότι η ανάλυση των διαθέσιμων δεδομένων θα μας δώσει σύγχρονη, χρήσιμη και καινούργια πληροφόρηση για τον ρόλο της διατροφής, του τρόπου ζωής, της φυσικής δραστηριότητας και των κλινικών χαρακτηριστικών των υπό μελέτη παιδιών σε σχέση με το άσθμα, τις διάφορες άλλες αλλεργίες και την παχυσαρκία για παιδιά σχολικής ηλικίας 10-12 ετών. Πιθανές διατροφικές ιδιαιτερότητες, ιδιαιτερότητες φυσικής δραστηριότητας, όπως π.χ. η Μεσογειακή διατροφή, καθώς και συγκεκριμένες αθλητικές δραστηριότητες είναι δυνατό να προσφέρουν σημαντικά στοιχεία για τον ρόλο συγκεκριμένων τροφών ή της άσκησης στην ανάπτυξη των συμπτωμάτων του άσθματος.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. von Mutius E. The rising trends in asthma and allergic disease. Clin Exp Allergy 1998; 28(Suppl 5): 45-49; discussion 50-51.
2. Anthracopoulos MB, Liolios E, Panagiotakos DB, Triantou K, Priftis KN. Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: four questionnaire surveys during 1978-2003. Arch Dis Child 2007; 92: 209-212.
3. Heinrich J, Hoelscher B, Frye C, Meyer I, Wjst M, Wichmann HE. Trends in prevalence of atopic diseases and allergic sensitization in children in Eastern Germany. Eur Respir J 2002; 19: 1040-1046.
4. Custovic A, Simpson A. What are we learning from genetic cohort studies? Paediatr Respir Rev

- 2006; 7(Suppl 1): S90-592.
5. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Ped Obes* 2006; 1: 11-25.
 6. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev* 2003; 4: 195-200.
 7. Schachter LM, Peat JK, Salome CM. Asthma and atopy in overweight children. *Thorax* 2003; 58: 1031-1035.
 8. Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL; Childhood Asthma Management Program Research Group. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003; 58: 1036-1041.
 9. Vignolo M, Silvestri M, Parodi A, Pistorio A, Battistini E, Rossi GA, et al. Relationship between body mass index and asthma characteristics in a group of Italian children and adolescents. *J Asthma* 2005 42: 185-189.
 10. Ward DS, Bar-Or O. Use of the Borg scale in exercise prescription for overweight youth. *Can J Sport Sci* 1990; 15: 120-125.
 11. Gokbel H, Atas S. Exercise-induced bronchospasm in nonasthmatic obese and nonobese boys. *J Sports Med Phys Fitness* 1999; 39: 361-364.
 12. Chinn S, Rona RJ. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? *Thorax* 2001; 56: 845-850.
 13. Belamarich PF, Luder E, Kattan M, Mitchell H, Islam S, Lynn H, et al., Do obese inner-city children with asthma have more symptoms than nonobese children with asthma? *Pediatrics* 2000; 106: 1436-1441.
 14. Ellwood P, Asher MI, Bjorksten B, Burr M, Pearce N, Robertson CF. Diet and asthma, allergic rhinocconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. ISAAC Phase One Study Group. *Eur Respir J* 2001; 17: 436-443.
 15. Murray CS, Simpson B, Kerry G, Woodcock A, Custovic A. Dietary intake in sensitized children with recurrent wheeze and healthy controls: a nested case-control study. *Allergy* 2006; 61: 438-442.
 16. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005 115: 1109-1117.
 17. Katsouyanni K, Rimm EB, Gnardellis C, Trichopoulos D, Polychronopoulos E, Trichopoulou A. Reproducibility and relative validity of an extensive semi-quantitative food frequency questionnaire using dietary records and biochemical markers among Greek schoolteachers. *Int J Epidemiol* 1997; 26(Suppl 1): S118-S127.
 18. Papadimitriou A, Kounadi D, Konstantinidou M, Xepapadaki P, Nicolaidou P. Prevalence of Obesity in Elementary Schoolchildren Living in Northeast Attica, Greece. *Obesity* 2006; 14: 1113-1117.
 19. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320(7244): 1240-1243.
 20. Duhme H, Weiland SK, Rudolph P, Wienke A, Kramer A, Keil U. Asthma and allergies among children in West and East Germany: a comparison between Munster and Greifswald using the ISAAC phase I protocol. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Eur Respir J* 1998; 11: 840-847.
 21. Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Cookson WOC, von Mutius E, Strachan DP, and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase II Study Group. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004; 24: 406-412.
 22. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysoshoou C, Economou M, Zampelas A, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 694-699.
 23. Argiropoulou E, Michalopoulou M, Aggelousis N, Avgerinos A. Validity and reliability of physical

- activity measures in Greek high school age children. *J Sports Sci & Med* 2004; 3: 147-159.
24. Tsanakas JN, Milner RDG, Bannister OM, Boon AW. Free running asthma test. *Arch Dis Child* 1988; 63: 261-265.
 25. Strachan DP. Repeatability of ventilatory function measurements in a population survey of 7 year old children. *Thorax* 1989; 44: 474-479.
 26. Sirard JR, Pate RR. Physical activity assessment in children and adolescents. *Sports Med* 2001; 31: 439-454.
 27. La Torre G, Masala D, De Vito E, Langiano E, Capelli G, Ricciardi W; Physical Activity and Socio-Economic Status collaborative group. Extra-curricular physical activity and socioeconomic status in Italian adolescents. *BMC Public Health*, 2006; 6: 22.
 28. Zahner L, Puder JJ, Roth R, Schmid M, Guldemann R, Puhse U, et al. A school-based physical activity program to improve health and fitness in children aged 6-13 years ("Kinder-Sportstudie KISS"): study design of a randomized controlled trial [ISRCTN15360785]. *BMC Public Health*, 2006; 6: 147.
 29. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161: 309-329.
 30. Kattan M, Keens TG, Mellis CM, Levison H. The response to exercise in normal and asthmatic children. *J Pediatr* 1978; 92: 718-721.

Διαγνωστική προσέγγιση του χρόνιου βήχα

Π. Ταπραντζή-Ποταμιάνου

Ο χρόνιος βήχας είναι συχνό πρόβλημα στην παιδική ηλικία. Επικρατούσα αιτία είναι οι ιογενείς λοιμώξεις, αλλά όταν ο βήχας φαίνεται ασυνήθιστα σοβαρός, συχνός ή παρατεταμένος θα πρέπει να αποκλεισθούν και άλλες σπανιότερες διαταραχές. Όσο μικρότερο είναι το παιδί, τόσο μεγαλύτερη είναι η ανάγκη να αποκλεισθεί η υποκείμενη νόσος σε πρώιμο στάδιο.¹ Σημαντική αιτία χρόνιου βήχα στην παιδική ηλικία αποτελεί το παθητικό κάπνισμα ενώ παράλληλα ο χρόνιος βήχας είναι το πιο συχνό σύμπτωμα του άσθματος. Τέλος, άλλες ειδικές διαγνώσεις στα παιδιά που εκδηλώνονται με χρόνιο βήχα είναι η κυστική ίνωση, η εισρόφηση ξένου σώματος, οι συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες και η πρωτοπαθής δυσκινησία των κροσσών.¹⁻³

ΟΡΙΣΜΟΣ ΧΡΟΝΙΟΥ ΒΗΧΑ

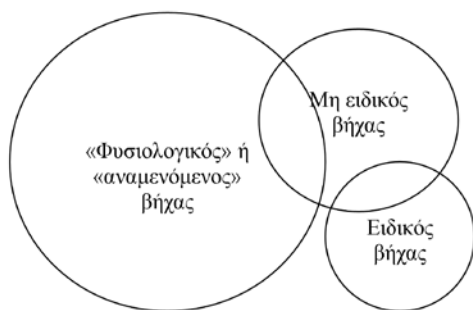
Ο βήχας των παιδιών μπορεί να ορισθεί με βάση τη διάρκεια, την ποιότητα και την αιτιολογία του. Με βάση τη διάρκειά του ο βήχας ορίζεται ως οξύς ή χρόνιος. Δεν υπάρχουν μελέτες στα παιδιά που να ορίζουν με σαφήνεια πότε ο βήχας πρέπει να θεωρείται χρόνιος ή επίμονος. Μια συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι ο βήχας που σχετίζεται με οξεία ιογενή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού στα περισσότερα παιδιά λύνεται σε 1-3 εβδομάδες.³ Προοπτική μελέτη σε παιδιά προσχολικής ηλικίας έδειξε ότι το 10% συνέχιζε να βήχει ακόμη 25 ημέρες μετά τη λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού.⁴

Βασιζόμενοι στη φυσική πορεία της λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού, ως χρόνιος βήχας στα παιδιά ορίζεται ο καθημερινός βήχας που διαρκεί περισσότερο από 4 εβδομάδες.⁵ Ως υποτροπιάζων ορίζεται ο βήχας που διαρκεί τουλάχιστον 2 εβδομάδες και επανεμφανίζεται >2 φορές σε διάστημα ενός έτους ή κατ' άλλους ο βήχας που διαρκεί τουλάχιστον μια εβδομάδα και επανεμφανίζεται επί σειρά συνεχών μηνών. Με βάση την ποιότητά του ο βήχας ορίζεται ως ξηρός, υγρός, μεταλλικός, σπασμωδικός, υλακώδης ή κοκκυτοειδής ενώ με βάση την αιτιολογία του ως ειδικός ή μη ειδικός με ένα βαθμό επικάλυψης (Εικόνα 1).⁵ Οι ενδείξεις της παρουσίας ειδικού βήχα αναγράφονται στον Πίνακα 1.^{1,5}

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

Τα αίτια του χρόνιου ή υποτροπιάζοντα βήχα στις διάφορες ηλικιακές ομάδες των παιδιών φαίνονται στους Πίνακες 2, 3 και 4.

Η διαγνωστική του προσπέλαση πρέπει να αρχίζει με το αναλυτικό ιστορικό και την προσεκτική φυσική εξέταση.



Εικόνα 1. Μορφές βήχα με βάση την αιτιολογία του.

Πίνακας 1. Ενδείξεις παρουσίας ειδικού βήχα.

Ακροαστικά ευρήματα (συρίττοντες, τρίζοντες)
 Συνοδά ευρήματα από το κυκλοφορικό
 Θωρακικός πόνος
 Δύσπνοια ή ταχύπνοια
 Παραμόρφωση θωρακικού τοιχώματος
 Πληκτροδακτυλία
 Καθημερινός υγρός βήχας
 Δύσπνοια με την προσπάθεια
 Υπολειπόμενη αύξηση
 Δυσκολία στην σίτιση
 Αιμόπτυση
 Υποξία /κυάνωση
 Ανοσοανεπάρκεια
 Νευροαναπτυξιακές διαταραχές
 Υποτροπιάζουσα πνευμονία

Η λήψη του ιστορικού θα δώσει πληροφορίες για τη σοβαρότητα και τη χρονική διαδρομή του βήχα. Πρέπει να αναζητώνται πληροφορίες που αφορούν στην ημερήσια διακύμανση, τον πυρετό, τα κρυολογήματα, τη συσχέτιση με τα γεύματα και την πιθανή εισφύρωση ξένου σώματος, τους συχνούς εμέτους, την παραγωγή πτυέλων, την πιθανότητα επαφής με ασθενείς με φυματίωση ή HIV, το κάπνισμα των γονιών, τις πιθανές αλλεργίες, τον εμβολιασμό των παιδιών.^{1,2,6} Πρέπει να διευκρινιστεί εάν το παιδί έχει τα συμπτώματα από τις πρώτες ημέρες της ζωής, αν έχει ανεπαρκή αύξηση βάρους, συνοδό ρεγχασμό ή άπνοια κατά τον ύπνο. Επίσης, εάν έχει συμπτώματα μόνο κατά τη

Πίνακας 2. Αίτια χρόνιου ή υποτροπιάζοντος βήχα σε βρέφη κάτω των 12 μηνών

Ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού
 Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός
 Ιοί παραϊνφλουένζας
 Αδενοϊοί
 Κυτταρομεγαλοϊός
 Άσθμα ή μεταβρογχιολιτιδικός (ιογενής) συριγμός
 Συγγενείς διαμαρτίες
 Λαρυγγο-τραχειο-βρογχομαλάκυνση
 Αγγειακός δακτύλιος
 Τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο
 Βρογχογενής κύστη
 Καρδιαγγειακές δυσπλασίες
 Αιμαγγείωμα λάρυγγα ή τραχείας
 Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση - εισρόφηση
 Κυστική ίνωση
 Πρωτοπαθής δυσκινησία κροσσών
 Εισπνοή ερεθιστικών ουσιών (π.χ. καπνού)

Πίνακας 3. Αίτια χρόνιου ή υποτροπιάζοντος βήχα στα νήπια

Ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού (ιδίως εάν το παιδί πηγαίνει σε παιδικό σταθμό)
 Άσθμα ή μεταβρογχιολιτιδικός συριγμός
 Οπισθορρινική ρύση* (ρινίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, αδενοειδίτιδα)
 Εισπνοή καπνού
 Εισρόφηση ξένου σώματος
 Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση - εισρόφηση
 Συγγενείς διαμαρτίες, κυστική ίνωση, πρωτοπαθής δυσκινησία κροσσών, βρογχεκτασίες άλλης αιτιολογίας

Πίνακας 4. Αίτια χρόνιου ή υποτροπιάζοντος βήχα στη σχολική και εφηβική ηλικία.

Λοιμώξεις αναπνευστικού (ιοί, μυκόπλασμα)
 Άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα
 Εισπνεόμενες ερεθιστικές ουσίες (ενεργητικό ή παθητικό κάπνισμα κλπ)
 Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
 Ψυχογενής (εκρηκτικός, βήχας εκ συνηθείας)

διάρκεια ιογενών λοιμώξεων και είναι εντελώς καλά μεταξύ των λοιμώξεων ή εάν παραμένει συμπτωματικό στα ενδιάμεσα. Τέλος, αναζητείται τυχόν συσχέτιση με ερεθιστικούς παράγοντες όπως η άσκηση, το γέλιο, το κλάμα, ο καπνός, η σκόνη, η επαφή με ζώα και η αλλαγή θερμοκρασίας.

Από τη φυσική εξέταση σημειώνεται η λοίμωξη των ώτων, της ρινός και των παρισθμίων, η παρουσία των ρινικών πολυπόδων, οι δυσμορφίες του θώρακα, η αύλακα του Harrison ο πυθοειδής θώρακας, τα παθολογικά στηθακουστικά ευρήματα, η πληκτροδακτυλία, η ύπαρξη ατοπικής νόσου όπως το έκζεμα, η ανεπαρκής πρόσληψη βάρους, το χαμηλό ύψος για την ηλικία του παιδιού. Η απόκλιση της καμπύλης ανάπτυξης αποτελεί ιδιαίτερα σημαντικό εύρημα που υποδηλώνει σοβαρή νόσο. Ίσως είναι χρήσιμο να ζητήσουμε από το παιδί να βήξει. Αυτό μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ ξηρού και παραγωγικού βήχα και να αποκαλύψει τυχόν τραχειοβρογχομαλάκυνση.

Η ψηλάφηση του θώρακα με τα χέρια κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής ή στα μεγαλύτερα παιδιά κατά τη διάρκεια φυσήματος ίσως είναι καλύτερος τρόπος από την ακρόαση για να αποκαλύψει τις εκκρίσεις των αεραγωγών. Προσεκτική ακρόαση μπορεί ωστόσο να αποκαλύψει μη αναμενόμενα ευρήματα όπως τρίζοντες ή αμετάβλητο μονοφωνικό συριγμό, ασύμμετρα σημεία ή σιγμό που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. Πρέπει να αναζητώνται σημεία καρδιακής ή συστηματικής νόσου.

Με γνώμονα τα στοιχεία που συλλέγει ο κλινικός από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση θα κατευθύνει τον εργαστηριακό έλεγχο ώστε να μην επιβαρύνονται οι μικροί ασθενείς με πληθώρα εξετάσεων με σημαντικό υλικό και ψυχολογικό κόστος.^{2,7}

Για πρακτικούς λόγους ο βήχας διακρίνεται σε ειδικό και μη ειδικό.⁵ Στον ειδικό βήχα η αιτιολογία και η αναγκαιότητα για περαιτέρω διερεύνηση εξαρτάται από την παρουσία των συνυπαρχόντων συμπτωμάτων και σημείων. Η παρουσία ενός ή περισσότερων από αυτά τα συμπτώματα υποδηλώνει ότι υπάρχει υποκείμενη νόσος και ενδείκνυται περαιτέρω έλεγχος. Ο χρόνιος βήχας χωρίς ειδικά ευρήματα από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση καλείται μη ειδικός βήχας. Η πλειοψηφία των παιδιών με μη ειδικό βήχα το πιθανότερο είναι να μην έχουν σοβαρή υποκείμενη νόσο. Σε ορισμένα, η ποιότητα του βήχα είναι αναγνωρίσιμη και δηλωτική ειδικής αιτιολογίας. Ωστόσο δεν έχει γίνει αντικειμενική εκτίμηση (ευαισθησία, ειδικότητα) των ποιοτικών χαρακτηριστικών του βήχα που αναγνωρίζονται από τους παιδίατρους ως «κλασικά» παρά μόνο για τον μεταλλικό βήχα, που θεωρείται χαρακτηριστικός της τραχειομαλάκυνσης^{5,9}.

Κατά την εκτίμηση των παιδιών με βήχα ο γιατρός πρέπει να λαμβάνει υπόψη του τις παρακάτω γενικές αρχές.

1. Τα φυσιολογικά παιδιά βήχουν σποραδικά όπως έχουν δείξει αντικειμενικές μετρήσεις της συχνότητας του βήχα.⁹⁻¹¹ Σε αυτές τις περιπτώσεις ο βήχας ορίζεται ως «αναμενόμενος» και επομένως δεν πρέπει να ενθαρρύνεται υπερβάλλουσα ανησυχία που θα οδηγήσει σε μη απαραίτητο έλεγχο και θεραπεία.
2. Οι υποκειμενικές αναφορές στον βήχα είναι συνήθως αναξιόπιστες και έχουν πολύ φτωχή επαναληψιμότητα.¹⁷
3. Συνήθως, ο βήχας λύνεται αυτόματα.^{8,10}
4. Στα μεγαλύτερα παιδιά ο βήχας μπορεί να οφείλεται σε ψυχολογικά αίτια.

Εργαστηριακός έλεγχος

Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει την ακτινογραφία θώρακα, τη σπιρομέτρηση σε παιδιά μεγαλύτερα των 6 ετών, και πιθανόν τη γενική αίματος και τη δερ-

μοαντίδραση Mantoux. Η δοκιμασία ιδρώτα γίνεται σε περίπτωση που τίθεται υποψία κυστικής ίνωσης.

Η **σπιρομέτρηση** είναι χρήσιμη στη διάγνωση της αναστρέψιμης απόφραξης των αεραγωγών.¹² Η **ταλαντοσιμετρία** (μέτρηση της αντίστασης των αεραγωγών) είναι χρήσιμη στον έλεγχο του μεμονωμένου χρόνιου βήχα που συνδέεται με το άσθμα. Η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μικρά παιδιά, έχει όμως πρόβλημα λόγω της μεγάλης διακύμανσης μεταξύ των ατόμων και της εγκυρότητας των μετρήσεων που γίνονται από διαφορετικούς ερευνητές.

Η περαιτέρω εργαστηριακή διερεύνηση πρέπει να είναι επιλεκτική και να βασίζεται σε εμπειριστατωμένη ανάλυση των κλινικών ευρημάτων.

Οι δοκιμασίες για έλεγχο υπεραπαντητικότητας των αεραγωγών δεν χρησιμοποιούνται στην καθημερινή πρακτική για τη διάγνωση του άσθματος. Η παρουσία αυξημένης απαντητικότητας των αεραγωγών δεν θέτει διάγνωση άσθματος και σε παιδί με μεμονωμένο βήχα δεν προβλέπει την ανάπτυξη άσθματος αργότερα ή την ανταπόκριση στην αντιασθματική αγωγή.

Ο χρόνιος παραγωγικός βήχας με πυώδεις εκκρίσεις είναι πάντα παθολογικός και πρέπει να γίνει εκτενής έλεγχος.

Η **αξονική τομογραφία** πνευμόνων **υψηλής ευκρίνειας** αποτελεί τον «χρυσό κανόνα» για την εκτίμηση της δομικής ακεραιότητας των μικρών αεραγωγών. Επίσης είναι χρήσιμη στην εκτίμηση του διάμεσου ιστού. Θα πρέπει πάντα να συνοπλογίζεται ο αυξημένος κίνδυνος για κακοήθεια που είναι εξαρτώμενος από τη δόση της ακτινοβολίας και την ηλικία των παιδιών.

Με την **ελικοειδή αξονική τομογραφία** (spiral CT) πραγματοποιείται ανασύνθεση των αεραγωγών και των μεγάλων αγγείων.

Η **μαγνητική τομογραφία** χρησιμοποιείται κυρίως για την εκτίμηση των συγγενών καρδιαγγειακών ανωμαλιών, όπως ο αγγειακός δακτύλιος και οι ανωμαλίες της πνευμονικής αρτηρίας, της τραχειοβρογχικής απόφραξης και των μαζών του μεσοθωρακίου. Μπορεί να διαχωρίσει τη φλεγμονώδη βλάβη και τα βύσματα βλέννης από την ίνωση και την ατελεκτασία σε ασθενείς με κυστική ίνωση.

Οι ενδείξεις για **ινοβρογχοσκόπηση** στα παιδιά με χρόνια βήχα είναι:¹⁵

- 1) η υποψία ανωμαλίας των αεραγωγών
- 2) επίμονα εντοπισμένα ακτινολογικά ευρήματα
- 3) πιθανή εισρόφηση ξένου σώματος
- 4) εκτίμηση της πνευμονικής νόσου από εισρόφηση
- 5) λήψη βρογχοκυψελικού εκπλύματος και μικροβιολογικές εξετάσεις.

Δεν υπάρχουν μελέτες που να εκτιμούν τον ρόλο του εκπνεόμενου ΝΟ και του συμπτωμάτος της αναπνοής (breath condensate analysis) στον καθορισμό της αιτιολογίας του χρόνιου βήχα στα παιδιά. Επίσης οι δοκιμασίες για έλεγχο της ευαισθησίας των υποδοχέων του βήχα είναι μη διαγνωστικές και προς το παρόν χρησιμοποιούνται μόνο για ερευνητικούς σκοπούς.

Στον Πίνακα 5 περιγράφεται η επιλεκτική διαγνωστική προσπέλαση του χρόνιου βήχα όταν υπάρχουν ειδικές ενδείξεις.^{1,5,7,8}

Ο μη ειδικός βήχας είναι συνήθως μεταλοιμώδης ή μετα-ιογενής.¹³ Άλλες αιτίες που τον προκαλούν μπορεί να είναι το άσθμα, η οπισθορινική έκκριση, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, τα ψυχογενή αίτια, ενώ σημαντικό παράγοντα για χρόνια βήχα στη βρεφική και παιδική ηλικία αποτελεί το κάπνισμα των γονέων και άλλοι ενδοοικιακοί και εξωοικιακοί ρύποι.^{7,5}

Πίνακας 5. Επιλεκτική διαγνωστική προσπέλαση χρόνιου ή υποτροπιάζοντος βήχα επί ενδείξεων παρουσίας ειδικού βήχα.

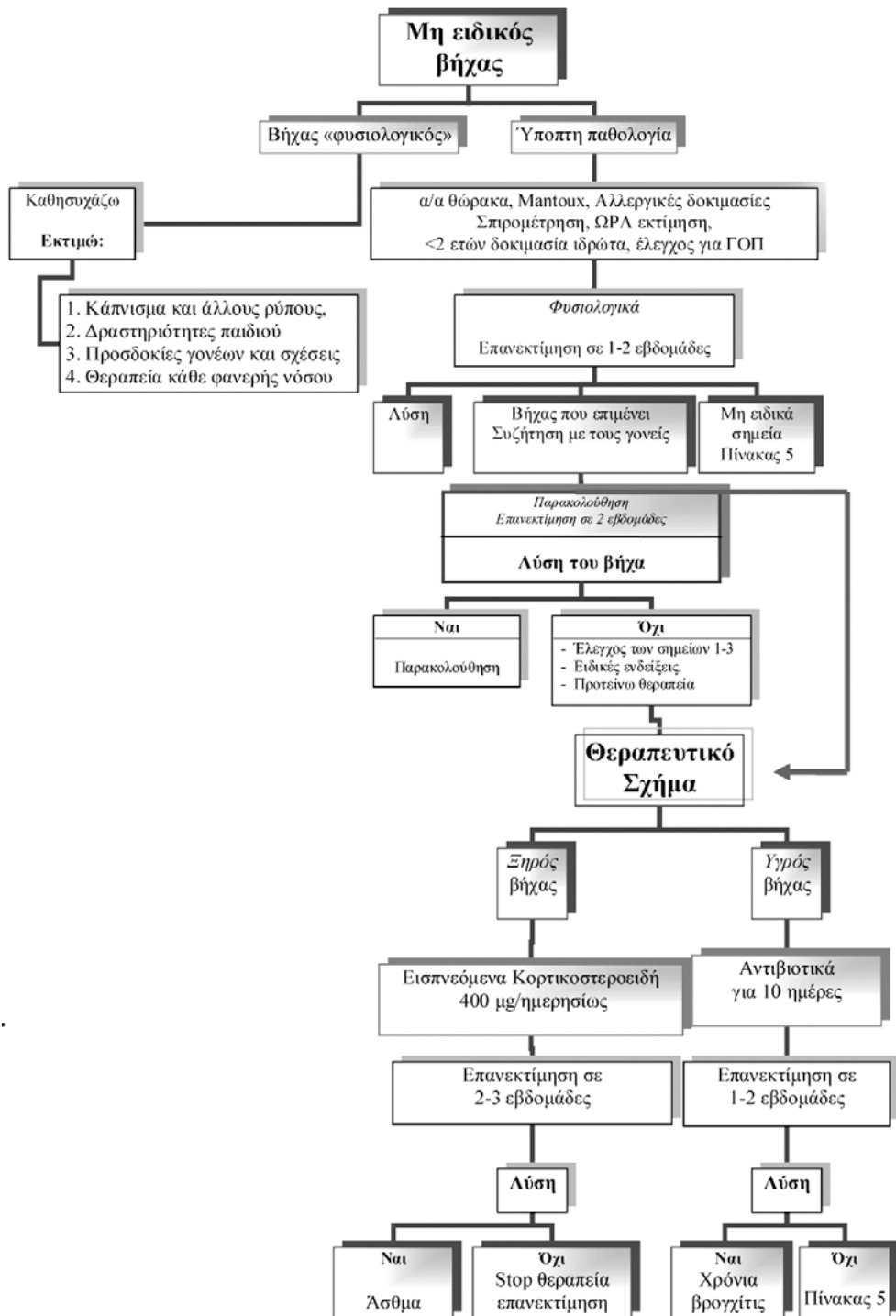
<i>Διάγνωση</i>	<i>Εργαστηριακός έλεγχος</i>
Νόσος ανώτερου αναπνευστικού	Πλάγια ακτινογραφία μαλακών μορίων τραχήλου, δερματικές δοκιμασίες νυγμού ή RAST, πολυυπνογραφία
Οπισθορρινική ρύση	Απεικόνιση παραρρινίων κόλπων (ακτινογραφία, CT), πλάγια ακτινογραφία μαλακών μορίων τραχήλου
Άσθμα	Λειτουργίες πνευμονικές δοκιμασίες, δοκιμασίες πρόκλησης, δερματικές δοκιμασίες νυγμού ή RAST
Φυματίωση	Mantoux, γαστρικό ή βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα για άμεσο παρασκεύασμα, βρογχοσκόπηση, καλλιέργεια και PCR για μυκοβακτηρίδια
Λαρυγγοτραχειοβρογχομαλάκυνση	Βρογχοσκόπηση
Αγγειακός δακτύλιος	Οισοφαγογράφημα, υπερηχογράφημα, MRI, αγγειογραφία
Τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο	Οισοφαγογράφημα, βρογχοσκόπηση
Συγγενής καρδιοπάθεια	ΗΚΓ, υπερηχογράφημα, καθετηριασμός καρδιάς
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και/ή εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου	ρΗμετρία, οισοφαγογράφημα, οισοφαγοσκόπηση-βιοψία
Εισρόφηση ξένου σώματος	Ακτινογραφία θώρακα σε εισπνοή – εκπνοή, ακτινοσκόπηση, βρογχοσκόπηση
Ανατομικό πρόβλημα αεραγωγών	Βρογχοσκόπηση, αξονική τομογραφία
Κυστική ίνωση	Δοκιμασία ιδρώτα, ρινικά δυναμικά, θρυψίνη και λίπος κοπράνων
Πρωτοπαθής δυσκινησία κροσσών	Κινητικότητα κροσσών σε βιοψία ρινικού ή βρογχικού επιθηλίου, ηλεκτρονική μικροσκόπηση, ρινικό εκπνεόμενο NO
Ανοσοανεπάρκεια	Ανοσοσφαιρίνες και υποτάξεις (IgG), αντισωματική απάντηση σε εμβόλια, HIV, λεμφοκυτταρικοί πληθυσμοί, λειτουργικότητα ουδετεροφίλων και λεμφοκυττάρων
Βρογχεκτασία	Αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας, βρογχοσκόπηση, ανοσολογικός έλεγχος

Στην Εικόνα 2 περιγράφεται ο διαγνωστικός αλγόριθμος του μη ειδικού χρόνιου βήχα.^{5,7,16}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα παιδιά με βήχα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ειδικές οδηγίες για παιδιά, καθώς οι αιτιολογικοί παράγοντες διαφέρουν από αυτούς των ενηλίκων. Ο βήχας είναι πολύ συχνό σύμπτωμα στα παιδιά και πυροδοτείται συνήθως από ιογενείς λοιμώξεις. Μπορεί να αποτελεί εκδήλωση υποκείμενης νόσου και θα πρέπει να αναζητώνται σημεία που οδηγούν προς τη σωστή διάγνωση.

Εικόνα 2. Διαγνωστικός αλγόριθμος μη ειδικού χρόνιου βήχα.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jongste JC, Shields MD. Cough-2: Chronic cough in children. *Thorax* 2003; 58: 998-1003.
2. Bush A. Pediatric problems of cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 309-315.
3. Chang AB, Asher MI. A review of cough in children. *J Asthma* 2001; 38: 299-309.
4. Hay AD, Wilson A, Fahey T, Peters TJ. The duration of acute cough in pre school children presenting to primary care a prospective cohort study. *Fam Pract* 2003; 20: 696-705.
5. Chang AB, Clomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in Pediatrics. ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 260-283.
6. Chow PV, Ng DK. Chronic cough in children. *Singapore Med J* 2004; 45: 462-468.
7. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough. ACCP evidence – based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 15-23S.
8. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB, et al. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 2006; 129: 1132-1141.
9. Hoeve LJ, Rombout J, Pot DJ. Foreign body aspiration in children. The diagnostic value of signs, symptoms and pre-operative examination. *Clin Otolaryngol* 1993; 18: 55–57.
10. Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, Clarke C, Luyt DK, Simpson H. Recurrent Cough Natural history and Significance in infancy and early childhood. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 256-261.
11. Munyard P, Bush A. How much coughing is normal? *Ach Dis Child* 1996; 74: 531-534.
12. Bush A. Chronic cough and/or wheezing in infants and children less than 5 years old: diagnostic approaches. In: Naspitz CK, Szeffler SJ, Tinkelman DG, Warmer JO, editors. *Textbook of Pediatric asthma-an international perspective*. London: Martin Dunitz, 2001. p. 147-158.
13. Braman SS. Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence – based clinical practice guidelines. *Chest* 2006, 129: 455-1035.
14. Chang AB. Isolated Cough: Probably not asthma. *Arch Dis Child* 1999; 80: 211-213.
15. Fitch PS, Brown V, Schock BC, Taylor R, Ennis M, Shields MD. Chronic cough in children: bronchoalveolar findings. *Eur Respir J* 2000; 16: 1109-1114.
16. Tomerak AA, McGlashan JJ, Vyas HH, McKean MC. Inhaled corticosteroids for non-specific chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD004231.
17. Brunekreef B, Groot B, Rijcken B, Hoek G, Steenbekkers A, de Boer A. Reproducibility of childhood respiratory symptom questions. *Eur Respir J* 1992; 5: 900-905.

Έλεγχος επίμονης πυκνωτικής βλάβης: βρογχοσκόπηση και υπολογιστική τομογραφία

Μ. Παπαδόπουλος, Κ. Πρίφτης

Η αξιολόγηση της παθολογικής ακτινογραφίας θώρακα στα παιδιά από τον κλινικό γιατρό, αποτελεί συχνά μια πρόκληση κατά την άσκηση της ειδικότητας. Ο παιδίατρος καλείται να εκτιμήσει μια ακτινοσκοπική περιοχή στο πνευμονικό παρέγχυμα συνεκτιμώντας τόσο τις τεχνικές δυσκολίες που αφορούν στη λήψη της ακτινογραφίας όσο και τις ανατομικές ιδιαιτερότητες του παιδικού πνεύμονα.^{1,2}

Οι παθολογικές σκιάσεις αυξημένης πυκνότητας στο πνευμονικό παρέγχυμα των παιδιών συνηθέστερα είναι πυκνώσεις κυψελιδικού τύπου ή ατελεκτασίες.¹⁻⁵ Λιγότερο συχνά συναντώνται πνευμονικοί όζοι και σκιάσεις διαμέσου τύπου. Η προσέγγιση του μικρού ασθενούς με επίμονη ή υποτροπιάζουσα εντοπισμένη ακτινοπαθολογία απαιτεί ιδιαίτερους χειρισμούς επειδή στις περισσότερες περιπτώσεις συνυπάρχει υποκείμενη νόσος που συντηρεί τα ακτινολογικά ευρήματα.⁶

ΕΠΙΜΟΝΗ ΠΥΚΝΩΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Πύκνωση κυψελιδικού τύπου

Η πυκνωση κυψελιδικού τύπου προκύπτει από την αντικατάσταση του αέρα που πληρεί τον χώρο των κυψελίδων από υγρό (διΐδρωμα ή εξίδρωμα), κύτταρα ή άλλο υλικό. Η ακτινολογική αλλοίωση αφορά περιοχή αυξημένης πυκνότητας με ασαφή όρια συνήθως, που συνοδεύεται ενίοτε από αεροβρογχόγραμμα και ελάττωση της διαγραφόμενης πνευμονικής αγγείωσης αντίστοιχα. Οι πυκνώσεις που έρχονται σε επαφή με δομές του υπεζωκότα έχουν σαφή όρια αντίστοιχα με τα σημεία επαφής.^{2,3,5,6}

Υποβοηθητικά στοιχεία για την ανατομική εντόπιση της βλάβης αντλούμε συχνά από την εικόνα στην πλαγία ακτινογραφία και το σημείο σιλουέτας. Θετικό σημείο σιλουέτας είναι η ασαφοποίηση των ορίων του μεσοθωρακίου, της καρδιάς και των ημιδιαφραγμάτων, ανάλογα με τη θέση της ακτινολογικής βλάβης.^{4,5}

Οι πυκνώσεις κυψελιδικού τύπου διακρίνονται σε λοβώδεις, τμηματικές ή υποτμηματικές με κριτήριο την εντόπιση και την έκταση που καταλαμβάνουν. Είναι συνήθως λοιμώδους αιτιολογίας (συνηθέστερα βακτηριακής), χωρίς να αποκλείονται αίτια όπως ο τραυματισμός του πνευμονικού παρεγχύματος, το πνευμονικό οίδημα και άλλα ακόμα πιο σπάνια σε αυτήν την ηλικία.^{2,4,5,7}

Ατελεκτασία

Η ατελεκτασία αποτελεί συχνό εύρημα στην ακτινογραφία θώρακα των παιδιών και προκύπτει από την απουσία αέρα από τμήμα ή και ολόκληρο τον πνεύμονα και δίνει εικόνα βλάβης ομοιογενούς πυκνότητας. Παρατηρείται συνοδός ελάττωση όγκου για το πάσχον πνευμονικό παρέγχυμα.^{1,2,4,5}

Η ατελεκτασία δεν είναι νόσος, αντίθετα αποτελεί κοινή εκδήλωση πολλών πνευμονικών και μη νόσων. Είναι αποτέλεσμα διαφορετικών παθοφυσιολογικών δρόμων που οδηγούν στην έλλειψη αερισμού των κυψελίδων και τη σύμπτωση (collapse) τμήματος του πνευμονικού παρεγχύματος. Οι ατελεκτασίες διακρίνονται σε λοβώδεις, τμηματικές και υποτμηματικές ανάλογα με την έκταση της περιοχής του πνευμονικού παρεγχύματος που παρατηρείται η σύμπτωση. Η ακτινολογική εικόνα εξαρτάται από την έκταση και τη θέση της βλάβης καθώς και τον χρόνο λήψης της ακτινογραφίας. Στα αρχικά στάδια παρατηρείται απλή γραμμοειδής διήθηση για να λάβει προοδευτικά τη μορφή της ομοιογενούς πύκνωσης. Η κατανομή της ατελεκτασίας επηρεάζει την κλινική και ακτινολογική προβολή και αποτελεί συνάρτηση του αιτίου που την προκάλεσε. Σε ορισμένες περιπτώσεις συνοδεύονται από μετατόπιση παρακείμενων ανατομικών δομών στην ακτινογραφία θώρακα (π.χ. μετατόπιση μεσολόβιων σχισμών, καρδιαγγειακής σκιάς, σύστοιχου ημιδιαφράγματος) λόγω έλξης από τον ατελεκτατικό λοβό, ενώ δεν είναι σπάνια η παρουσία αεροβρογχογράμματος εντός της ακτινολογικής βλάβης. Συχνό ακτινολογικό εύρημα αποτελεί άλλωστε η αντιρροπιστική υπερδιάταση των γειτονικών λοβών ή του άλλου πνεύμονα.^{1,2,4,5,8,9}

Ατελεκτασία συνήθως παρατηρείται μετά από: α) απόφραξη κεντρικού αεραγωγού λόγω ενδοαυλικού κωλύματος ή εξωαυλικής πίεσης βρόγχου, β) συμπίεση του πνευμονικού παρεγχύματος, γ) μεταβολές στην επιφανειακή τάση των κυψελιδικών τοιχωμάτων και τέλος δ) αδυναμία έκπτυξης του θωρακικού τοιχώματος στα πλαίσια νευρομυϊκών νοσημάτων.^{7,8} Τα αίτια που συχνότερα ευθύνονται για την ανάπτυξη ατελεκτασίας στον παιδικό πνεύμονα αναφέρονται αναλυτικά στον Πίνακα 1.⁸

Προσέγγιση πυκνο-ατελεκτατικής βλάβης στην ακτινογραφία

Η διαφορική διάγνωση της πύκνωσης κυψελιδικού τύπου από την ατελεκτασία στην ακτινογραφία θώρακα όπου απεικονίζεται περιοχή αυξημένης πυκνότητας στο πνευμονικό παρέγχυμα είναι συχνά ιδιαίτερα δύσκολη. Το ιστορικό του παιδιού, τα συμπτώματα και τα ευρήματα από την αντικειμενική εξέταση μπορούν να κατευθύνουν τη διάγνωση σε μεγάλο βαθμό. Σε συνέχεια αυτού, το ιστορικό άσθματος σε ένα παιδί με παροξυσμό της νόσου στα πλαίσια ιογενούς λοίμωξης του αναπνευστικού οδηγεί τη σκέψη πιο κοντά στην ατελεκτασία. Αντίθετα, το παιδί με τοξική εμφάνιση, υψηλό πυρετό με βήχα, ταχύπνοια και εντοπιζόμενα ευρήματα στην ακρόαση του θώρακα θα πρέπει να αντιμετωπιστεί ως πνευμονία.^{1,3,6,8} Τα ακτινολογικά ευρήματα που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην ακτινολογική διαφοροδιάγνωση αναλύονται στον Πίνακα 2.⁸

Στην καθημερινή πράξη τα δεδομένα δεν είναι συνήθως τόσο σαφή. Τα συμπτώματα και τα κλινικά ευρήματα παρουσιάζουν επικάλυψη σε σημαντικό βαθμό όπως και τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά διαφόρων νοσολογικών οντοτήτων.⁸ Αυτό ερμηνεύεται από το γεγονός ότι στην ακτινογραφία των παιδιών οι πυκνώσεις κυψελιδικού τύπου και οι ατελεκτασίες συχνά συνυπάρχουν γιατί υπάρχει αμφίδρομη αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ τους.

Πιο συγκεκριμένα η ατελεκτασία λόγω αδυναμίας αποβολής των εκκρίσεων και της συνυπάρχουσας φλεγμονής προδιαθέτει σε βακτηριακή λοίμωξη και εφόσον μεταπέσει

Πίνακας 1. Αίτια ατελεκτασίας στην παιδική ηλικία^{1,6,8,9}

- I. Απόφραξη αεραγωγού
 - a) *Ενδοαυλικό κώλυμα*
 - Ξένο σώμα
 - Υποτροπιάζουσες εισροφήσεις
 - Όγκοι (καρκινοειδές, αιμαγγείωμα, πολύποδες, θήλωμα, αδένωμα, κοκκίωμα)
 - Βύσματα βλέννης (κυστική ίνωση, άσθμα, βρογχεκτασία, πνευμονία, σύνδρομο δυσκίνητων κροσσών, βρογχοπνευμονική δυσπλασία)
- II. Συμπύεση παρεγχύματος
 - a) *Εξωαυλική πίεση αεραγωγού*
 - Όγκοι (πρωτοπαθείς, μεταστατικοί)
 - Διόγκωση λεμφαδένων
 - Καρδιομεγαλία
 - Αγγειακός δακτύλιος
 - Βρογχογενής κύστη
 - β) *Πίεση πνευμονικού παρεγχύματος*
 - Πνευμοθώρακας
 - Υπεζωκοτική συλλογή (υδροθώρακας, πυοθώρακας, αιμοθώρακας, χυλοθώρακας)
 - Συγγενείς ανωμαλίες αεραγωγών
 - Διαφραγματοκήλη
 - γ) *Νόσοι θωρακικού τοιχώματος και νευρομυϊκά νοσήματα*
 - Ανωμαλίες διαφράγματος
 - Νωτιαία μυϊκή ατροφία
 - Μυοπάθειες
 - Σύνδρομο Guillain Barre
 - Μετεγχειρητική ατελεκτασία
- III. Συγκόλληση κυψελίδων από έλλειψη ή δυσλειτουργία επιφανειοδραστικού παράγοντα
 - Πνευμονία
 - Πνευμονικό οίδημα
 - Σύνδρομο παρ' ολίγον πνιγμού
 - Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας τύπου II (πρώρα νεογνά)
 - Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας τύπου ενηλίκου

Πίνακας 2. Ακτινολογικές διαφορές ατελεκτασίας από πύκνωση κυψελιδικού τύπου⁸

	Ατελεκτασία	Κυψελιδικού τύπου πύκνωση
Απώλεια όγκου παρεγχύματος	σημαντική	μη σημαντική
Αναπληρωματική υπερδιάταση	+++	--
Μετατόπιση μεσοθωρακίου	προς την βλάβη	--
Μετατόπιση διαφράγματος	ανύψωση ετερόπλευρα	μη σημαντική

σε χρονιότητα σε βρογχεκτασία.^{1,3,8,10-12} Από την άλλη πλευρά, η πνευμονία πολύ συχνά επιπλέκεται στη διαδρομή της με ατελεκτασία μέσω διαφορετικών παθοφυσιολογικών δρόμων που μπορεί να προκύπτουν. Ειδικότερα μπορεί να:

- A) Απελευθερώνονται κυτταροκίνες που επάγουν τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών, το οίδημα του βλεννογόνου και την αύξηση των εκκρίσεων οδηγώντας στην απόφραξη των αεραγωγών από βύσματα βλέννης.

- Β) Δυσλειτουργεί ο επιφανειοδραστικός παράγοντας.
- Γ) Προκαλείται δευτεροπαθής δυσκινησία κροσσών από βλάβη του αναπνευστικού επιθηλίου.
- Δ) Αναπτύσσεται συνοδός λεμφαδενίτιδα και να ασκεί πίεση στον αεραγωγό εξωαυλικά.
- Ε) Αναπτύσσεται παραπνευμονική συλλογή που συμπιέζει το πνευμονικό παρέγχυμα.
- ΣΤ) Προκαλείται πλευροδυνία, και για ανταλγικούς λόγους μειώνεται η έκπτυξη του ημιθωρακίου με τελικό αποτέλεσμα τον υποαερισμό.^{1,3,5,7,8}

Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη πυκνοατελεκτασίας είναι ακόμα μεγαλύτερος στα παιδικά εξαιτίας των ανατομικών ιδιοτήτων που παρουσιάζουν. Πιο συγκεκριμένα, στα μικρά παιδιά οι αεραγωγοί είναι μικρότερης διαμέτρου και ευενδοτότεροι, τα τοιχώματα συμπλησιάζουν ευκολότερα και έχουν περισσότερους αδένες που παράγουν βλέννη, το ίδιο το θωρακικό τοίχωμα είναι πιο ευένδοτο, ενώ η παράπλευρη αέρωση των αναπνευστικών μονάδων δεν είναι επαρκής.^{1,8,9}

Οι δυσκολίες αυτές οδηγούν στην αυξημένη συχνότητα χαρακτηρισμού μιας αλλοίωσης ως πυκνοατελεκτασίας στην ακτινογραφία θώρακα στα παιδιά. Η διαχείριση του παιδιού με επίμονη πυκνοατελεκτασία απαιτεί συγκροτημένη διαφοροδιαγνωστική σκέψη και συνεκτίμηση όλων των δεδομένων από τον κλινικό λόγω της υψηλής πιθανότητας ύπαρξης υποκείμενης αιτίας και της διαφορετικής πρόγνωσης που συνεπάγεται η καθυστέρηση στη διάγνωση και αντιμετώπιση. Ο επιθετικός προσδιορισμός «επίμονη» αφορά στην παραμονή των ακτινολογικών ευρημάτων για διάστημα μεγαλύτερο των 4 έως 6 εβδομάδων.^{1,3,6,8,12-17} Η προσέγγιση του ασθενούς ακολουθεί κοινά μονοπάτια με τον χειρισμό του παιδιού με υποτροπιάζουσα ακτινολογική αλλοίωση στην ίδια θέση.^{6,12,14-18}

Προσέγγιση παιδιού με επίμονη πυκνο-ατελεκτασία

Η επίμονη πυκνοατελεκτασία αποτελεί ουσιαστικά ακτινολογικό εύρημα που δεν συνοδεύει ειδική συμπτωματολογία και μπορεί να προκύπτει στη διαδρομή διαφορετικών νοσολογικών οντοτήτων.

Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού για την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων κατευθύνει τη διαγνωστική σκέψη. Συμπτώματα που ξεκίνησαν πολύ κοντά στη γέννηση ενισχύουν την πιθανότητα ύπαρξης συγγενούς βλάβης ενώ επεισόδιο πνιγμονής και πιθανής εισρόφησης ξένου σώματος φωτογραφίζει το αίτιο έως αποδείξεως του αντιθέτου.^{1,8,9} Η έκθεση σε καπνό, σε αλλεργιογόνα όπου είναι ευαισθητοποιημένο ή η παρακολούθηση παιδικού σταθμού έχουν ξεχωριστή σημασία σε ασθματικά παιδιά. Επίσης, το οικογενειακό ιστορικό ατοπίας ή το θετικό περιβάλλον φυματίωσης αποτελούν πολύ χρήσιμες πληροφορίες.¹

Η συμπτωματολογία του μικρού ασθενούς με την επίμονη πυκνοατελεκτασία είναι συνήθως μη ειδική και όχι ιδιαίτερα θορυβώδης. Ωστόσο είναι αξιοσημείωτο ότι τα συμπτώματα χρονίζουν ή υποτροπιάζουν στο σύνολο σχεδόν των περιπτώσεων.¹⁰⁻¹³

Ο χρόνιος βήχας είναι σταθερό σύμπτωμα. Σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών παρατηρείται πυώδης απόχρεμψη, υποτροπιάζων συριγμός και «βράσιμο» με συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού. Ένα μικρότερο ποσοστό παιδιών προσέρχεται στο ειδικό ιατρείο λόγω υποτροπιάζουσας πνευμονίας στον ίδιο λοβό. Από την αντικειμενική εξέταση διαπιστώνονται συχνότερα εντοπισμένοι υγροί ρόγχοι αντίστοιχα με την ακτινολογική αλλοίωση χωρίς να παραβλέψουμε την παρουσία σπανιότερα πληκτροδακτυλίας, λεμφαδενοπάθειας, ωχρότητας, υποθρεψίας, ή εκζέματος.^{1,6,8,9-12} Η σχετικά ήπια συμπτωματολογία ευθύνεται πολλές φορές για την καθυστέρηση στη διάγνωση της πυκνοατελεκτασίας που επιμένει. Δεν είναι σπάνιο

να γίνεται η πρώτη ακτινογραφία μετά την παραπομπή του παιδιού στον ειδικό, μήνες έως έτη μετά την έναρξη ή την επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων.^{1,6,8-12}

Τα αίτια της επίμονης πυκνοατελεκτασίας αφορούν στη μερική ή πλήρη απόφραξη αεραγωγού από ενδοαυλικό κώλυμα ή συμπίεση εκ των έξω. Ο κατάλογος των αιτίων συμπληρώνεται με τις ανατομικές ανωμαλίες των αεραγωγών, του πνευμονικού παρεγχύματος ή τον συνδυασμό αυτών (Πίνακας 3).^{1,8,9}

Εξαιρούνται τα νοσήματα που προδιαθέτουν σε υποτροπιάζουσα πνευμονία και συνοδό πυκνοατελεκτασία με διαφορετικές όμως ανατομικές εντοπίσεις. Τα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας και εισροφήσεων, οι διαταραχές της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης (ινοκυστική νόσος, δυσκινησία κροσσών), οι δομικές ανωμαλίες που αφορούν στο σύνολο των αεραγωγών, τα νευρομυϊκά νοσήματα, οι συγγενείς καρδιοπάθειες και τα αυτοάνοσα νοσήματα προβάλλουν με παρόμοια συμπτωματολογία αλλά συνήθως η παθολογία δεν περιορίζεται σε ένα λοβό.^{1,5,7,8,17}

Απόφραξη αεραγωγού από ενδοαυλικό αίτιο

Η εισρόφηση ξένου σώματος αποτελεί το συχνότερο αίτιο σε αυτή την κατηγορία για παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών. Το ξένο σώμα συνήθως ανευρίσκεται στον δεξιό βρόγχο λόγω της λιγότερο οξείας γωνίας έκφυσης. Αφορούν συνήθως οργανικά υλικά

Πίνακας 3. Αίτια επίμονης πυκνοατελεκτασίας στην παιδική ηλικία^{1,6,8}

1. Ενδοαυλική απόφραξη
 - Ξένο σώμα
 - Ενδοβρογχικός όγκος
 - Αιμαγγείωμα
 - Αδένωμα
 - Λίπωμα
 - Θήλωμα
 - Καρκινοειδές
 - Ενδοβρογχικό κοκκίωμα
 2. Συμπίεση από εξωαυλικό αίτιο
 - Λεμφαδενοπάθεια
 - Λοιμώξεις (φυματίωση, μυκητιάσεις)
 - Νεοπλάσματα
 - Σαρκοείδωση
 - Αγγειακός δακτύλιος
 - Ξένο σώμα οισοφάγου
 - Καρδιομεγαλία
 3. Δομικές ανωμαλίες
 - Έκτοπος βρόγχος
 - Βρογχεκτασία
 - Σύνδρομο μέσου λοβού
 - Στένωση βρόγχου
 - Βρογχομαλάκυνση
 - Κυστική αδеноματοειδής δυσπλασία
 - Συγγενές λοβώδες εμφύσημα
 - Βρογχογενής κύστη
 - Πνευμονικό απόλυμα
-

όπως τροφές και δη ξηρούς καρπούς ενώ δεν αποκλείονται μικρά σε μέγεθος πλαστικά και μεταλλικά αντικείμενα με τα οποία έρχεται σε επαφή το παιδί στην καθημερινότητά του. Το ιστορικό πνιγμονής αποτελεί πολύ σημαντικό βοήθημα ωστόσο και επί αρνητικού ιστορικού ο δείκτης υποψίας πρέπει να είναι υψηλός στις αντίστοιχες ηλικίες. Τα συμπτώματα και τα αντικειμενικά ευρήματα είναι συνήθως μη ειδικά. Σπανιότερα διαπιστώνεται εντοπισμένος συριγγμός και μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος. Η ακτινογραφία απεικονίζει το ξένο σώμα σε λιγότερο από 30% των περιπτώσεων ενώ έμμεσα στοιχεία πλην της πυκνοατελεκτασίας αποτελούν η ετερόπλευρη υπερδιάταση που είναι ευκολότερα ορατή μετά από λήψη ακτινογραφίας τόσο σε φάση εισπνοής όσο και εκπνοής.^{1,6,18,19}

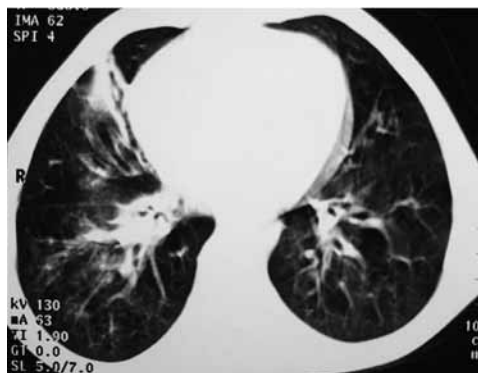
Η βατότητα του αεραγωγού και η επαναέρωση των κυψελίδων επανέρχεται με την αφαίρεση του ξένου σώματος μετά από βρογχοσκόπηση. Ωστόσο, η παραμονή του ξένου σώματος για μακρό χρονικό διάστημα στον αεραγωγό συνδέεται με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις και ανάπτυξη βρογχεκτασιών. Επιπλέον, η εντόπιση του ξένου σώματος στον αριστερό βρόγχο και η ατελεκτασία στην ακτινογραφία, συνδέονται όπως και η καθυστερημένη διάγνωση με χειρότερη πρόγνωση.^{1,6,16-19}

Το άσθμα είναι ίσως το συχνότερο αίτιο πυκνο-ατελεκτασίας στα παιδιά, συνηθέστερα της υποτροπιάζουσας λιγότερο συχνά της επίμονης, αφού με την ύφεση του ασθματικού παροξυσμού επαναερώνεται η περιοχή. Ωστόσο, σε μια ομάδα παιδιών, η χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών με το οίδημα του βλεννογόνου, τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών, τις αυξημένες εκκρίσεις και τη δευτεροπαθή βρογχομαλάκυνση προδιαθέτουν σε ευκολότερη απόφραξη των βρόγχων από βύσματα βλέννης με συχνό επακόλουθο τις υποτροπιάζουσες λοιμώξεις στην ατελεκτατική περιοχή, που συχνά είναι υποκλινικές.^{1,8,9,12,18} Η συχνότερη εντόπιση είναι ο δεξιός μέσος και ακολουθεί η γλωσσίδα. Ο μέσος λοβός αποφράσσεται συχνότερα εξαιτίας των ανατομικών ιδιομορφιών του που αφορούν στις διαστάσεις, τη γωνία έκφυσης, την έλλειψη παράπλευρης αέρωσης και τους λεμφαδένες που τον περιβάλλουν. Η συχνότητα προσβολής του μέσου είναι συγκριτικά τόσο μεγαλύτερη και χαρακτηρίζεται ως σύνδρομο μέσου λοβού (ΣΜΛ).^{1,6,8,9,12}

Το σύνδρομο μέσου λοβού χαρακτηρίζεται από επίμονη (περισσότερο από 4-6 εβδομάδες) ή υποτροπιάζουσα (2 ή περισσότερες φορές) ατελεκτασία, πνευμονίτιδα ή βρογχεκτασία του δεξιού μέσου λοβού ή/και της γλωσσίδας (Εικόνες 1, 2). Η κλινική συμπτωματολογία του ΣΜΛ μοιράζεται πολλά κοινά με το άσθμα εφόσον συνυπάρχουν και μάλιστα με αιτιολογική



Εικόνα 1. Απλή ακτινογραφία θώρακα παιδιού με ατελεκτασία έσω τμήματος μέσου λοβού.



Εικόνα 2. Η αξονική τομογραφία θώρακα του παιδιού της Εικόνας 1.

σχέση.^{8,12,20-22} Συνήθως όμως στο ΣΜΛ τα συμπτώματα του άσθματος δεν υποχωρούν με την απλή ρυθμιστική αγωγή και επιπλέον το παιδί παρουσιάζει σχεδόν σταθερά χρόνια παραγωγικό βήχα με πυώδη απόχρεμψη, με κλινική προβολή χρόνιας πυώδους βρογχίτιδας.¹² Η συμπτωματολογία αυτή ερμηνεύεται από το γεγονός ότι η επίμονη μερική συνήθως απόφραξη του μέσου λοβού προδιαθέτει εξαιτίας της μειωμένης αποβολής των εκκρίσεων και της χρόνιας φλεγμονής σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις και όχι σπάνια σε ανάπτυξη βρογχεκτασιών. Το υψηλό ποσοστό ανεύρεσης θετικών καλλιεργιών στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) για μικροοργανισμούς, όπως ο *Haemophilus influenzae* και ο *Streptococcus pneumoniae* μετά από βρογχοσκόπηση σε παιδιά με ΣΜΛ ερμηνεύει τη συμπτωματολογία των ασθενών.¹² Η χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων και δη της κλινικής επιδείνωσης και της παρουσίας πυώδους απόχρεμψης αυξάνει τον κίνδυνο διαπίστωσης βρογχεκτασιών. Ορισμένοι ασθενείς με ΣΜΛ παραμένουν σχεδόν ασυμπτωματικοί χωρίς όμως ο κίνδυνος των επιπλοκών και της ανάπτυξης βρογχεκτασιών να είναι αμελητέος.^{8,9-12,18}

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της εγκατάστασης ατελεκτασίας μέσω απόφραξης του αεραγωγού από βύσμα βλέννης παρατηρείται μετά από ιογενείς και βακτηριακές πνευμονίες, στη λοίμωξη από μυκόπλασμα όπως και στη βρογχολίτιδα από αναπνευστικό συγκυτιακό ή άλλο ιό.^{1,6,8,18}

Σε συνέχεια των προηγούμενων, η εντοπισμένη βρογχεκτασία με την αυξημένη παραγωγή εκκρίσεων και τη διαταραχή στη βλενοκροσσωτή κάθαρση συνοδεύεται από ανάπτυξη ατελεκτασίας από βύσματα βλέννης. Ο φαύλος κύκλος της χρόνιας φλεγμονής – απόφραξης – υποτροπιάζουσας λοίμωξης χαρακτηρίζει τη βρογχεκτασία και λειτουργεί δεξιόστροφα και αριστερόστροφα. Εντοπισμένη βρογχεκτασία μπορεί να προκληθεί ως επιπλοκή λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού ανατομικής ανωμαλίας βρόγχου, εισρόφησης ξένου σώματος ή τραυματισμού της περιοχής.^{1,8-12}

Οι ενδοβρογχικοί όγκοι είναι σπάνιοι. Συνήθως, το παιδί προσέρχεται με ιστορικό της υποτροπιάζουσας πνευμονίας στην ίδια θέση. Ο πιο κοινός ενδοβρογχικός όγκος είναι το καρκινοειδές. Άλλοι όγκοι που παρουσιάζονται στην παιδική ηλικία είναι τα αιμαγγειώματα, θηλώματα, λειομύματα, αδενώματα και οι όγκοι από βλενογονίους αδένες.^{1,6,8,9,16-20}

Απόφραξη αεραγωγού εκ πίεσεως από εξωαυλικό αίτιο

Η απόφραξη που προκαλείται από πιεστικά φαινόμενα στον αεραγωγό ή στο πνευμονικό παρέγχυμα από παρακείμενο πρωτοπαθή ή μεταστατικό ενδοθωρακικό όγκο είναι ιδιαίτερα σπάνια στην παιδική ηλικία. Τα πιεστικά φαινόμενα δυναμικά προκαλούνται και στα πλαίσια καρδιομεγαλίας, παραμονής ξένου σώματος στον οισοφάγο ή αγγειακού δακτυλίου. Αντίθετα, συχνότερα παρατηρείται η απόφραξη αεραγωγού από διογκωμένους λεμφαδένες στα πλαίσια λοιμώξεων αναπνευστικού όπως η φυματίωση και σπανιότερα για τα ελληνικά δεδομένα οι μυκητιάσεις. Ο δεξιός μέσος λοβός προσβάλλεται συχνότερα στα πλαίσια λεμφαδενοπάθειας. Στη διαφορική διάγνωση εκτός των λοιμώξεων περιλαμβάνεται το λέμφωμα και η σαρκοείδωση.^{1,6,18}

Επίμονη πυκνο-ατελεκτασία λόγω δομικών ανωμαλιών των αεραγωγών

Οι συγγενείς και επίκτητες δομικές ανωμαλίες των αεραγωγών προδιαθέτουν σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού με επακόλουθη απόφραξη αεραγωγού και επίμονη πυκνο-ατελεκτασία.^{1,6,18}

Η κυστική αδеноματοειδής δυσπλασία διαγιγνώσκεται συνήθως προγεννητικά Σε ένα μικρό αριθμό περιστατικών η διάγνωση τίθεται αργότερα στα πλαίσια ελέγχου υποτροπιάζουσών λοιμώξεων αναπνευστικού. Χαρακτηρίζεται από υπερπλασία των τελικών αναπνευστικών

βρογχιολίων τοπικά, με επακόλουθα πιεστικά φαινόμενα στις παρακείμενες δομές. Η συσσώρευση των εκκριμάτων στις κυστικές περιοχές οδηγεί στη χρόνια φλεγμονή, λοίμωξη και επίμονη ή υποτροπιάζουσα απόφραξη.^{1,6}

Το *πνευμονικό απόλυμα* είναι συγγενής διαταραχή στην οποία τμήμα του πνεύμονα έχει δική του αιμάτωση. Διακρίνεται σε ενδο- και έξω- λοβώδες με διαφοροποιήσεις στην αγγείωση και στην ηλικία εμφάνισης συμπτωμάτων. Κοινό χαρακτηριστικό και των δύο τύπων αποτελεί η μειωμένη κάθαρση των εκκριμάτων εξ αιτίας του μη λειτουργικού πνευμονικού ιστού και οι επακόλουθες λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού.^{1,6}

Το *συγγενές λοβώδες εμφύσημα* συνοδεύεται από εκσεσημασμένη υπερδιάταση ενός λοβού (συνήθως του αριστερού άνω) και συνήθως εκδηλώνεται κοντά στη γέννηση. Σπανιότερα εκδηλώνεται αργότερα στην παιδική ηλικία με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις με την ίδια εντόπιση στην ακτινογραφία θώρακα λόγω εξωαυλικής πίεσης αεραγωγού.^{6,8}

Στη διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνονται η βρογχογενής κύστη, ο έκτοπος βρόγχος καθώς επίσης η συγγενής και επίκτητη στένωση του βρόγχου και η βρογχομαλάκυνση μετά από χρόνια πίεση (π.χ. αγγειακός δακτύλιος) ή παρατεταμένη φλεγμονή του αεραγωγού (βρογχεκτασία). Η πρωτοπαθής ατελεκτασία αφορά τμήμα του πνεύμονα που δεν επικοινωνεί με το τραχειοβρογχικό δέντρο με αποκλεισμό της αέρωσής του αμέσως μετά τη γέννηση.^{1,6}

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΠΙΜΟΝΗΣ ΠΥΚΝΟΑΤΕΛΕΚΤΑΣΙΑΣ

Στις περισσότερες περιπτώσεις το επόμενο διαγνωστικό βήμα που θα κρίνει και τον τρόπο αντιμετώπισης του παιδιού με την επίμονη πυκνοατελεκτασία είναι η ινοβρογχοσκόπηση.^{1,5,7,11} Αποτελεί πολύτιμο εργαλείο στην αναζήτηση και εντόπιση πιθανού ξένου σώματος και συνήθως προηγείται της ενδοσκόπησης με το άκαμπτο βρογχοσκόπιο για την αφαίρεση του. Στις περιπτώσεις βέβαιου ιστορικού εισρόφησης, ασφυξίας, και εντοπισμού κατά τον απεικονιστικό έλεγχο ακτινοσκοιερύ ξένου σώματος, η αντιμετώπιση ξεκινά και ολοκληρώνεται με το άκαμπτο βρογχοσκόπιο.^{1,6,8,21}

Η **ινοβρογχοσκόπηση** θέτει τη διάγνωση στις περιπτώσεις ενδοβρογχικών αλλοιώσεων όπως την ύπαρξη όγκου και με τη βιοψία καθορίζει και την πρόγνωση. Η ανεύρεση του όγκου ακολουθείται από την εκλεκτική ή μη χειρουργική αντιμετώπιση.^{1,6,19,20} Ταυτόχρονα η επισκόπηση του τραχειοβρογχικού δέντρου βοηθά στη διαπίστωση δομικών ανωμαλιών όπως η στένωση του βρόγχου, ο έκτοπος βρόγχος, η εντοπισμένη πίεση του αεραγωγού από εξωαυλικό αίτιο, η βρογχομαλάκυνση, η στένωση ή απόφραξη των στομιών τμηματικών και υποτμηματικών αεραγωγών. Εικόνες όπως το οίδημα και η διάχυτη φλεγμονή του βλεννογόνου ή η παρουσία πυωδών εκκριμάτων που αναβλύζουν από την πάσχουσα περιοχή αποτελούν χρήσιμες πληροφορίες που κατευθύνουν τη σκέψη του κλινικού.^{1,6,8,12}

Πέρα από την επισκόπηση του τραχειοβρογχικού δέντρου, η ινοβρογχοσκόπηση παρέχει πληροφορίες μέσω της κυτταρολογικής του BAL. Αυξημένος αριθμός πολυμορφοπύρηνων υποδηλώνει λοίμωξη, ενώ η ανεύρεση πολλών ηωσινοφίλων είναι συμβατή με την ύπαρξη ηωσινοφιλικής φλεγμονής.^{12,24,25} Η λήψη βιοψίας από τον βρογχικό βλεννογόνο και η διαπίστωση αυξημένου πάχους βασικής στιβάδας αποτελεί ένα ακόμη παράδειγμα των πολλών δρόμων μέσω των οποίων η ινοβρογχοσκόπηση λύνει διαγνωστικά διλήμματα. Η διαβρογχική βιοψία εφαρμόζεται σπάνια στα παιδιά, ωστόσο είναι απαραίτητη όταν διαπιστώνεται πίεση αεραγωγού από εξωαυλικό αίτιο, όπως λεμφαδένας ή όγκος. Η λήψη καλλιεργείων του εκπλύματος είναι απαραίτητη στον χειρισμό των περιπτώσεων χρόνιας

πυώδους βρογχίτιδας και βρογχεκτασίας, εφόσον μάλιστα γνωρίζουμε ότι στις περισσότερες περιπτώσεις ατελεκτασίας συνυπάρχει μικροβιακή φλεγμονή που συντηρεί τον φαύλο κύκλο που προαναφέρθηκε.^{12,22-25}

Τα θεραπευτικά αποτελέσματα της ινοβρογχοσκόπησης στις περιπτώσεις απόφραξης του στομίου αεραγωγού από βλενοπυώδες με την επανέκπτυξη της ατελεκτατικής περιοχής δεν είναι καθόλου σπάνια μέσω των πλύσεων και των αναρροφήσεων που εφαρμόζονται. Η επιτυχία είναι συνάρτηση της υποκείμενης αιτίας και του χρόνου που παρέμεινε αποφραγμένος ο αεραγωγός.^{1,8,12} Σε μελέτη του Αλλεργιολογικού Τμήματος του Νοσοκομείου Παίδων Πεντέλης διαπιστώθηκε ότι η επιμονή των συμπτωμάτων σε παιδιά με σύνδρομο μέσου λοβού και δη η κλινική επιδείνωση για διάστημα μεγαλύτερο των επτά μηνών πριν από την παρέμβαση συνδυάζεται με χειρότερη πρόγνωση. Η κακή πρόγνωση αφορά στη μικρότερη πιθανότητα επανέκπτυξης της ατελεκτασίας και τη μεγαλύτερη πιθανότητα διαπίστωσης βρογχεκτασίας κατά την πρώτη εκτίμηση του ασθενούς.^{1,8,10-12}

Η υπολογιστική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας (HRCT) αποτελεί ένα ακόμη πολύτιμο εργαλείο για την προσέγγιση της επίμονης πυκνοατελεκτασίας. Αν εξαιρεθεί η περίπτωση υποψίας ξένου σώματος, συνήθως προηγείται της ινοβρογχοσκόπησης δίνοντας πληροφορίες για συγγενείς βλάβες καθώς και για επίκτητες όπως η στένωση ή απόφραξη αεραγωγού λόγω πίεσης από λεμφαδένα, όγκο ή άλλη παθολογία. Οι πληροφορίες αφορούν τόσο στην εντόπιση της αλλοίωσης, την έκταση, τις σχέσεις με τις παρακείμενες δομές όσο και την ίδια τη φύση της βλάβης. Ακολουθώντας αυτή τη χρονική αλληλουχία στους διαγνωστικούς χειρισμούς μπορεί να εντοπιστεί με ακρίβεια η προσβεβλημένη περιοχή πριν από τη βρογχοσκόπηση ενισχύοντας ή αποδυναμώνοντας συγκεκριμένες διαγνώσεις.^{1,7,11-14}

Σε ορισμένες περιπτώσεις το ξένο σώμα απεικονίζεται στην HRCT ενώ δεν ήταν ορατό στην απλή ακτινογραφία. Η λήψη της τομογραφίας με συγκεκριμένη τεχνική επιτρέπει την εκτίμηση της δυναμικής των αεραγωγών κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου, πληροφορία που λαμβάνεται πιο εύκολα και πιο αξιόπιστα από τη βρογχοσκόπηση. Όταν υπάρχει υποψία πίεσης του αεραγωγού από αγγειακό δακτύλιο ζητείται MRI.^{1,6}

Η HRCT έχει ιδιαίτερη σημασία στις περιπτώσεις χρόνιας πυώδους βρογχίτιδας γιατί καθορίζει το στάδιο της νόσου (ύπαρξη εγκατεστημένης βρογχεκτασίας ή όχι), κατευθύνει τη θεραπευτική αντιμετώπιση και αποτελεί εκτός από την κλινική πορεία του ασθενούς, το σημαντικότερο εργαλείο για την παρακολούθηση και τον καθορισμό της πρόγνωσης.¹¹

Η διαγνωστική προσπέλαση συμπληρώνεται επί ενδείξεων με έλεγχο με Mantoux, δοκιμασία ιδρώτα, καρδιολογικό έλεγχο, δερματικά δοκιμασίες και ασφαλώς, εφόσον η ηλικία το επιτρέπει, λειτουργικές δοκιμασίες της αναπνοής, για την επιβεβαίωση ή όχι, του άσθματος.^{1,6,18}

Όπως είναι ευνόητο, η θεραπευτική προσπέλαση είναι συνάρτηση της εικόνας που σχηματίζεται κατά τον διαγνωστικό έλεγχο. Το ξένο σώμα αφαιρείται με άκαμπτο βρογχοσκόπιο.^{1,6,18} Οι συγγενείς ανωμαλίες αντιμετωπίζονται χειρουργικά με εκτομή του πάσχοντος τμήματος. Οι ειδικές λοιμώξεις και από αυτές η λεμφαδενοπάθεια με ειδική αγωγής (π.χ. αντιφυματική).^{6,18} Η χειρουργική εκτομή, η χημειοθεραπεία ή η ακτινοβολία αποτελούν εναλλακτικές παρεμβάσεις όταν διαπιστώνεται νεοπλασματική νόσος.¹⁶⁻²⁰

Είναι απαραίτητη η παρακολούθηση του παιδιού κλινικά και ακτινολογικά για την εκτίμηση της επανέκπτυξης ή όχι της ατελεκτατικής περιοχής. Η ακτινολογική παρακολούθηση γίνεται με νέα ακτινογραφία θώρακα σε 4-6 εβδομάδες μετά τη βρογχοσκόπηση και πιθανόν νέα HRCT μετά από διάστημα 3 μηνών.¹²

Συνοψίζοντας, αξίζει να τονιστεί η αναγκαιότητα υψηλού δείκτη υποψίας για την

αναζήτηση ή τον αποκλεισμό μιας οντότητας όπως η επίμονη πυκνο-ατελεκτασία στα παιδιά. Το υψηλό ποσοστό παιδιών που διαφεύγει η διάγνωση πηγάζει από τη μη ειδική συμπτωματολογία και τη δυσκολία σύστασης απεικονιστικού ελέγχου στα πλαίσια της προστασίας του παιδιού από την «άσκοπη ακτινοβολήση». Η καθυστέρηση του ακτινογραφικού ελέγχου ακόμα και σε ασθενείς με χρόνια συμπτωματολογία από το αναπνευστικό μπορεί να συμβάλει στην παραμέληση και επιδείνωση της βλάβης. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση κυρίως μέσω της ινοβρογχοσκόπησης σε συνδυασμό με επιθετική φαρμακευτική αγωγή αυξάνει τις πιθανότητες επανέκπτυξης της ατελεκτατικής περιοχής και απομακρύνει τον κίνδυνο εγκατάστασης βρογχεκτασιών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Carlsen KH, Smevic B. Atelectasis. In: Taussig LM, Landau L, editors. *Pediatric Respiratory Medicine*. St Louis: Mosby; 1999. p. 1178-1196.
2. Cooper M, Slovis T. Imaging of the Respiratory System. In: Taussig LM, Landau L, editors. *Pediatric Respiratory Medicine*. St Louis: Mosby; 1999. p. 152-194.
3. Miller M, Ben-Ami T, Daum RS. Bacterial Pneumonia in Neonates and Older Children. In: Taussig LM, Landau L, editors. *Pediatric Respiratory Medicine*. St Louis: Mosby; 1999. p. 595-664.
4. Amstrong P. Basic Patterns in Lung Disease. In: Amstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM, editors. *Imaging of Diseases of the Chest*. 3rd ed. London: Mosby; 2000. p. 63-98.
5. Ραϊσιάκη ΜΘ. Πρότυπα ακτινολογικής βλάβης κατά την απεικόνιση του πνεύμονα. Στο: Αλεξοπούλου Ε, Ανθρακόπουλος Μ, Πρίφτης Κ, επιμελητές. *Απεικόνιση Θώρακα. Μονογραφία Παιδιατρικής Πνευμονολογίας. Τεύχος 6*. Αθήνα 2007. σ. 23-40.
6. Karly A Kaplan, MD. Recurrent Pneumonia in Children: A Case Report and Approach to Diagnosis. *Clin Pediatr* 2006; 45: 15-22.
7. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J* 2001; 18: 196-208.
8. Peroni DG, Boner AL. Atelectasis: mechanisms, diagnosis and management. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1: 274-278.
9. Κουμπουρλής ΑΚ. Ατελεκτασία: Παθοφυσιολογία και κλινικά χαρακτηριστικά. *Πρακτικά 6^{ης} Ημερίδας Παιδιατρικών Αναπνευστικών Παθήσεων*. Π. Πεντέλη 1997; 26-38.
10. Dagli E. Non cystic fibrosis bronchiectasis. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1: 64-70.
11. Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, Spencer DA. The need to redefine non cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax* 2004; 59: 324-327.
12. Priftis KN, Mermiri D, Papadopoulou A, Anthracopoulos MB, Vaos G, Nicolaidou P. The role of timely intervention in middle lobe syndrome in children. *Chest* 2005; 128: 2504-2510.
13. Nikolaizik WH, Warner JO. Aetiology of chronic suppurative lung disease. *Arch Dis Child* 1994; 70: 141-142.
14. Donnelly LF. Practical issues concerning imaging of pulmonary infection in children. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 238-250.
15. Deschildre A. Medium and long-term sequelae of community-acquired pneumonia in children. *Arch Pediatr* 1998; 5 Suppl 1: 45s-48s.
16. Wald ER. Recurrent and non-resolving pneumonia in children. *Semin Respir Infect* 1993; 8: 46-58.
17. Owayed AF, Campbell DM, Wang EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 190-194.
18. Panitch H. Evaluation of Recurrent Pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 265-266.
19. Vaos G, Zavras N, Priftis K, Micahil-Strantzia C, Antypas G. Bronchotomy in the treatment of a

- low-grade bronchial mucoepidermoid carcinoma in a child. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 782-783.
20. Vaos G, Zavras N, Priftis K, Pierrakos P. Bronchial granular cell tumor in a child: impact of diagnostic delay on the type of surgical resection. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1326-1328.
 21. Lima JA, Fischer GB. Foreign body aspiration in children. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3: 303-307.
 22. Sekerel BE, Nakipoglu F. Middle lobe syndrome in children with asthma: review of 56 cases. *J Asthma* 2004; 41: 411-417.
 23. Springer C, Godfrey S, Vilozni D, Bar-Yishay E, Noviski N, Avital A. Role of infection in the middle lobe syndrome in asthma. *Arch Dis Child* 1992; 67: 592-594.
 24. de Blic J, Mindula F, Barbato A, Clement A, Dab I, Eber E, et al. Bronchoalveolar lavage in children: ERS Task Force on Bronchoalveolar lavage in children; European Respiratory Society. *Eur Respir J* 2000; 15: 217-231.
 25. Priftis KN, Anthracopoulos MB, Mermiri D, Papadopoulou A, Xepapadaki P, Tsakanika C, Nicolaidou P. Bronchial hyperresponsiveness, atopy, and bronchoalveolar lavage eosinophils in persistent middle lobe syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 805-811.

Algorithm for the management of pleural infection in children: unsolved problems

I. Balfour-Lynn

National guidelines for management of paediatric pleural infection were published in 2005¹ and are available online (www.brit-thoracic.org.uk). Unfortunately there is a paucity of good evidence to inform the guidelines.² This has left several issues that are not fully resolved.

DIAGNOSIS

- Diagnostic imaging – role of CT scanning
- Microbiology – lack of isolation of organisms
- Pleural fluid biochemistry – is there a role in children?
- Inflammatory markers – are they useful?

TREATMENT

- Role of tertiary centre vs local hospital
- Best antibiotic choice when no organism isolated
- Role of surgery vs medical approach (the biggest issue)
- Use of intravenous sedation vs general anaesthesia for drain insertion
- Drain size large vs small
- Initial fluid removal – should it be limited?
- Fibrinolytic choice - urokinase vs streptokinase

MISCELLANEOUS

- Underlying diagnosis – how far to investigate for one
- Role of vaccination in prevention

REFERENCES

1. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, Hartley J, King S, Parikh D, et al; Paediatric Pleural Diseases Subcommittee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the manage-

- ment of pleural infection in children. *Thorax* 2005; 60(Suppl 1): i1-i21.
2. Balfour-Lynn IM; Paediatric Pleural Diseases Subcommittee of British Thoracic Society Standards of Care Committee. Some consensus but little evidence: guidelines on management of pleural infection in children. *Thorax* 2005; 60: 94-96.

Προτιμότερη η μεταβαλλόμενη δόση του συνδυασμού εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και β₂-αγωνιστών μακράς δράσης στο άσθμα

A. Καδίτης

Ο όρος *βρογχικό άσθμα* περιγράφει διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών, χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών (διήθηση βρογχικού βλεννογόνου κυρίως από ηωσινόφιλα και λεμφοκύτταρα) και βρογχική υπεραντιδραστικότητα.¹⁻³ Η απόφραξη των αεραγωγών είναι αναστρέψιμη είτε χωρίς θεραπεία είτε μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικών ή/και κορτικοστεροειδών.

Τα πιο χαρακτηριστικά συμπτώματα της απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών είναι ο βήχας, ο εκπνευστικός συριγμός και η δύσπνοια. Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται ή επιδεινώνονται τη νύκτα, μετά από άσκηση, με την έκθεση σε περιβάλλον με χαμηλή θερμοκρασία ή αλλεργιογόνα καθώς και με αφορμή μια ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΠΑΙΔΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ

Βρογχικό άσθμα κατά την προσχολική ηλικία

Επειδή τα πρώτα συμπτώματα του βρογχικού άσθματος συχνά εμφανίζονται πριν από τη συμπλήρωση του 6^{ου} έτους της ζωής,⁴ τίθεται πολλές φορές το ερώτημα εάν παιδιά προσχολικής ηλικίας (≤5 ετών) με επεισόδια βήχα και συριγμού θα πρέπει να λάβουν αντιασθματική αγωγή. Η απάντηση στο ερώτημα αυτό απαιτεί τη γνώση πρόσφατων επιδημιολογικών στοιχείων σχετικά με την φυσική ιστορία του εκπνευστικού συριγμού που εμφανίζεται στα 5 πρώτα χρόνια της ζωής.

Από τα αποτελέσματα μεγάλης διαχρονικής επιδημιολογικής μελέτης που πραγματοποιήθηκε στην Tucson (Arizona) των ΗΠΑ προκύπτει ότι παιδιά με συμπτώματα απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών στην ηλικία των 6 ετών θα συνεχίσουν να είναι συμπτωματικά στις ηλικίες μεταξύ 8 και 16 ετών.^{5,6} Ασθματικό φαινότυπο μετά τα 6 έτη είναι πολύ πιθανό να εμφανίσουν επίσης και εκείνα τα παιδιά με συχνά επεισόδια συριγμού στα 3 πρώτα χρόνια της ζωής (περισσότερα από 3 ανά έτος) εφόσον έχουν: i) έκζεμα ή ii) πατέρα ή μητέρα με βρογχικό άσθμα ή iii) αλλεργική ρινίτιδα, συριγμό εκτός λοιμώξεων αναπνευστικού, ηωσινοφιλία (τουλάχιστον 2 από τα 3).⁷ Παιδιά με αραιά επεισόδια συριγμού που εμφανίζονται

με αφορμή ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού και χωρίς την παρουσία παραγόντων κινδύνου για άσθμα (έκζεμα, άσθμα στους γονείς, αλλεργική ρινίτιδα) έχουν συνήθως καλοήγη πρόγνωση και δεν παρουσιάζουν συριγμό κατά τη σχολική ηλικία.

Η αντιμετώπιση των επεισοδίων συριγμού κατά την προσχολική ηλικία (με ή χωρίς παράγοντες κινδύνου για βρογχικό άσθμα) παρουσιάζει ιδιαιτερότητες. Το θέμα έχει ανασκοπηθεί σε πρόσφατη δημοσίευση.⁸ Στη συνέχεια θα περιγραφεί η αντιμετώπιση των ασθματικών συμπτωμάτων σε παιδιά σχολικής ηλικίας.

Βρογχικό άσθμα κατά τη σχολική ηλικία

Σύμφωνα με τις θέσεις ομοφωνίας για την αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος τόσο της GINA (Global Initiative for Asthma) όσο και του NHLBI (National Heart Lung and Blood Institute) το βρογχικό άσθμα με βάση τη βαρύτητα των συμπτωμάτων διακρίνεται σε: δι-αλείπον, ήπιο επιμέμον, μέτριο επιμέμον, σοβαρό επιμέμον.^{3,9} Η αναθεώρηση των θέσεων ομοφωνίας της GINA που δημοσιεύθηκε το 2006 προτείνει ένα νέο σχήμα ταξινόμησης της βαρύτητας του βρογχικού άσθματος το οποίο είναι απλούστερο και περισσότερο εφαρμόσιμο στην καθημερινή κλινική πράξη.¹ Συγκεκριμένα, διακρίνονται τα ακόλουθα επίπεδα ελέγχου του βρογχικού άσθματος:

1) Ελεγχόμενο (όλα από τα παρακάτω)

Ημερήσια συμπτώματα: ≤ 2 φορές την εβδομάδα
Περιορισμός δραστηριοτήτων: όχι
Νυκτερινά συμπτώματα: όχι
Ανάγκη για βρογχοδιασταλτικά: ≤ 2 φορές την εβδομάδα
PEF, FEV₁: φυσιολογικά
Χωρίς παροξυσμούς συμπτωμάτων

2) Μερικώς ελεγχόμενο (ένα από τα παρακάτω)

Ημερήσια συμπτώματα: > 2 φορές την εβδομάδα
Περιορισμός δραστηριοτήτων: ναι
Νυκτερινά συμπτώματα: ναι
Ανάγκη για βρογχοδιασταλτικά: > 2 φορές την εβδομάδα
PEF, FEV₁: $< 80\%$ προβλεπομένων τιμών
Παροξυσμοί συμπτωμάτων: ≥ 1 το έτος

3) Μη ελεγχόμενο (τουλάχιστον 3 από τα παρακάτω)

Ημερήσια συμπτώματα: > 2 φορές την εβδομάδα
Περιορισμός δραστηριοτήτων: ναι
Νυκτερινά συμπτώματα: ναι
Ανάγκη για βρογχοδιασταλτικά: > 2 φορές την εβδομάδα
PEF, FEV₁: $< 80\%$ προβλεπομένων τιμών
Παροξυσμοί συμπτωμάτων: 1 σε οποιαδήποτε εβδομάδα

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΣΧΟΛΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Σύμφωνα με τις θέσεις ομοφωνίας της GINA 2006, η προτεινόμενη θεραπευτική αγωγή αντιμετώπισης του βρογχικού άσθματος τροποποιείται σε ένταση ανάλογα με το επίπεδο ελέγχου των συμπτωμάτων.¹ Για άμεση ανακούφιση των συμπτωμάτων προτείνεται η χορήγηση β₂-αγωνιστή ταχείας έναρξης δράσης (βραχείας ή μακράς διάρκειας) κατ' επίκληση. Πρέπει να σημειωθεί ότι η χρήση β₂-αγωνιστών μακράς διάρκειας δράσης (σαλμετερόλη,

φορμοτερόλη) για την αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος σε παιδιά ηλικίας 5 ετών ή μικρότερης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.¹

Μια σειρά από επιλογές προτείνονται όσον αφορά τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Η χαμηλή δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών αποτελεί το *πρώτο βήμα* εισαγωγής αντιφλεγμονώδους αγωγής.¹⁰ Εναλλακτικά, μπορεί να επιλεγεί ένας αναστολέας του υποδοχέα τύπου 1 των κυστεϊνυλικών λευκοτριενίων.¹¹ Εφόσον τα συμπτώματα δεν ελέγχονται το *επόμενο (δεύτερο) βήμα* στα παιδιά άνω των 5 ετών-σε αντίθεση με τους εφήβους και ενήλικες- είναι η αγωγή με μεσαία δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς.¹² Άλλη επιλογή είναι η χαμηλή δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς μαζί με β₂-αγωνιστή μακράς δράσης η οποία υποστηρίζεται από μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με άσθμα.¹³ Μελέτες όμως σε παιδιά έχουν δείξει ότι μάλλον πλεονεκτεί η μεσαία δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς έναντι του συνδυασμού με χαμηλή δόση κορτικοστεροειδούς.¹⁴⁻¹⁶ Μία τρίτη εναλλακτική επιλογή είναι η προσθήκη μοντελουκάστης στη χαμηλή δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.¹⁷

Εάν ούτε και με τους προηγούμενους θεραπευτικούς χειρισμούς επιτευχθεί ο πλήρης έλεγχος των συμπτωμάτων τότε ως *τρίτο βήμα* προτείνεται η χορήγηση συνδυασμού β₂-αγωνιστή μακράς δράσης και μεσαίας ή υψηλής δόσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών καθώς και η ενδεχόμενη προσθήκη μοντελουκάστης.¹⁸ Ως *τέταρτο βήμα* για την επίτευξη πλήρους ελέγχου των συμπτωμάτων συζητείται η συμπλήρωση του θεραπευτικού σχήματος με κορτικοστεροειδή από το στόμα και ενδεχομένως μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της ανοσοσφαιρίνης E. Εφόσον χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός φορμοτερόλης και βουδεσονίδης τότε η συσκευή που περιέχει τα δύο φάρμακα μπορεί να βοηθήσει τόσο για την ανακούφιση των συμπτωμάτων όσο και για τον έλεγχο της φλεγμονής.^{19,20} Η σύσταση αυτή βασιίζεται στην ιδιότητα της φορμοτερόλης να εμφανίζει ταχεία έναρξη της βρογχοδιασταλτικής της δράσης.^{21,22}

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΚΑΙ Β₂-ΑΓΩΝΙΣΤΗ ΜΑΚΡΑΣ ΔΡΑΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΧΟΛΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Σύγκριση φαρμακολογικών ιδιοτήτων β₂-αγωνιστών βραχείας και μακράς δράσης

Οι β₂-αγωνιστές ταχείας δράσεως σαλβουταμόλη και τερβουταλίνη χαρακτηρίζονται από διάρκεια βρογχοδιαστολής 4-6 ωρών. Μία τόσο σύντομη διάρκεια δράσης μπορεί να είναι ανεπαρκής για την ανακούφιση των ασθματικών συμπτωμάτων ειδικά τις πρώτες πρωινές ώρες όταν ο ασθενής έχει ήδη συμπληρώσει 4 ώρες ύπνου. Για το λόγο αυτό αναπτύχθηκαν οι β₂-αγωνιστές μακράς δράσης, σαλμετερόλη και φορμοτερόλη, οι οποίοι προσφέρουν βρογχοδιαστολή για τουλάχιστον 12 ώρες.^{13,24}

Η προτεινόμενη δοσολογία είναι εκείνη των 50 mcg δύο φορές την ημέρα για τη σαλμετερόλη και των 4,5 έως 18 mcg δύο φορές την ημέρα για τη φορμοτερόλη. Οι δύο ουσίες διαφέρουν σημαντικά όσον αφορά το χρόνο έναρξης της βρογχοδιασταλτικής δράσης τους ο οποίος είναι 3 λεπτά για τη φορμοτερόλη και 15 λεπτά για τη σαλμετερόλη.²¹ Όταν εξετάζεται η μέση FEV₁ (βιαιώς εκπνεόμενος όγκος κατά το πρώτο δευτερόλεπτο) στη διάρκεια 12 ωρών τότε 50 mcg σαλμετερόλης έχουν ισοδύναμο αποτέλεσμα με 9 mcg φορμοτερόλης.²¹ Τα 18 mcg φορμοτερόλης έχουν μεγαλύτερο βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα συγκριτικά με 50 mcg σαλμετερόλης.²¹ Και οι δύο β₂-αγωνιστές συνοδεύονται από ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες όταν χορηγούνται στην προτεινόμενη δοσολογία.

Παρά τις εξαιρετικές βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες των β_2 -αγωνιστών μακράς δράσης θα πρέπει να αναφερθεί ότι κάποιες μελέτες έχουν διαπιστώσει αυξημένη συχνότητα σοβαρών εξάρσεων άσθματος κατά τη μακροχρόνια χορήγηση φορμοτερόλης 18 mcg δύο φορές την ημέρα όπως και αυξημένο αριθμό θανάτων από άσθμα κατά την τακτική χρήση σαλμετερόλης.²⁵⁻²⁷ Η πιθανότερη ερμηνεία των ευρημάτων αυτών είναι ότι η ισχυρή βρογχοδιασταλτική δράση της φορμοτερόλης και σαλμετερόλης ενδεχομένως «καλύπτει» την προϊούσα βαρύτητα φλεγμονή των αεραγωγών με αποτέλεσμα ανεπαρκή θεραπεία με αντιφλεγμονώδη φάρμακα και τελικά σοβαρή κρίση άσθματος.

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης συνδυασμών: δεδομένα από μελέτες ενηλίκων

Η προσθήκη β_2 -αγωνιστών μακράς δράσης στη θεραπεία του βρογχικού άσθματος δίνει τη δυνατότητα ελέγχου των συμπτωμάτων με μικρότερες δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.²⁸ Μετα-ανάλυση 9 μελετών ενηλίκων ασθενών με ήπιο-μέτριο βρογχικό άσθμα των οποίων τα συμπτώματα δεν ελέγχονταν με μεσαία δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών έδειξε ότι η προσθήκη σαλμετερόλης ήταν αποτελεσματικότερη της αύξησης της δόσης των στεροειδών.¹³ Οι παράμετροι που βελτιώθηκαν με τη σαλμετερόλη ήταν η αναπνευστική λειτουργία, η συχνότητα των συμπτωμάτων και η χρήση βραγχοδιασταλτικών ταχείας δράσης για ανακούφιση.

Επιπλέον, ασθενείς με μη ελεγχόμενο βρογχικό άσθμα μπορούν να επιτύχουν νωρίτερα καλύτερο έλεγχο με τη χρήση συνδυασμού φλουτικαζόνης/σαλμετερόλης παρά με τη λήψη φλουτικαζόνης και βρογχοδιασταλτικού βραχείας δράσης χορηγούμενου ανακουφιστικά.²⁸ Οι ασθενείς που λαμβάνουν το συνδυασμό έχουν λιγότερες εξάρσεις χρησιμοποιώντας τελικά μικρότερες δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν περιγραφεί και για το συνδυασμό βουδεσονίδης/φορμοτερόλης συγκριτικά με τη χορήγηση αυξημένης δόσης βουδεσονίδης.²⁹

Μια μεγάλη μελέτη 2760 παιδιών και ενηλίκων με βρογχικό άσθμα έκανε σύγκριση του αριθμού των παροξυσμών με τη χρήση 3 διαφορετικών θεραπευτικών σχημάτων:³⁰ 1) Χαμηλή δοσολογία βουδεσονίδης/φορμοτερόλης για έλεγχο καθώς και κατ' επίκληση χρήση του συνδυασμού για ανακούφιση. 2) Χαμηλή δοσολογία βουδεσονίδης/φορμοτερόλης για έλεγχο και κατ' επίκληση τερβουταλίνη για ανακούφιση. 3) Υψηλή δόση βουδεσονίδης για έλεγχο και κατ' επίκληση τερβουταλίνη για ανακούφιση. Η χρήση βουδεσονίδης/φορμοτερόλης για έλεγχο και ανακούφιση συνοδεύθηκε από σημαντικά μικρότερη συχνότητα ασθματικών εξάρσεων. Η χρήση του συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης αποτελεί μια νέα θεραπευτική στρατηγική στην αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος.

Ο συνδυασμός β_2 -αγωνιστή μακράς δράσης και εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς σε μία συσκευή παρουσιάζει επιπλέον τα εξής πλεονεκτήματα: 1) Η χορήγηση είναι ευκολότερη σε σχέση με τη χρήση δύο ξεχωριστών συσκευών και εξασφαλίζει καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς.³¹ 2) Διασφαλίζει την παράλληλη λήψη εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς μαζί με το βρογχοδιασταλτικό. Πρέπει όμως να τονισθεί ότι η λήψη των δύο φαρμάκων μέσω δύο ξεχωριστών συσκευών έχει το ίδιο φαρμακολογικό αποτέλεσμα συγκρινόμενη με τη χορήγησή τους μέσω μίας συσκευής που περιέχει το συνδυασμό τους.^{29,32,33}

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης συνδυασμών: δεδομένα από μελέτες σε παιδιά

Όπως στους ενήλικες έτσι και στα παιδιά η χρήση του συνδυασμού εισπνεόμενου κορ-

τικοστεροειδούς και β_2 -αγωνιστή μακράς δράσης σε μία συσκευή σε σχέση με την επιλογή δύο χωριστών συσκευών:³⁴

- 1) Είναι ευκολότερη για το παιδί και την οικογένεια.
- 2) Εξασφαλίζει ότι το βρογχοδιασταλτικό θα χορηγείται πάντα συνοδευόμενο από εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές. Αυτό αποτρέπει την προσωρινή ανακούφιση του ασθενούς εξαιτίας του βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος χωρίς όμως παράλληλο έλεγχο της φλεγμονής των αεραγωγών όπως θα συνέβαινε στην περίπτωση μη λήψης κορτικοστεροειδούς.

Παρά τα πλεονεκτήματα αυτά, δύο ανασκοπήσεις των δημοσιευμένων παιδιατρικών μελετών^{15,16} έδειξαν ότι η συγχορήγηση β_2 -αγωνιστή μακράς δράσης σε παιδιά που λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή χωρίς επαρκή έλεγχο του βρογχικού άσθματος: 1) Δε βελτιώνει σημαντικά τα συμπτώματα. 2) Δεν ελαττώνει τη συχνότητα των ασθματικών παροξυσμών. 3) Προσφέρει μικρού βαθμού βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Για τους λόγους αυτούς η ενδεδειγμένη ενέργεια επί μη ελέγχου των συμπτωμάτων στα παιδιά είναι μάλλον η αύξηση της δόσης του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς. Διαφορετικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν όταν χρησιμοποιήθηκε μεταβαλλόμενη δόση συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης.³⁵

Μεταβαλλόμενη δόση συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης στα παιδιά

Μία πρόσφατη μελέτη εξέτασε τη μεταβαλλόμενη χρήση του συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης στα παιδιά.³⁵ Η μελέτη ήταν τμήμα ενός ευρύτερου πρωτοκόλλου διάρκειας ενός έτους που πραγματοποιήθηκε σε πολλά κέντρα και συμπεριέλαβε περισσότερους από 2700 ενήλικες και παιδιά (σχολιάστηκε και σε προηγούμενη ενότητα).³⁰

Συνολικά, 341 παιδιά ηλικίας 4-11 ετών συμμετείχαν στο πρωτόκολλο με άσθμα μέτριας βαρύτητας όπως φαίνεται από τα χαρακτηριστικά τους: 1) Τουλάχιστον μία έξαρση συμπτωμάτων τους τελευταίους 12 μήνες. 2) Συνεχής χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών για ένα τρίμηνο. 3) FEV₁ 60-100% της προβλεπομένης και αύξηση τουλάχιστον 12% μετά τη χορήγηση εισπνεόμενης τερβουταλίνης. 4) Χρήση τουλάχιστον 8 εισπνοών τερβουταλίνης τις τελευταίες 10 ημέρες.

Η μελέτη ήταν διπλά τυφλή και οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες:

- 1) Βουδεσονίδη/φορμοτερόλη 80/4,5 mcg μία δόση την ημέρα (φάρμακο έλεγχου) και τερβουταλίνη 0.4 mg μέχρι 7 δόσεις την ημέρα (ανακουφιστικό φάρμακο)
- 2) Βουδεσονίδη/φορμοτερόλη 80/4,5 mcg μία δόση την ημέρα (φάρμακο έλεγχου) και βουδεσονίδη/φορμοτερόλη 80/4,5 mcg μέχρι 7 δόσεις την ημέρα (ανακουφιστικό φάρμακο)
- 3) Βουδεσονίδη 320 mcg μία δόση την ημέρα (φάρμακο έλεγχου) και τερβουταλίνη 0.4 mg μέχρι 7 δόσεις την ημέρα (ανακουφιστικό φάρμακο).

Η κύρια παράμετρος αποτελεσματικότητας ήταν το χρονικό διάστημα από την τυχαίοποίηση σε ομάδα θεραπείας μέχρι και την πρώτη έξαρση βρογχικού άσθματος.

Η χρήση του συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης ως φαρμάκου ελέγχου και ανακούφισης υπερέχει της χρήσης τερβουταλίνης ως ανακουφιστικού φαρμάκου με βουδεσονίδη/φορμοτερόλη ή με μεσαία δόση βουδεσονίδης ως φαρμάκου ελέγχου. Συγκεκριμένα:

- 1) Παρέτεινε σημαντικά το χρόνο μέχρι την πρώτη ασθματική έξαρση.
- 2) Η συχνότητα εξάρσεων στην ομάδα που έλαβε το συνδυασμό για έλεγχο και για ανακούφιση ήταν σημαντικά μικρότερη συγκρινόμενη με τις δύο άλλες ομάδες.

Ειδικότερα, οι εξάρσεις που απαιτούσαν νοσηλεία, επίσκεψη σε τμήμα επειγόντων, χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή επιπλέον χορήγηση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς ήταν κατά 70-79% λιγότερο συχνές στην ομάδα που χρησιμοποίησε το συνδυασμό για έλεγχο και ανακούφιση σχετικά με τα άτομα που έλαβαν τερβουταλίνη ως ανακουφιστικό φάρμακο και συνδυασμό ή μεσαία δόση βουδεσονίδης για έλεγχο των συμπτωμάτων.

- 3) Η αναπνευστική λειτουργία μετρούμενη ως FEV₁ ήταν παρόμοια στις τρεις θεραπευτικές ομάδες ενώ ως PEF (μέγιστη εκπνευστική ροή) ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν βουδεσονίδη/φορμοτερόλη ως ανακουφιστικό φάρμακο και ως φάρμακο ελέγχου των συμπτωμάτων.

Μία από τις επιφυλάξεις που ενδεχομένως υπάρχει κατά τη συνταγογράφηση του συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης για κατ'επίκληση χρήση με την έξαρση των ασθματικών συμπτωμάτων είναι ότι κάποια παιδιά θα λάβουν τελικά υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών. Όμως στη δημοσιευμένη παιδιατρική μελέτη μόλις το 5% των παιδιών έλαβαν το μέγιστο της προτεινόμενης δοσολογίας (8 δόσεις την ημέρα).³⁵ Η μέση ημερήσια δόση βουδεσονίδης στη διάρκεια της μελέτης ήταν σχετικά χαμηλή (126 mcg/ημέρα). Τέλος, οι ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό για ανακούφιση και έλεγχο συμπτωμάτων είχαν σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση ύψους σε σχέση με εκείνα στα οποία χορηγήθηκε η μεσαία δόση βουδεσονίδης μαζί με τερβουταλίνη ως ανακουφιστικό φάρμακο.

Γιατί η μεταβαλλόμενη δόση του συνδυασμού φορμοτερόλης και βουδεσονίδης είναι αποτελεσματικότερη της υψηλής δόσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών;

Είναι αδιευκρίνιστο γιατί η αύξηση της δόσης του συνδυασμού κατ'επίκληση στα παιδιά παρουσιάζει καλύτερη αποτελεσματικότητα συγκριτικά με τη σταθερή μεσαία δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς. Φαίνεται ότι η αύξηση της χαμηλής δόσης συντήρησης με συνδυασμό βουδεσονίδης και φορμοτερόλης (80 και 4,5 mcg την ημέρα, αντίστοιχα) μέχρι και κατά 8 φορές (640 και 36 mcg την ημέρα, αντίστοιχα) ενδεχομένως επιτυγχάνει αποτέλεσμα ισοδύναμο με εκείνο βραχέος σχήματος συστηματικά χορηγούμενου κορτικοστεροειδούς.³⁶ Η αύξηση αυτή της δόσης γίνεται ενδεχομένως πολύ νωρίς κατά την αρχική εκκατάσταση της φλεγμονής των αεραγωγών αναστέλλοντας την περαιτέρω εξέλιξη της και την επιδείνωση της απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών.

Σε πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 12 ετών με άσθμα που δε ελεγχόταν από χαμηλή δόση του συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης, συγκρίθηκε η κατ'επίκληση χορήγηση τερβουταλίνης, φορμοτερόλης ή του συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης επιπλέον της θεραπείας συντήρησης.³⁷ Διαπιστώθηκε ότι ο αριθμός σοβαρών ασθματικών εξάρσεων ελαττώθηκε περισσότερο με την κατ'επίκληση φορμοτερόλη και ακόμη περισσότερο με τον κατ'επίκληση συνδυασμό παρά με τη λήψη τερβουταλίνης. Συνεπώς και τα δύο συστατικά του συνδυασμού όταν αυτός χορηγείται για ανακούφιση, φαίνεται ότι βοηθούν στον έλεγχο της έξαρσης των ασθματικών συμπτωμάτων.

Τέλος, σε μοριακό επίπεδο έχουν περιγραφεί πολλαπλοί μηχανισμοί συνεργικής δράσης των β₂-αγωνιστών μακράς δράσης με τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.³⁸ Οι β₂-αγωνιστές μακράς δράσης αναστέλλουν την απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής από τα μαστοκύτταρα και την εξίδρωση πλάσματος από τα μεταριχοειδικά φλεβίδια ενώ τα κορτικοστεροειδή προάγουν τη σύνθεση β αδρενεργικών υποδοχέων.

Προβληματισμοί για τη χρήση βουδεσονίδης/φορμοτερόλης κατ' επίκληση κατά τις εξάρσεις ασθματικών συμπτωμάτων

Παρά την αναφερόμενη υψηλή αποτελεσματικότητα της μεταβαλλόμενης δόσης βουδεσονίδης/φορμοτερόλης³⁵ υπάρχουν μια σειρά από ερωτήματα τα οποία θα πρέπει να απαντηθούν σε μελλοντικές μελέτες:

- 1) Είναι απαραίτητη η χρήση β₂-αγωνιστή μακράς δράσης στα μεγάλα μεσοδιαστήματα ύφεσης των συμπτωμάτων; Από κάποιους ειδικούς έχει αμφισβητηθεί η ορθότητα χορήγησης συνδυασμών για μεγάλα χρονικά διαστήματα σε παιδιά με διαλείπον ήπιο-μέτριο βρογχικό άσθμα.³⁹
- 2) Είναι δυνατόν η κατ' επίκληση χρήση του συνδυασμού να επιβραδύνει την αναζήτηση ιατρικής φροντίδας και λήψης συστηματικών κορτικοστεροειδών σε μία ταχέως εγκαθιστάμενη ασθματική κρίση με σοβαρού βαθμού φλεγμονή των κατώτερων αεραγωγών;

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χορήγηση χαμηλής δόσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών είναι η θεραπεία εκλογής για τον έλεγχο ασθματικών συμπτωμάτων ήπιας-μέτριας βαρύτητας σε παιδιά σχολικής ηλικίας.

Επί μη ελέγχου των συμπτωμάτων, η προτιμητέα τακτική είναι η αύξηση της δόσης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών με ή χωρίς την προσθήκη β₂-αγωνιστή μακράς δράσης.

Η χρήση χαμηλής δόσης βουδεσονίδης/φορμοτερόλης σα φάρμακο έλεγχου και η κατ' επίκληση χρήση του συνδυασμού ως ανακουφιστικό μέτρο είναι μια νέα θεραπευτική στρατηγική που μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στα παιδιά σχολικής ηλικίας με επιμέμοντα συμπτώματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: Global Strategy For Asthma Management and Prevention, 2006.
2. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma: British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2005.
3. National Heart Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Update on Selected Topics 2002. NIH Publication No. 02-5075. Bethesda, MD, 2002.
4. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 888-894.
5. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
6. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 Years of Life: Follow-up through Adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1253-1258.
7. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma

- in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1): 1403-1406.
8. Kaditis AG, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 407-420.
 9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention.: National Heart Lung and Blood Institute, 2005.
 10. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD002738.
 11. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340: 197-206.
 12. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD002314.
 13. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000; 320(7246): 1368-1373.
 14. Verberne AA, Frost C, Duiverman EJ, Grol MH, Kerrebijn KF. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. The Dutch Asthma Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 213-219.
 15. Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 221-234.
 16. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 391-398.
 17. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58: 204-210.
 18. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, Nakata J, Takemura H, Nagai A, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1235-1240.
 19. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006; 129: 246-256.
 20. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005; 26: 819-828.
 21. Palmqvist M, Persson G, Lazer L, Rosenborg J, Larsson P, Lotvall J. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *Eur Respir J* 1997; 10: 2484-2489.
 22. Schreurs AJ, Sinninghe Damste HE, de Graaff CS, Greefhorst AP. A dose-response study with formoterol Turbuhaler as maintenance therapy in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1996; 9: 1678-1683.
 23. Lotvall J, Svedmyr N. Salmeterol: an inhaled beta 2-agonist with prolonged duration of action. *Lung* 1993; 171: 249-264.
 24. Rabe KF, Jorres R, Nowak D, Behr N, Magnussen H. Comparison of the effects of salmeterol and formoterol on airway tone and responsiveness over 24 hours in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(6 Pt 1): 1436-1441.
 25. Mann M, Chowdhury B, Sullivan E, Nicklas R, Anthracite R, Meyer RJ. Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol. *Chest* 2003; 124: 70-74.
 26. Bensch G, Berger WE, Blokhin BM, Socolovsky AL, Thomson MH, Till MD, et al. One-year efficacy and safety of inhaled formoterol dry powder in children with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 180-190.

27. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ* 1993; 306(6884): 1034-1037.
28. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-844.
29. Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D, Krofta K, Ankerst J, Johansen B, et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest* 2003; 123: 1480-1487.
30. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 129-136.
31. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 245-251.
32. Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD, Svensson K, Pauwels RA, O'Byrne PM. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Pt 1): 996-1001.
33. Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, Anttila H, Ribeiro BL, Davies PI. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 97-105.
34. Barnes PJ. A single inhaler for asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 95-96.
35. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006; 130: 1733-1743.
36. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006; 28: 182-199.
37. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368(9537): 744-753.
38. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 19: 182-191.
39. Bisgaard H, Szeffler S. Long-acting beta2 agonists and paediatric asthma. *Lancet* 2006; 367(9507): 286-288.

Προτιμότερη η σταθερή δόση του συνδυασμού εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και β_2 -αγωνιστών μακράς δράσης στο άσθμα

Π. Γιάλλουρος

Όλες οι διεθνείς και εθνικές ομοφωνίες υποστηρίζουν εδώ και πολλά χρόνια τη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (ΕισΚο) για τον έλεγχο του χρόνιου επίμονου άσθματος αφού πρώτα γίνει αξιολόγηση της βαρύτητας και συχνότητας των ασθματικών εκδηλώσεων από ειδικό γιατρό.¹ Η θεραπεία με ΕισΚο συνιστάται να συνεχίζεται μακροχρόνια σε σταθερή δόση συντήρησης. Αύξηση της δόσης των ΕισΚο συνιστάται να γίνεται αφού ο θεράπων γιατρός αξιολογήσει ξανά την πορεία του άσθματος και κρίνει ότι είναι βαρύτερη από ότι αρχικά εκτιμήθηκε οπότε προσφέρονται από τις ομοφωνίες σειρά θεραπευτικών επιλογών μία από τις οποίες είναι και η αύξηση της δόσης των ΕισΚο Εάν σε αντίθετη περίπτωση ο ειδικός γιατρός κρίνει ότι το άσθμα έχει τεθεί υπό έλεγχο τότε οι ομοφωνίες συνιστούν με συγκεκριμένο πρωτόκολλο τη μείωση της δόσης των ΕισΚο.

Η ιδέα της κυμαινόμενης δόσης των ΕισΚο στην αντιμετώπιση των ασθματικών υφέσεων και εξάρσεων εμφανίστηκε σε διεθνείς ομοφωνίες τα τελευταία 10 περίπου χρόνια στην προσπάθεια να δοθούν στον ίδιο τον ασθενή και το περιβάλλον του δυνατότητας αυτενέργειας και πρωτοβουλίας στην αντιμετώπιση της μεταβαλλόμενης πορείας του άσθματος. Έτσι για μερικά χρόνια οι ομοφωνίες συνιστούσαν διπλασιασμό της δόσης των ΕισΚο ως πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση των ασθματικών εξάρσεων χωρίς όμως να υπάρχει ισχυρή επιστημονική απόδειξη για την αποτελεσματικότητα αυτού του μέτρου. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τρεις διπλά τυφλές τυχαίοποιημένες μελέτες οι οποίες εξέτασαν την αποτελεσματικότητα του διπλασιασμού της δόσης των ΕισΚο με την εμφάνιση ασθματικών εξάρσεων.

Η μελέτη των FitzGerald et al² διερεύνησε αν ο διπλασιασμός της δόσης συντήρησης του ΕισΚο για 14 μέρες από την αρχή εμφάνισης της ασθματικής έξαρσης μπορεί να προλάβει την επιδείνωση των συμπτωμάτων και την ανάγκη για χρήση κορτικοστεροειδών από το στόμα. Η μελέτη ήταν διπλά τυφλή, διάρκεσε 6 μήνες και περιέλαβε 290 ασθενείς που λάμβαναν δόση συντήρησης <1200 mcg/μέρα μπεκλομεθαζόνης ή ισοδύναμου κορτικοστεροειδούς. Μία ομάδα ασθενών χρησιμοποίησε ισοδύναμη δόση εισπνεόμενης βουδεσονίδης ως συντήρηση και πρόσθετη χορήγηση διπλάσιων εισπνοών με εικονικό φάρμακο κατά την εμφάνιση των ασθματικών εξάρσεων. Η δεύτερη ομάδα ασθενών χρησιμοποίησε ισοδύναμη δόση βουδεσονίδης ως συντήρηση με προσθήκη διπλάσιας δόσης βουδεσονίδης κατά τη διάρκεια των ασθματικών εξάρσεων. Μετά την προσθήκη των επιπλέον εισπνοών, 40% των ασθενών με σταθερή δόση εισπνεόμενης βουδεσονίδης (+ εικονικό φάρμακο) και 41% των ασθενών με διπλασιασμό της δόσης της βουδεσονίδης είχαν αποτυχία της θεραπείας

να ελέγξει αποτελεσματικά τα συμπτώματα. Ειδικότερα, 17% των εξάρσεων με σταθερή δόση και 26% των εξάρσεων με διπλασιασμό της δόσης της βουδεσονίδης (μη στατιστικά σημαντική διαφορά) χρειάστηκαν τη χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα. Επίσης δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών στην ανάγκη χρήσης β2 αγωνιστών και στις νυκτερινές αφυπνίσεις. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο διπλασιασμός της δόσης των ΕισΚο μέσα σε 48 ώρες από την έναρξη της ασθματικής έξαρσης δεν φαίνεται να επηρεάζει την έκβαση ούτε την ανάγκη για περαιτέρω θεραπεία σε σύγκριση με τους ασθενείς που συνέχισαν με σταθερή δόση του ΕισΚο.

Παρόμοια αποτελέσματα παρουσίασαν οι Harrison et al³ οι οποίοι διερεύνησαν κατά πόσο ο διπλασιασμός της δόσης των ΕισΚο όταν χειροτερεύει ο έλεγχος του άσθματος μπορεί να ελαττώσει τον αριθμό των ασθενών που θα χρειασθούν πρεδνιζόνη ή να επηρεάσει τη βαρύτητα και τη διάρκεια της έξαρσης. Σε αυτή τη μελέτη 390 ασθενείς έλαβαν με τυχαίοποιημένο τρόπο τη ίδια ή διπλάσια δόση του συνηθισμένου ΕισΚο για 14 μέρες όταν άρχιζε επιδείνωση του άσθματος τους. Κατά τη διάρκεια των 12 μηνών που διάρκεσε η μελέτη δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ανάγκη λήψης πρεδνιζόνης ($p=0.53$). Μία πιο πρόσφατη μελέτη των Rice-McDonald et al⁴ με διπλά τυφλή τυχαίοποιημένη μεθοδολογία διερεύνησε την αποτελεσματικότητα του διπλασιασμού της δόσης του ΕισΚο (φλουτικαζόνη) σε σύγκριση με τη διατήρηση της ίδιας δόσης ΕισΚο ή με τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης από το στόμα. Η αποτυχία ελέγχου της ασθματικής έξαρσης καθορίστηκε με βάση συμπτώματα και τις τιμές της μέγιστης εκπνευστικής ροής. Έτσι 62% των ασθενών που παρέμειναν στην ίδια δόση φλουτικαζόνης και 58% των ασθενών που διπλασίασαν τη δόση της φλουτικαζόνης παρουσίασαν αποτυχία της θεραπείας ενώ αντίθετα μόνο 26% των ασθενών που πήραν δεξαμεθαζόνη είχαν αρνητικό αποτέλεσμα. Κατά συνέπεια και οι τρεις τυχαίοποιημένες διπλά τυφλές μελέτες απότυχαν να δείξουν κλινικό όφελος από το διπλασιασμό της δόσης των ΕισΚο για την αντιμετώπιση των ασθματικών εξάρσεων.

ΟΙ ΜΕΛΕΤΕΣ

Συνδυασμός εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και β₂-αγωνιστών μακράς δράσης στην αντιμετώπιση των ασθματικών εξάρσεων

Αρκετές μελέτες διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της άμεσης αύξησης της δόσης του συνδυασμού ΕισΚο και ΜΔβ2Α (μακράς δράσης β₂-αγωνιστών) σε επιδεινούμενο άσθμα σε σύγκριση με τη χρήση σταθερά ψηλότερης δόσης συντήρησης του συνδυασμού ΕισΚο/ΜΔβ2Α. Όλες οι σχετικές μελέτες αφορούσαν τον συνδυασμό βουδεσονίδης/φορμοτερόλης. Στις μελέτες αυτές οι μισοί ασθενείς λάμβαναν κυμαινόμενη δόση (1 έως 4 εισπνοές δύο φορές τη μέρα) του συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης ανάλογα με τα συμπτώματα και τον έλεγχο του άσθματος. Οι άλλοι μισοί ασθενείς λάμβαναν σταθερή δόση συντήρησης του συνδυασμού (2 εισπνοές δύο φορές τη μέρα). Το μειονέκτημα των μελετών αυτών ήταν ότι δεν ήταν τυφλές αλλά ανοιχτής σήμανσης. Στη μελέτη των Canonica et al⁵ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στον αριθμό των ασθματικών εξάρσεων και στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας ανάμεσα στους ασθενείς που λάμβαναν κυμαινόμενη δόση του συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης και αυτούς που λάμβαναν σταθερή δόση συντήρησης του συνδυασμού. Όμως οι ασθενείς με κυμαινόμενη δόση χρειάστηκαν σημαντικά λιγότερες δόσεις των δύο φαρμάκων ($p<0.0001$) σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν σταθερή δόση συντήρησης.

Παρόμοια ευρήματα ανέδειξε και η μελέτη των Ind et al⁶ που δεν διαπίστωσε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες στα ποσοστά αποτυχίας της θεραπείας να ελέγξει τις εξάρσεις. Στη μελέτη των Leuppi et al⁷ πάλιν δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην αποτυχία της θεραπείας και στη βαρύτητα των συμπτωμάτων ανάμεσα στις δύο ομάδες. Στη μελέτη των Buhl et al⁸ συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της κυμαινόμενης δόσης με αυτή της σταθερής δόσης στον έλεγχο του άσθματος και ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι δύο θεραπευτικές επιλογές δεν διέφεραν σημαντικά και σε τούτη τη μελέτη που έδειξε όμως και αυτή ότι οι ασθενείς που λάμβαναν κυμαινόμενη δόση χρησιμοποίησαν λιγότερες συνολικά εισπνοές από τους ασθενείς που λάμβαναν σταθερό αριθμό δόσεων.

Η παλαιότερη μελέτη των Stallberg et al⁹ σε αντίθεση με τις άλλες μελέτες έδειξε μικρότερο ποσοστό εξάρσεων στους ασθενείς με κυμαινόμενη δόση σε σύγκριση με τους ασθενείς που έπαιρναν σταθερή δόση ενώ ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση της πρώτης έξαρσης ήταν μεγαλύτερος στους ασθενείς με κυμαινόμενη δόση. Η μελέτη των Fitzgerald et al¹⁰ επίσης έδειξε ότι η κυμαινόμενη δόση είχε λιγότερες ασθματικές εξάρσεις από την παραδοσιακή σταθερή δόση. Με την κυμαινόμενη δόση η σχετική ελάττωση των εξάρσεων ήταν 55% ($p=0,002$) και ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση της πρώτης έξαρσης ήταν μεγαλύτερος ($p=0,001$) με 47% ελάττωση του μέσου αριθμού σοβαρών εξάρσεων ($p=0,02$). Σε αυτή τη μελέτη η χρήση των κορτικοστεροειδών από το στόμα ήταν επίσης μεγαλύτερη στους ασθενείς με σταθερή δόση. Συμπερασματικά, οι δύο από τις έξι μελέτες έδειξαν ότι η χρήση κυμαινόμενης δόσης του συνδυασμού ΕισΚο/ΜΔβ2Α οδήγησε σε σημαντική μείωση των επεισοδίων που εξελίχθηκαν σε εξάρσεις σε σύγκριση με τη χρήση σταθερής δόσης του συνδυασμού. Αντίθετα, οι τέσσερις από τις μελέτες δεν έδειξαν διαφορά στην έκβαση των ασθματικών εξάρσεων ανάμεσα στις δύο θεραπευτικές τακτικές. Οι μελέτες αυτές παρουσιάζουν σημαντικά προβλήματα στην αξιολόγηση τους διότι είναι ανοικτής σήμανσης (όχι τυφλές) ενώ η περιληψη της χρήσης κορτικοστεροειδών από το στόμα ως διαγνωστικού κριτηρίου για τις σοβαρές ασθματικές εξάρσεις δημιουργεί ερμηνευτική σύγχυση. Συγκεκριμένα, αν ένας ασθενής παρουσιάζει επιδεινούμενο άσθμα και ο γιατρός γνωρίζει ότι σε αυτόν μπορεί να χρησιμοποιήσει μέχρι τετραπλασιασμό της δόσης του συνδυασμού ΕισΚο/ΜΔβ2Α είναι λιγότερο πιθανό να συνταγογραφήσει άμεσα κορτικοστεροειδή από το στόμα όπως θα έκανε αν γνώριζε ότι δεν μπορεί να τροποποιηθεί η θεραπεία συντήρησης. Επειδή η πλειοψηφία των ασθματικών εξάρσεων βελτιώνονται αυτόματα με την πάροδο του χρόνου κάθε συστηματική καθυστέρηση στη συνταγογράφηση κορτικοστεροειδών από το στόμα μειώνει τη πιθανότητα χρήσης τους ευνοώντας έτσι το σχήμα κυμαινόμενης δόσης. Βέβαια οι μελέτες αυτές έδειξαν τουλάχιστον ισοδύναμα αποτελέσματα στον έλεγχο των εξάρσεων με χρήση μικρότερου αριθμού εισπνοών με τη κυμαινόμενη δόση παρά με τη σταθερή δόση συντήρησης.

Χρήση βουδεσονίδης/φορμοτερόλης για συντήρηση και ανακούφιση

Μία άλλη ομάδα εργασιών αξιολόγησαν τη χρήση του συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης για συντήρηση και ανακουφιστική θεραπεία η οποία αποκλήθηκε και Single-Inhaler Therapy. Η τακτική αυτή αναφέρεται σε ασθενείς που

λαμβάνουν ήδη τον συνδυασμό και παρουσιάζουν επιδεινούμενο άσθμα. Η μεγάλη τυφλή διπλή μελέτη των O' Byrne et al¹¹ σύγκρινε τρία διαφορετικά σχήματα συντήρησης και συγκεκριμένα: μέτρια δόση βουδεσονίδης με χρήση τερβουταλίνης κατ' επίκληση για τα συμπτώματα, μικρή δόση του συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης με τερβουταλίνη κατ' επίκληση και μικρή δόση του συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης με χρήση

επίσης βουδεσονίδης/φορμοτερόλης κατ' επίκληση. Δείκτες έκβασης ήταν η εμφάνιση σοβαρών ασθματικών εξάρσεων που καθορίστηκαν ως χρήση υπηρεσιών υγεία, λήψη κορτικοστεροειδών από το στόμα ή και πτώση της μέγιστης εκπνευστικής ροής <70% σε δύο διαδοχικές ημέρες. Η μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν το συνδυασμό βουδεσονίδης/φορμοτερόλης ως συντήρηση και ανακουφιστική θεραπεία είχαν μικρότερο αριθμό εξάρσεων και μακρύτερο χρόνο μέχρι την εμφάνιση της πρώτης έξαρσης. Τα συμπτώματα, η χρήση των ανακουφιστικών δόσεων και η μέγιστη εκπνευστική ροή ήταν καλύτερα σε αυτή την ομάδα σε σύγκριση με την ίδια δόση του συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης ως συντήρησης ή τη μεγαλύτερη δόση συντήρησης με βουδεσονίδη. Παρόμοια ευρήματα έδειξε και η παλαιότερη μελέτη των Scicchitano et al.¹²

Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η χρήση του συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης είχε καλύτερα αποτελέσματα από τη χρήση ψηλότερων δόσεων βουδεσονίδης για συντήρηση το οποίο βέβαια είναι γνωστό από προηγούμενες μελέτες. Το ενδιαφέρον βρίσκεται στο ερώτημα στο κατά πόσον οι διαφορές που παρατηρήθηκαν ανάμεσα στις άλλες δύο ομάδες οφείλονται στην κατ' επίκληση χρήση της βουδεσονίδης ή της φορμοτερόλης ή και των δύο.

Αυξημένη δόση του συνδυασμού σαλμετερόλης/φλουטיκαζόνης στις ασθματικές εξάρσεις

Δεν υπάρχουν μελέτες που διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια της αύξησης της δόσης του συνδυασμού σαλμετερόλης/φλουτικαζόνης στην αντιμετώπιση των ασθματικών εξάρσεων. Μία διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη των Adolffson LE et al¹³ εξέτασε την ασφάλεια του διπλασιασμού της δόσης του συνδυασμού σαλμετερόλης/φλουτικαζόνης για περίοδο 2 εβδομάδων σε ενήλικες με σταθερό άσθμα. Αυτή η μελέτη δεν έδειξε διαφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες ανάμεσα στις δύο ομάδες συμπεριλαμβανομένων καταγραφών του καρδιακού ρυθμού με Holter και της γλυκόζης και του καλίου του ορού.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι μελέτες αυτές δημιουργούν σοβαρές συζητήσεις και διαφωνίες στην τακτική αντιμετώπισης των ασθματικών εξάρσεων. Η παρατηρηθείσα μείωση του αριθμού των ασθματικών εξάρσεων και η αύξηση του χρόνου για την εμφάνιση της πρώτης έξαρσης με τη χρήση συνδυασμού βουδεσονίδης/φορμοτερόλης ως θεραπείας συντήρησης και ανακούφισης μπορεί να οφείλεται σε καλύτερο έλεγχο του άσθματος και πρόληψη των εξάρσεων ή στην έγκαιρη καταπίεση των συμπτωμάτων στα πρώτα στάδια της ασθματικής έξαρσης. Αυτή η απάντηση δεν έχει δοθεί από τις μέχρι σήμερα δημοσιευμένες μελέτες. Δεν είναι γνωστό πως επιδρά αυτή η θεραπευτική τακτική στην παθογένεια των ασθματικών εξάρσεων. Είναι γνωστό ότι η φλεγμονή των αεραγωγών και η βρογχική υπεραπαντητικότητα επιδεινώνονται μετά την ασθματική έξαρση για διάστημα αρκετών εβδομάδων έως λίγων μηνών και σίγουρα περισσότερο από το διάστημα των 1-2 εβδομάδων που διαρκούν τα ασθματικά συμπτώματα.

Σημαντικές ανησυχίες δημιουργούνται για τον πιθανό τρόπο εφαρμογής μιας ενδεχόμενης αλλαγής των οδηγιών για τη χρήση του συνδυασμού ΕισΚο/ΜΔβ2Α στα σχήματα συντήρησης και αντιμετώπισης των εξάρσεων. Είναι γνωστό ότι η συνεργασία των ασθενών στη λήψη των θεραπευτικών σχημάτων τόσο σε ότι αφορά στον αριθμό των δόσεων όσο

και στη χρονική διάρκεια είναι πολύ φτωχότερη στην κλινική πραγματικότητα σε σύγκριση με ελεγμένες κλινικές μελέτες όπου οι ασθενείς εκπαιδεύονται και παρακολουθούνται στενά. Στις συνθήκες λοιπόν της κλινικής πραγματικότητας είναι δυνατόν η ανάθεση στον ασθενή να ανιχνεύσει τα πρώιμα σημεία επερχόμενης ασθματικής έξαρσης και ανάλογα να τροποποιήσει μόνος του τη χρήση του συνδυασμού ΕισΚο/ΜΔβ2Α για 1-2 εβδομάδες δυνατόν να εγκυμονεί σοβαρούς κινδύνους. Η εξάρτηση της προληπτικής θεραπείας από την καταστολή των συμπτωμάτων δημιουργεί συνθήκες ανάλογες της υπερεξάρτησης από τη βρογχοδιασταλτική θεραπεία η οποία έχει καταδικαστεί από όλες τις μέχρι σήμερα ομοφωνίες. Η ανησυχία γίνεται ακόμη μεγαλύτερη από το αναμφισβήτητο βιβλιογραφικό δεδομένο ότι μεγάλο ποσοστό των ασθενών με θανατηφόρες ή παρολίγον θανατηφόρες ασθματικές κρίσεις έχουν κακή ή διαταραγμένη αντίληψη της βρογχικής απόφραξης και της υποξίας. Η ανάθεση της ρύθμισης της δόσης του συνδυασμού ΕισΚο/ΜΔβ2Α σε τέτοιους ασθενείς, η ιδιομορφία των οποίων στην κλινική πράξη δεν είναι εύκολο να διακριθεί, μπορεί να έχει ολέθρια αποτελέσματα.

Για αυτούς τους λόγους είναι προτιμότερη η χρήση του συνδυασμού ΕισΚο/ΜΔβ2Α σε σταθερή δόση συντήρησης σε επίπεδα ικανοποιητικά που μπορούν να ελέγξουν αν είναι δυνατόν τη μεγάλη πλειοψηφία των ασθματικών συμπτωμάτων και εξάρσεων σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των διεθνών ομοφωνιών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Global Initiative for Asthma (GINA). <http://www.ginasthma.com>.
2. FitzGerald JM, Becker A, Sears MR, Mink S, Chung K, Lee J; Canadian Asthma Exacerbation Study Group. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004; 59: 550–556.
3. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 271–275.
4. Rice-McDonald G, Bowler S, Staines G, Mitchell C. Doubling daily inhaled corticosteroid dose is ineffective in mild to moderately severe attacks of asthma in adults. *Intern Med J* 2005; 35: 693–698.
5. Canonica GW, Castellani P, Cazzola M, Fabbri LM, Fogliani V, Mangrella M, et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol in a single inhaler provides effective asthma symptom control at a lower dose than fixed maintenance dosing. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 239–247.
6. Ind PW, Haughney J, Price D, Rosen JP, Kennelly J. et al. Adjustable and fixed dosing with budesonide/formoterol via a single inhaler in asthma patients: the ASSURE study. *Respir Med* 2004; 98: 464–475.
7. Leuppi JD, Salzberg M, Meyer L, Bucher SE, Nief M, Brutsche MH, et al. An individualized, adjustable maintenance regimen of budesonide/formoterol provides effective asthma symptom control at a lower overall dose than fixed dosing. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 302–309.
8. Buhl R, Kardos P, Richter K, Meyer-Sabellek W, Bruggerjurgens B, Willich SN, et al. The effect of adjustable dosing with budesonide/formoterol on health-related quality of life and asthma control compared with fixed dosing. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1209–1220.
9. Stallberg B, Olsson P, Jorgensen LA, Lindarck N, Ekstrom T. et al. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 656–661.
10. FitzGerald JM, Sears MR, Boulet LP, Becker AB, McIvor AR, Ernst P, et al. Adjustable maintenance

dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: a five-month multicentre Canadian study. *Can Respir J* 2003; 10: 427–434.

11. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 129–136.
12. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1403–1418.
13. Adolfsson LE, Lundgren M, Tilling B, Jern S, Tyren Ch, Godwood A, et al. Short-term safety and tolerability of double-dose salmeterol/fluticasone propionate in adult asthmatic patients. *Clin Drug Invest* 2005; 25: 231–241.

Early pulmonary changes in Cystic Fibrosis

M. Gappa

Cystic Fibrosis (CF) is the most common often lethal inherited disease in the Caucasian population with progressive pulmonary disease accounting for most disease-related morbidity and mortality. While the prognosis with respect to life expectancy has improved dramatically, respiratory failure remains the major cause of death. Inflammation and infection probably starts early in life before clinical signs of lung disease become apparent. Because the persistent inflammation leads to structural lung damage and ultimately respiratory failure and death, current challenges with regard to CF include the identification of treatment strategies that will reduce this inflammatory response and halt progression of disease before irreversible changes have occurred. In older patients with CF, measurement of lung function plays a central role in assessing extent and progression of disease and the response to therapeutic interventions. However, the usefulness of conventional lung function techniques for assessing changes occurring early in the course of the disease has long been questioned.¹ Although quite a few studies have assessed lung function during the first years of life suggesting that airways dysfunction and increased airway reactivity are present early in the course of the disease, the picture remained somewhat blurred. More recently, the raised volume rapid thoracic compression technique in infants and very young children, and the multiple breath washout technique have been applied in paediatric subjects with CF providing new insight into the pathophysiology of early CF lung disease. Paralleling the search for better methods to assess functional changes, there is an ongoing debate about the usefulness of imaging to assess structural changes which may not be detected using conventional lung function testing.

LUNG FUNCTION

Pulmonary changes in CF start in the small peripheral airways of the lung and progress to involving larger airways, development of bronchiectasis and destruction of lung tissue. These changes are rarely homogeneous and their extent may vary extensively in different lung regions.²

Spirometry is the standard clinical tool to assess lung function in children from approximately six years of age: The most widely reported parameter is FEV₁ not only for routine clinical assessment but also as a surrogate outcome parameter in many clinical studies. Currently, FEV₁ is the only FDA approved outcome parameter for Cystic Fibrosis trials.

More recently, spirometry has been applied successfully to preschool children and recommendations to standardize spirometry in this age group have been proposed. In

infants, the raised volume rapid thoracic compression technique (RVRTC) has been developed which involves inflating the subject's lung to near total lung capacity and performing a forced expiration from this raised lung volume down to residual volume by inflating a jacket wrapped around the subjects chest and abdomen.³

Studies utilizing the RVRTC have demonstrated that airway function was significantly reduced in infants and young children with CF, even in those without clinically recognised previous lower respiratory illness.⁴ It has been demonstrated that the RVRTC is more sensitive to detect these changes than the tidal rapid thoraco-abdominal compression technique (RTC) as more infants showed reduced FEV_{0.5} measured with the RVRTC than V_{maxFRC} measured with the RTC.⁵ In a follow-up study, these abnormalities persisted suggesting that early life changes may have long-term consequences for the disease.⁶

While these studies suggest that measurement of forced expiratory manoeuvres during the first years of life may have a role in detecting early pulmonary changes, available data on spirometry in preschool children and during school age are less convincing. Although spirometric indices have been shown to be reduced in groups of children with CF, there is a large inter-subject variability and a wide overlap with healthy control children. Only the minority of children with CF had forced expiratory flows and volumes outside the normal reference range, making this test unreliable for individual assessment of pulmonary changes.^{7,8} Similarly, a study in school-aged children with CF found low sensitivity of both, FEV₁ and MEF₂₅ for detecting pulmonary changes in patients with CF compared to a healthy control group.⁹ Although there was a clear tendency for spirometry to worsen with age, available data suggest that spirometry is too insensitive to be used as marker for early pulmonary changes.

It should be remembered that forced expiratory manoeuvres only describe the function of the conducting airways. Depending on the age and size of the child, the function of airways beyond generations 7–10 are unlikely to be reflected in these measurements.¹⁰ Furthermore, although preliminary data suggest that forced expiratory flows and volumes obtained using the RVRTC technique tie in with conventional spirometric results in young preschool children, it also remains true that measurements in infants are never directly comparable to those in older children because of the dynamic elevation of the end-expiratory level during the first year of life. When measuring forced expiratory volumes such as FEV_{0.5}, which is feasible across all age groups, changes in measurement conditions should be considered. During the preschool years, FEV_{0.5} may reflect the central airways more than when the same parameter is measured during infancy, due to the reduced rate of lung emptying with growth. Factors determining forced expiratory volumes are complex, and it is unlikely that FEV_{0.5} measured during infancy and early childhood will provide similar information to that obtained when measuring FEV₁ in older subjects. Furthermore, even interpretation of repeat measurement of FEV_{0.5} within a subject is difficult because it is unlikely to provide information about the same airway generations with ongoing growth.¹¹

Perhaps the most promising technique that has been increasingly applied to assess pulmonary changes in CF is the inert gas multiple breath washout technique (MBW). Multiple breath washout has traditionally been performed as a nitrogen washout procedure¹² and has more recently been re-introduced as an inert gas multiple breath washout technique. With the MBW, it is not only feasible to assess functional residual capacity as a measure of lung volume, but also to calculate indices of ventilation inhomogeneity (VI) which are thought to primarily reflect changes in the small peripheral airways of the lung. The most

commonly reported parameter of VI is the lung clearance index (LCI) which is calculated as the number of lung volume turnovers to lower the initial tracer gas concentration to 2.5% (LCI = cumulated expired volume CEV/FRC). Studies both, in school-aged children⁹ and preschool children⁷ have demonstrated that the LCI is more sensitive in detecting pulmonary changes than conventional spirometry. In infants and very young children, however, a combination of forced expiratory manoeuvres as well as multiple breath washout may prove to be best for detecting initial pathology.³

Parameters of ventilation inhomogeneity, such as the LCI, have the advantage of being relatively constant throughout life,¹³ thereby negating the need for age- or height-dependent reference equations, at least beyond the first 6–12 months of life. There is also recent evidence that parameters of ventilation inhomogeneity reflect progression of disease more sensitively than conventional tests such as spirometry.¹²

In most studies, inert gas MBW has been performed using a mass spectrometer. However, mass spectrometry is expensive, requires considerable technical skills and there is no prospect that appropriate hardware and software will become available to extend its use beyond a few specialized centres. Alternatively, an ultrasonic flowmeter may be used for measuring molar mass as reflection of the tracer gas concentration. A prototype-device has been validated directly against mass spectrometry.¹⁴ Preliminary analysis suggests that results are directly comparable to those published using mass spectrometry, potentially allowing wide-spread application of MBW in the near future.

IMAGING

Traditionally, severity of Cystic Fibrosis lung disease is assessed using a combination of pulmonary function testing, clinical scoring systems and chest radiography. Conventional chest radiographs are considered unreliable for diagnosing early structural changes such as bronchiectasis. The limitations of conventional lung function tests for detecting peripheral and localized disease have been discussed above and there are a number of reports which have demonstrated that significant structural abnormalities may be present on high-resolution computed tomography (HRCT) despite normal spirometric indices. It has been shown that without longitudinal changes in pulmonary function, structural damage as evident from HRCT images may progress.¹⁵ Clinically asymptomatic infants with CF may already show increased airway wall thickness and increased airway lumen diameter.^{16,17} A longitudinal study in children and adults showed that the peripheral bronchiectasis score calculated from HRCT images deteriorates faster and more frequently than spirometry, which indicates that lung function tests and HRCT measure different aspects of CF lung disease.¹⁸ While the advantage of HRCT over spirometry has been shown, there are no published data yet assessing the sensitivity of HRCT in relation to newer and more sensitive tests of lung function such as MBW.

The realisation that better outcome parameters are required for monitoring early lung disease and assessing the effect of new treatment regimens has led to intense research on the potential value of HRCT in assessing CF lung disease. Most current studies have been performed on a cross-sectional basis. There is limited evidence that HRCT can be used to monitor treatment effects.^{19,20} However, there is an ongoing debate about whether HRCT should be included into routine assessment of CF lung disease.^{21,22} The issue of increasing the cancer risk particularly in young children because of their increased sensitivity to radia-

tion effects should not be undervalued.²³ An important argument in these discussions is that a novel test, to be valuable in routine use, should not only confirm or correlate with other existing tests but provide new information that eventually results in a change of management. The clinical benefit of performing HRCT in addition to functional tests has not been demonstrated yet. However, there is some evidence that HRCT may have a role in clinical trials as the number of patients that would need to be included to demonstrate a treatment effect could be reduced. Standardization of the procedure to reduce the radiation exposure and improve comparability between centers are underway.

It therefore appears likely, that both, assessment of function using techniques beyond spirometry, and assessment of structure using well defined imaging techniques will have a role in assessing early pulmonary changes in patients with cystic fibrosis.

REFERENCES

1. Gappa M, Ranganathan SC, Stocks J. Lung function testing in infants with cystic fibrosis: lessons from the past and future directions. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 228-245.
2. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 918-951.
3. Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, Hulskamp G, Bush A, Carr SB, et al. Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests. *Thorax* 2007; 62: 341-347.
4. Ranganathan SC, Dezateux C, Bush A, Carr SB, Castle RA, Madge S, et al. Airway function in infants newly diagnosed with cystic fibrosis. *Lancet* 2001; 358(9297): 1964-1965.
5. Ranganathan SC, Bush A, Dezateux C, Carr SB, Hoo AF, Lum S, et al. Relative ability of full and partial forced expiratory maneuvers to identify diminished airway function in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1350-1357.
6. Ranganathan SC, Stocks J, Dezateux C, Bush A, Wade A, Carr S, et al. The evolution of airway function in early childhood following clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 928-933.
7. Aurora P, Gustafsson P, Bush A, Lindblad A, Oliver C, Wallis CE, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2004; 59: 1068-1073.
8. Marostica PJ, Weist AD, Eigen H, Angelicchio C, Christoph K, Savage J, et al. Spirometry in 3- to 6-year-old children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 67-71.
9. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2003; 22: 972-979.
10. Macklem PT. The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 2): S181-183.
11. Gappa M, Stocks J, Frey U. Assessing lung growth and function in infants and young children. *Eur Respir Monograph* 2006; 37: 22-40.
12. Kraemer R, Blum A, Schibler A, Ammann RA, Gallati S. Ventilation inhomogeneities in relation to standard lung function in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 371-378.
13. Aurora P, Kozłowska W, Stocks J. Gas mixing efficiency from birth to adulthood measured by multiple-breath washout. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 148: 125-139.
14. Fuchs SI, Buess C, Lum S, Kozłowska W, Stocks J, Gappa M. Multiple breath washout with a side-stream ultrasonic flow sensor and mass spectrometry: a comparative study. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 1218-1225.
15. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Pare PD, et al. Progressive damage on high

- resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004; 23: 93-97.
16. Long FR, Williams RS, Castile RG. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2004; 144: 154-161.
 17. Brody AS. Early morphologic changes in the lungs of asymptomatic infants and young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2004; 144: 145-146.
 18. de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WC, de Jongste JC, Brink M, et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 61: 80-85.
 19. Nasr SZ, Gordon D, Sakmar E, Yu X, Christodoulou E, Eckhardt BP, et al. High resolution computerized tomography of the chest and pulmonary function testing in evaluating the effect of tobramycin solution for inhalation in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 1129-1137.
 20. Davis SD, Fordham LA, Brody AS, Noah TL, Retsch-Bogart GZ, Qaqish BF, et al. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 943-950.
 21. Tiddens HA. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 202-208.
 22. Cooper P, MacLean J. High-resolution computed tomography (HRCT) should not be considered as a routine assessment method in cystic fibrosis lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 197-201.
 23. de Jong PA, Mayo JR, Golmohammadi K, Nakano Y, Lequin MH, Tiddens HA, et al. Estimation of cancer mortality associated with repetitive computed tomography scanning. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 199-203.

Complicated pneumonia in childhood

A. Pedini, D. de Benedictis, F. Maria de Benedictis

The majority of children with community acquired pneumonia, treated at home or in the hospital according with the severity of the disease, completely resolve with medical treatment. However, in some children pneumonia does not follow the expected clinical pattern for recovery. In such cases, it is imperative to question if there is a complication, or an underlying illness which is making resolution slow (eg. cystic fibrosis, immunodeficiency), or local lung pathology not being dealt with (eg. foreign body). In the last few years, several epidemiological studies revealed a diffuse increase of complicated pneumonia all around the world. In this article, the main complications which follow a pulmonary infection will be treated.

EMPYEMA

Pleural empyema (pŷon, pus) is a collection of pus within the pleural space. The majority of empyema in childhood follow acute bacterial pneumonia and consequently is usually unilateral.

A dramatic increase in the incidence of empyema in children has been recently described.¹⁻⁴ The cause of this recrudescence is unknown, but the delay of treatment, the inadequate choice of antibiotics and the virulence of the pathogens are suspected to play a major role.³

Empyema should be suspected clinically in a child with pneumonia who fails to improve and has persistent fever. On examination, usually there is decreased movement of the chest, dull percussion, and decreased or absent breath sound.

Streptococcus pneumoniae is the most frequent pathogen isolated,³⁻¹¹ especially serotype 1 which is not contained in the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine.^{6,7,9,10} *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* and *Mycoplasma pneumoniae* may also be involved. After the introduction of pneumococcal vaccine, cases due to *S. aureus* are increasing, especially meticillin-resistant strains.⁵ Unfortunately, pleural fluid cultures often prove negative, since the patients are managed initially with antibiotics by their primary care physicians.

Regardless of the etiology, empyema has three stages of development: *exudative*, *fibro-purulent* and *organized*.⁷ Chest radiography is useful to confirm the presence of pleural fluid and to exclude other diseases,¹² but there are some controversies about the imaging method that may help better define the characteristics of pleural effusion. Ultrasound (US) may reveal the presence of fibrin, septations, loculations, thickened pleura and the consist-

ency and mobility of the underlying lung.¹³ It is cheap and easy to perform, can be carried out at bedside, and avoids radiation and the need for anaesthesia. It also allows guided diagnostic aspiration and may be useful for adequate follow up.¹⁴ Computed tomography (CT) scan does not allow to differentiate pleural effusion versus empyema, but is an accurate method for detecting loculations and excluding lung abscess.¹⁵ The major limitations are the high dose of radiation, the access to it, and the cost. Magnetic resonance imaging (MRI) does not add anything to CT scan for diagnostic resolution of the lung.

Blood culture is recommended in all cases of pneumonia,^{4,8} and may allow bacterial isolation. The cytologic, microbiologic and cultural assay of pleural fluid is always necessary, pathogen identification rate ranging from 8 to 76%.^{6,16} More recent techniques of antigen detection with polymerase chain reaction have increased the diagnostic yield further.^{9,17,18}

The primary objective for treatment of empyema is the evacuation of pleural content, thus avoiding complications and allowing the lung to fully re-expand. Treatment options include antibiotics alone or in combination with thoracentesis, tube thoracostomy, intrapleural fibrinolytics, video-assisted thoracic surgery (VATS), minithoracotomy and formal open thoracotomy with decortication.

Antibiotic treatment is fundamental for the control of pleural infection. The microbiology of childhood empyema indicates appropriate antibiotic selection, but empiric therapy is usually adopted since the majority of patients do not have any positive culture results. Generally, intravenous broad spectrum and high-dose amoxicillin with clavulanic acid or III generation cephalosporin (cefotaxime, ceftriaxone, cefuroxime) are recommended. These antibiotics have good penetration into the pleural space and attain manifold higher concentration in pleural fluid than the minimum inhibitory concentration needed. Penicillin resistant strains of *S. pneumoniae* and *S. aureus* should be treated with vancomycin or teicoplanin, while anaerobic bacteria should be treated with metronidazole.¹⁹

Poor clinical progress during treatment with antibiotics, clinical feature toxicity, the presence of a large effusion or progressive fluid accumulation, and the appearance of turbid/cloudy or frankly purulent fluid, represent important indications for chest tube drainage. Early chest tube placement in children with advanced empyema, combined with high-dose intravenous antibiotics, often results in rapid fever resolution and good long-term outcome.²⁰ Therapeutic failure occur from 18 to 60% of children, mainly because of catheter occlusion by fibrinous debris, loculation or early pleural peels.²¹ In order to avoid surgical intervention, intrapleural use of fibrinolytics has been recently proposed as therapeutic alternative.²²⁻²⁴ The available fibrinolytic agents are streptokinase, urokinase (UK) and tissue plasminogen activator. There is no evidence of the superiority of one of these agents,²⁵ but UK is the most frequently used in children. The optimal dosage, timing and method of intrapleural administration of UK still remain to be defined. Ideally, UK therapy should be started as soon as it becomes evident that a conservative approach does not bring about adequate clinical improvement.

Surgical approach to parapneumonic empyema in children has been traditionally used to resolve the advanced stages of empyema, especially after failure of medical management. Recently, the surgical intervention has been proposed with success as early therapy. In particular *primary* VATS has been associated with significantly decrease number of procedures, duration of chest tube drainage and length of hospital stay.²⁶ When VATS was compared to UK for treatment of childhood empyema, no difference in outcome was

observed but fibrinolytic treatment was more economic and should be preferred as first line approach.²⁷ It is likely that with improved training VATS will gain increasing consensus, but properly controlled studies are still necessary. In the absence of good clinical evidence, the treatment a child with empyema receives continues to depend on personal experience and local tradition.

The long-term prognosis of empyema is usually good. The presence of pleural opacity at the time of discharge should not be considered a problem, since it usually resolve.

NECROTIZING PNEUMONIA

In the last few years, increasing cases of necrotizing pneumonia (NP) in previously healthy children have been reported with special emphasis to laboratory,²⁸ pathology,²⁹ radiology,³⁰ and clinical aspects.^{31,32} Failure to identify the causative organism in pneumonia, prolonged oral treatment with inadequate antibiotics and aggressive bacteria strains with antibiotic resistance are believed to be responsible for this phenomenon. These findings emphasize both the risk of using broad spectrum antibiotics in community-acquired respiratory infections and the need to put every effort in identifying the causing pathogen in such diseases.

S. pneumoniae is the most frequent organism involved in NP, but recent reports have pointed out the emerging role of *Mycoplasma pneumoniae*³³ and Pantone-Valentine leukocidin (PLV)-positive *S. aureus*.³⁴

The pathogenetic mechanism of NP is still unknown, but is probably related to thrombotic occlusion of alveolar capillaries associated with adjacent inflammation, which results in ischemia and eventually necrosis of the lung.³⁰ Lung consolidation and pleural effusion are characteristic of the initial stage. When lung necrosis intervenes, it rapidly progress to parenchymal destruction and development of intraparenchymal bullae over a period of few days, even in presence of appropriate antibiotic therapy. At such stage, the process may further extend to the pleura space and create a brochopleural fistula.

In the initial phase of the process, cavitory necrosis may not be appreciable on chest radiograph. CT scan can easily reveal necrotic changes of lung parenchyma early,³⁵⁻³⁷ and therefore it is highly recommended for diagnostic definition when a complication of pneumonia is suspected. Although CT scan is superior to other imaging methods for the evaluation of changes in lung parenchyma, US may be useful for the follow-up study of lung lesions, at lesser cost and without sedation or radiation exposure.

There is no general agreement on the optimal management for NP, medical treatment and radical surgery being the choices at the two extremes. High-dose antibiotics remain the cornerstone for treatment and many patients may benefit from such therapy alone. Identifying the responsible pathogen remains an important tool and can help in guiding correct antimicrobial therapy. Patients who do not improve despite antibiotics or are in an advanced stage of the disease should be evaluated by a multidisciplinary team, and lung lesions monitored by serial US, chest radiographs or even CT scan. Surgical intervention should be limited to complications within the pleural space. If this strategy fails and more severe local complications occur, a more aggressive surgical approach should be considered.³⁸ Unfortunately, studies comparing the effect of different interventions on the evolution of NP are lacking. It should be also emphasized that the decision to proceed to lung resection in childhood is highly debatable because it may compromise the future pulmonary function.³⁹

LUNG ABSCESS

A lung abscess is a circumscribed, thick walled cavity in the lung which contains purulent material resulting from suppuration and necrosis of the involved lung parenchyma. The abscess may be primary or secondary, according to the development in an healthy child or "at risk" child (e.g., immunocompromised, predisposition to aspiration, etc.). When a lung abscess is documented, a congenital malformation (ie, cystic adenomatoid malformation, intralobar pulmonary sequestration) should be excluded. In endemic areas, infected hydatid cysts should also be consider. The abscess may locate everywhere in the lung, but generally is localised at right side as consequence of conformation of the homolateral bronchus.⁴⁰

Abscess can be caused by any organism across the microbiological spectrum. The most common pathogen is *S. aureus*, but other bacteria include *Streptococcus viridans*, Group A *Streptococcus* and rarely *S. pneumoniae* and *H. influenzae*. In the secondary forms, especially when there is a history of aspiration, the flora may be mixed and *Pseudomonas aeruginosa* or *anaerobic bacteria* may be found.⁴¹

The initial event in the development of a lung abscess is parenchymal infection. The inflammatory cells migrate to the infected area and leads to tissue destruction. The infection extends until the abscess is walled off by fibrous and granulation tissue, or drainages into the bronchus or pleura space. In case of invasion into the bronchus, a disseminate lung disease may occurs. In a second time, bronchial collateral vessels form a dense vascular plexus around the cavity helping the resolution and repair.

Lung abscess secondary to pneumonia usually presents with persisting fever, tachypnoea and cough with sputum production. Occasionally, children can complain pleuritic chest pain.

The diagnosis is suspected by one or more spherical areas of homogenous density, with or without air fluid levels, on chest X-ray. When the radiological imaging is not definitive, a CT scan should be performed.³² The diameter of abscess cavity and the volume may be estimate directly from the imaging.⁴⁰⁻⁴²

Antibiotic therapy is the basis of treatment. Broad spectrum antibiotics including *S. aureus* should be initially prescribed. Anaerobic bacteria should be considered when aspiration is suspected. If improvement does not occur after 10-14 days of intravenous therapy, direct aspiration or percutaneous drainage under US or CT guidance is appropriate. Lobectomy should be reserved for the very few patients who are unresponsive to medical treatment.^{39,40,42} A slowly resolution and an excellent outcome are expected in patient with primary lung abscess. Subsequent pulmonary function in children with primary lung abscess is normal.⁴³

PNEUMATOCELES

Pneumatoceles are multiple, small, thin-walled, cystic air-filled cavities. The first event in the pathogenesis of pneumatocele is a localized alveolar and bronchial necrosis followed by a progressive air trapping with a valvular mechanism.⁴⁴ For the incomplete development of Khon pores, this complication is more frequent in newborns and young children. *S. aureus* is the most common pathogen, followed by *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Klebsiella*, and *E. coli*.⁴⁴

Chest X-ray is diagnostic. In questionable cases, CT scan may accurately define the size

and wall thickness, and identify associated complications as well as pyopneumatocele or bronchopleura fistula.⁴⁴

Treatment is conservative when the pneumatocele is of little dimension (<50% of emithrorax) with a slow spontaneous reabsorption in several months. In case of big or complicated pneumatoceles (pneumatocele of major dimension may become hypertensive, cause mechanical compression or break into the pleura with the development of pneumothorax), a US-guided drainage is necessary. A more aggressive surgical approach should be considered only in the rare case of failure of previous management.⁴⁴

GENERAL CONSIDERATION FOR MANAGEMENT

Complicated pneumonia represent a clinical condition that is potentially life threatening. Treatment should be established according with the stage of the disease. Antibiotics represent the cornerstone of treatment, since the control infection is imperative for the final evolution of the process. The selection of antibiotics should be possibly obtained on the basis of microbiology of blood and/or pleural fluid culture. However, if such tests are negative, empiric treatment with high dose, broad spectrum, intravenous antibiotics which are effective against the bacteria usually responsive of the infection and with good penetration into the lung should be promptly initiated. Several children may be managed successfully with such treatment, but those who do not improve or who are in an advanced stage of the disease should be evaluated by a multidisciplinary team including paediatricians with proved pulmonary experience, microbiologists, radiologists and surgeons, in order to establish the best treatment plan.

REFERENCES

1. Playfor SD, Smyth AR, Stewart RJ. Increase in incidence of childhood empyema. *Thorax* 1997; 52: 932.
2. Rees JH, Spencer DA, Parikh D, et al. Increase in incidence of childhood empyema in West Midlands, UK. *Lancet* 1997; 349: 402.
3. Thompson A, Reid A, Shields M, et al. Increased incidence in childhood empyema thoracis in Northern Ireland. *Ir Med J* 1999; 92: 438.
4. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 434–440.
5. Buckingham SC, King MD, Miller ML. Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusions in children, 1996 to 2001. *Paediatr Infect Dis J* 2003; 22: 499–504.
6. Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, et al. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics* 2004; 113: 1735-1740.
7. Byington CL, Korgenski K, Daly J, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 250-254.
8. Fletcher M, Leeming J, Cartwright K, et al. Childhood empyema: limited potential impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis* 2006; 25: 559-560.
9. Hardie W, Bokulic R, Garcia VF, et al. Pneumococcal pleural empyemas in children. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1057–1063.
10. Eastham KM, Freeman R, Clark J, et al. Clinical features, etiology and outcome of empyema in the

North East of England. *Thorax* 2004; 59: 522-525.

11. Eltringham G, Kearns A, Freeman R, et al. Culture-negative childhood empyema is usually due to penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae* capsular serotype 1. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 521-522.
12. King S, Thomson A. Radiological perspectives in empyema. *Br Med Bull* 2002; 61: 203-214.
13. Yang PC, Luh KT, Chang DB, et al. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 29-33.
14. Coley BD. Pediatric chest ultrasound. *Radiol Clin N Am* 2005; 43: 405-418.
15. Donnelly LF, Klosterman LA. CT appearance of parapneumonic effusions in children: findings are not specific for empyema. *Am J Roentgenol* 1997; 169: 179-182.
16. Givan DC, Eigen H. Common pleural effusions in children. *Clin Chest Med* 1998; 19: 363-371.
17. Harris KA, Hartley JC. Development of a broad-range 16S ribosomal DNA PCR for use in the routine diagnostic clinical microbiology service. *J Med Microbiol* 2003; 52: 685-691.
18. Saglani S, Harris KA, Wallis C, et al. Empyema: the use of broad-range 16S rDNA PCR for pathogen detection. *Arch Dis Child* 2005; 90: 70-73.
19. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et al. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 2005; 60: 1-21.
20. Satish B, Bunker M, Seddon P. Management of thoracic empyema in childhood: does the pleural thickening matter? *Arch Dis Child* 2003; 88: 918-921.
21. Golladay ES, Wagner CW. Management of empyema in children. *Am J Surg* 1989; 158: 618-621.
22. de Benedictis FM, De Giorgi G, Niccoli A, et al. Treatment of complicated pleural effusion with intracavitary urokinase in children. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 438-442.
23. Kilic N, Celebi S, Gurpinar A, et al. Management of thoracic empyema in children. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 21-23.
24. Barnes NP, Hull J, Thomson AH. Medical management of parapneumonic pleural disease. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 127-134.
25. Wells RG, Havens PL. Intrapleural fibrinolysis for parapneumonic effusion and empyema in children. *Radiology* 2003; 228: 370-378.
26. Subramanian R, Joseph VT, Tan GM, et al. Experience with video-assisted thoracoscopic surgery in the management of complicated pneumonia in children. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 316-319.
27. Sonnappa S, Cohen G, Owens CM, et al. Comparison of urokinase and video-assisted thoracoscopic surgery for treatment of childhood empyema. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 110-111.
28. Hsieh Y-C, Hsiao C-H, Tsao P-N, et al. Necrotizing pneumococcal pneumonia in children: the role of pulmonary gangrene. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 623-629.
29. Hacimustafaoglu M, Celebi S, Sarimehmet H, et al. Necrotizing pneumonia in children. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1172-1177.
30. McCarthy VP, Patamasucon P, Gaines T, et al. Necrotizing pneumococcal pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 1998; 28: 217-221.
31. Hsieh YC, Hsueh PR, Lu CY, et al. Clinical manifestations and molecular epidemiology of necrotizing pneumonia and empyema caused by *Streptococcus pneumoniae* in children in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 830-835.
32. Donnelly LF, Klosterman LA. Cavitary necrosis complicating pneumonia in children: sequential findings on chest radiography. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 253-256.
33. Wang RS, Wang SY, Hsieh KS, et al. Necrotizing pneumoniae caused by *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients: report of five cases and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 564-567.
34. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002; 359: 753-759.
35. Donnelly LF, Klosterman LA. The yield of CT of children who have complicated pneumonia and

- non-contributory chest radiography. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 1627-1631.
36. Kosucu P, Ahmetoglu A, Cay A, et al. Computed tomography evaluation of cavitory necrosis in complicated childhood pneumonia. *Australas Radiol* 2004; 48: 318-323.
 37. Tan Kendrick AP, Ling H, Subramaniam R, et al. The value of early CT in complicated childhood pneumonia. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 16-21.
 38. Cowles LA, Lelli Jr JL, Takayasu J, et al. Lung resections in infants and children with pulmonary infections refractory to medical therapy. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 643-647.
 39. Ayed AK, Al-Rowayeh A. Lung resection in children for infectious pulmonary diseases. *Pediatr Surg Internat* 2005; 10: 1485-1487.
 40. Yen C-C, Tang R-B, Chen S-J, et al. Pediatric lung abscess: a retrospective review of 23 cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 45-49.
 41. Hoffer FA, Bloom DA, Colin AA, et al. Lung abscess versus necrotizing pneumonia: implications for interventional therapy. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 87-91.
 42. Chan PC, Huang LM, Wu PS, et al. Clinical management and outcome of childhood lung abscess: a 16-year experience. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 183-188.
 43. Asher M, Spier S, Beland M, et al. Primary lung abscess in childhood: the long term outcome of conservative management. *Am J Dis Child* 1982; 136: 490-494.
 44. Imamoglu M, Cay A, Kosucu P, et al. Pneumatoceles in postpneumonic empyema: an algorithmic approach. *J Ped Surg* 2005; 40: 1111-1117.

Bronchial biopsy – when to consider it

I. Balfour-Lynn

Mucosal biopsies are simple to perform but currently have limited clinical applicability. However we have found them to be safe and useful in the assessment of difficult asthmatic children.¹ Their principal role remains one of research however. The 1.2 mm forceps give quite a small sample (used in 3.6 or 2.8 mm scopes), but the 2.0 mm forceps produce a good sized sample (fits down a 4.0 mm hybrid videoscope or 4.9 mm standard bronchoscope). The cupped biopsy forceps are pushed down the suction channel in the closed position. Remember to check they work before the procedure begins. The best site to biopsy is at a subcarina of a segmental bronchus or below. Always under direct vision, get the assistant to open the forceps, move them onto the mucosa then have the assistant close them. Visibility is often lost as the forceps push mucus etc. back down the suction channel and onto the lens. With an initial gentle tug, pull the forceps back, and then remove them from the scope. Samples can be placed in formalin using a sterile needle and a dry specimen kept for microbiology. Three sample are usually sufficient;² often bleeding obscures visibility and makes further sampling more difficult. The minimal localised bleeding that is usually seen soon stops spontaneously. In the rare cases of more prolonged bleeding, 0.1 ml of 1 in 1000 adrenaline in 5-10 mls saline can be instilled down the suction channel onto the biopsy site.

Transbronchial biopsies (TBB) are particularly useful in the management of patients following lung transplantation, to help differentiate rejection from infection,³ although are not reliable for the diagnosis of obliterative bronchiolitis.⁴ During this procedure, fluoroscopy may be required, although it is not routinely employed. The bronchoscope is passed into the segment from which the biopsy is to be taken, although the right middle lobe and lingula are avoided, as there is a greater risk of pneumothorax from TBB in these lobes. The biopsy forceps are then inserted and passed out as far as possible into the segment. With inspiration, the forceps are advanced in an open position and closed at the end of the expiration. Another technique is to wiggle the open forceps backwards and forwards a few times before closing them. Biopsies can be sent for histopathological and immunocytochemical analysis as well as microbiological culture. TBB specimens that float in the formalin are said to be more likely to contain alveoli, if they sink – blood clot or bronchial wall. Complications include bleeding and pneumothorax. Bleeding usually settles with suction supplemented by topical adrenaline. Occasionally excessive bleeding will need control by rigid bronchoscopy and local tamponade using gauze swabs soaked in adrenaline on a large biopsy forceps. Rarely, it is necessary to insert the rigid bronchoscope into the opposite side and ventilate this lung alone in order to adequately oxygenate the

patients. The risk of bleeding can be minimised by ensuring that clotting parameters are optimised prior to bronchoscopy. The incidence of significant pneumothorax following biopsy is usually less than 1%, although this risk will be increased in patients who are on ventilatory support at the time of biopsy. Taking biopsies from the upper or lower lobes lessens the likelihood of pneumothorax.

REFERENCES

1. Payne D, McKenzie SA, Stacey S, Misra D, Haxby E, Bush A. Safety and ethics of bronchoscopy and endobronchial biopsy in difficult asthma. *Arch Dis Child* 2001; 84: 423-426.
2. Regamey N, Hilliard TN, Saglani S, Zhu J, Scallan M, Balfour-Lynn IM, et al. Quality, size and composition of paediatric endobronchial biopsies in cystic fibrosis. *Chest* 2007; [Epub ahead of print].
3. Guilinger RA, Paradis IL, Dauber JH, Yousem SA, Williams PA, Keenan RJ, et al. The importance of bronchoscopy with transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in the management of lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2037-2043.
4. Whitehead B, Scott JP, Helms P, Malone M, Macrae D, Higenbottam TW, et al. Technique and use of transbronchial biopsy in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 1992; 12: 240-246.

Συζήτηση Περιστατικών
Grand Round Discussion

PERSISTENT PULMONARY INFILTRATE IN 15-YEAR OLD GIRL WITH ABDOMINAL PAIN AND GROWTH RETARDATION

A. Sovtić, P. Minić

Department of Pulmonology, Mother and Child Health Institute, Belgrade, Serbia

Presenter: A. Sovtić (Belgrade)

Commentator: Fernando Maria de Benedictis (Ancona)

A 15-year old girl presented with abdominal pain, recurring vomiting, anorexia, cough, growth retardation and hair loss.

Growth retardation and hair loss started at the age of 12, and thereafter her stools were intermittently loose and bulky. Several months before the admission dry cough and exercise-induced dyspnea appeared.

On admission her height and BMI was below 3th percentile for age. Chest auscultation revealed rare late inspiratory crackles over the right upper chest. She had digital clubbing, pretibial edema and absence of pubertal signs. Laboratory investigation showed elevated ESR and hypoalbuminemia. Chest radiograph showed central density of the right middle lobe with a minor interlobar effusion. Pulmonary function tests showed the slight reduction of lung volumes and transfer factor for carbon-monoxide was normal. At bronchoscopy, multiple whitish elevations were seen at the beginning of the intermediate bronchus where biopsy was taken. Cytology of BAL showed increased percentages of lymphocytes, eosinophils and neutrophils.

Further clinical investigation included serum electrolyte levels, serum immunoglobulins, sweat chloride, stool chromatography for sugars, liver enzyme (AST and ALT), α_1 -antitrypsin and ACE activity, Kveim and Mantoux test.

In deferential diagnosis we discussed:

- Cystic fibrosis
- Tuberculosis
- Sarcoidosis
- Wegener granulomatosis
- What further diagnostic approach should be?
- What is the most probable diagnosis?

The treatment was started, patient gained 12kg, her cough disappeared, her chest radiography improved to almost normal and her stools normalized.

A 3 YEAR-OLD BOY WITH RECURRENT LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS SINCE THE AGE OF 10 MONTHS

E. Katsipi, Th. Petropoulou, E. Lagona

1st Dpt of Paediatrics, University of Athens, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens

Presenter: E. Katsipi (Athens)

Commentator: Professor M. Gappa (Hannover)

A 18-month-old boy was admitted to our Department for evaluation of recurrent fever episodes with cough, fever and respiratory distress.

The patient was the first child of phenotypically healthy parents. He was born with caesarean section due to fetal malposition. The family medical history is negative.

The boy had stridor almost since he was born and cough since he was 2 months old. Laryngomalacia was diagnosed at the age of 18 days.

At the age of 10 months he started having febrile episodes up to 39,5° C one to two times a month. Each episode had a mean duration of 3 to 10 days. Cough and clinical signs of respiratory infection co-existed. With the use of antibiotics and inhaled bronchodilators the fever was controlled but the cough persisted. On admission the child had normal psychomotor development and normal growth. His weight and height were between 50th and 75th centile. He had fever, cough and stridor. The clinical examination revealed lower respiratory tract infection. The laboratory tests showed elevated white cell count with neutrophilia and elevated inflammatory markers. Chest X-ray and high resolution chest-CT showed infiltrations in both lungs and enlarged mediastinal lymph nodes.

Further evaluation included immunological examination, bone marrow aspiration, oesophagogram and upper gastrointestinal Tc-99m scintigraphy, sweat test, search for hemosiderin-laden macrophages in gastric aspirate, measurement of alpha-1-antitrypsin, genetic analysis for familial Mediterranean fever, bronchoscopy and bronchoalveolar lavage.

Among others, the differential diagnosis included:

- Cystic fibrosis
- Vascular ring
- Pulmonary hemosiderosis
- Immunodeficiency
- Bronchomalacia
- Tracheoesophageal fistula
- What should the appropriate further diagnostic approach be?
- What do you consider as the most probable diagnosis?

One year later, the boy is in good physical condition without any clinical symptoms and free of any treatment. The chest x-ray is normal.

“A 12 YEAR-OLD BOY WITH PERSISTENT COIN LESION IN THE LEFT LUNG.”**P. Doukakis, M. Papadopoulos, E. Alexopoulou, K. Priftis, N. Economopoulos***2nd Pediatric Clinic/Pneumology Department, Pendeli General Children’s Hospital**Presenter: Dr. Petros Georgios Doukakis (Athens)**Commentator: Professor Predrag Minic (Beograd)*

A 12 year-old boy was referred to our Department after the incidental finding of a Solitary Pulmonary Nodule (“Coin Lesion”) in a chest x-Ray. The lesion measured approximately 3cm in diameter and was located in the Upper Left Lobe.

A positive Tuberculin skin test (Mantoux) of 18x20 mm induration was noted and all laboratory tests were negative or within normal range. The imaging studies and bronchoscopy were inconclusive.

At this point the Differential Diagnosis included:

- 1) Benign Tumors
- 2) Malignant Neoplasms
- 3) Solitary Metastasis
- 4) Infectious Granuloma

A tuberculous granuloma was considered as the most probable diagnosis. The child was put on a 6 month anti-mycobacterial therapy, at the end of which the imaging findings remained unchanged.

What is your opinion on further management?

- A) Observation and re-evaluation after 6 months
- B) Continue treatment with second-line anti-mycobacterial agents
- C) Fine needle aspiration
- D) Surgical resection

The histological examination provided the diagnosis.

This case gives us the opportunity to discuss the Differential Diagnosis of a Solitary Pulmonary Nodule in an otherwise healthy child and the possible diagnostic and therapeutic strategies.

*Περίληψεις
Αναρτημένων Ανακοινώσεων (Poster)*

ΩΤΙΤΙΔΑ ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΧΟΛΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Τ. Λούκου, Χ. Κουφάλης

Παιδιατρική Κλινική Γ.Ν. Αμφισσας

Σκοπός: Η καταγραφή και μελέτη των περιστατικών ωτίτιδας σε παιδιά έως 6 ετών, που προσήλθαν στα Ε.Ι. από 1/1/2004 μέχρι 31/12/2006.

Υλικό-Μέθοδος: Μελετήσαμε 448 παιδιά, 239 αγόρια (53,3%) και 209 κορίτσια (46,7%), ηλικίας 2 μηνών έως 6 ετών (μ.τ. 2,75 έτη). Αποτελούσαν το 5,5% περίπου των επειγόντων περιστατικών. Προσήλθαν με ωταλγία, πυρετό, ανησυχία ή εξετάστηκαν λόγω λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού. Ελέγχθηκαν με φυσική εξέταση, ωτοσκόπηση, τυμπανόγραμμα και καλλιέργεια ωτικού εκκρίματος. Καταγράφηκαν η ηλικία, το φύλο, η εποχή, το αίτιο της νόσου και η αντιμετώπιση.

Αποτελέσματα:

Ηλικία (έτη)	Εκκριτική ωτίτιδα	Οξεία μέση ωτίτιδα (Ο.Μ.Ω.)	Ο.Μ.Ω. με ρήξη τύμπανου
0-1	25	66	12
1-6	91	236	18

Ως προς την εποχή τα περιστατικά συνέβησαν: χειμώνας 134(29,9%), άνοιξη 110(24,6%), καλοκαίρι 99(22%) και φθινόπωρο 105(23,5%). Στις καλλιέργειες ωτικού εκκρίματος αναπτύχθηκαν: για την ηλικία 0-1: 39% Haem.influenzae, 27% str.pneumoniae, 10% πρασινίζων στρεπτόκοκκος, 24% στείρες. Για την ηλικία 1-6: 29% str.pneumoniae, 25,5% Haem.influenzae, 18,5% moraxella catarrhalis, 15% ψευδομονάδα, 12% στείρες.

Η ωτίτιδα συνυπήρχε με λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού (392-87,5%) και πνευμονία (2-0,44%). 1 παιδί παρουσίασε μαστοειδίτιδα (0,22%). Το 75% της Ο.Μ.Ω. με ρήξη τυμπάνου στα βρέφη παρατηρήθηκε σε αθίγγανους. Η Ο.Μ.Ω. αντιμετωπίστηκε κυρίως με αμοξυκιλλίνη ή ανάλογα με το αντιβιογράμμα σε ρήξη τυμπάνου.

Συμπέρασμα: Η εκκριτική και η Ο.Μ.Ω. ήταν συχνότερη στα παιδιά 1-6 ετών ενώ η Ο.Μ.Ω. με ρήξη τυμπάνου στα βρέφη. Τα επεισόδια ήταν συχνότερα τους χειμερινούς μήνες ενώ δε διαπιστώθηκε διαφορά ως προς το φύλο. Κυριότερο αίτιο στα βρέφη ήταν ο Haem.influenzae και στα παιδιά 1-6 ετών ο str.pneumoniae. Το ποσοστό επιπλοκών ήταν πολύ μικρό (0,22%). Η αμοξυκιλλίνη ήταν αποτελεσματική στη θεραπεία της Ο.Μ.Ω.

ΑΠΟΔΟΧΗ ΑΠΟ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΕΙΣΠΝΟΗΣ: ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σ. Πουλής

Ιδιώτης παιδίατρος / ΙΚΑ Ν. Σμύρνης

Σκοπός: Να αποσαφηνισθούν οι προτιμήσεις των παιδιών όσον αφορά τις διαφορετικές συσκευές εισπνοής φαρμάκων, από τις οποίες και εξαρτάται η συμμόρφωση στη θεραπεία.

Υλικό: Παιδιά ηλικίας 4,5-15 ετών που προσήλθαν στο ιατρείο λόγω οξείας σπαστικής βρογχίτιδας ή άσθματος στην περίοδο 2004-2005.

Μέθοδος: Σε κάθε παιδί χορηγήθηκαν εισπνεόμενα φάρμακα με διαφορετικές συσκευές. Κατά την επίσκεψη παρακολούθησης, 7-10 ημέρες αργότερα, ερωτήθηκαν για την προτίμησή τους και για τους λόγους αυτής. Αν ήδη χορηγείτο αγωγή με εισπνεόμενα, έγινε αλλαγή μόνο στην μία συσκευή. Δεν εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της αγωγής αλλά μόνο η προτίμηση του παιδιού στις συγκεκριμένες διαδικασίες.

Αποτελέσματα: Η μελέτη αφορούσε 76 παιδιά, από τα οποία 55 ολοκλήρωσαν την μελέτη: 42 αγόρια (76,3% ΜΟ Ηλικίας 8,68 έτη) και 18 κορίτσια (23,7% ΜΟ Ηλικίας 8,46 έτη). Ικανοί αριθμοί δειγμάτων συγκεντρώθηκαν για συσκευές Caps. Inh., Turbuhaler και Autohaler. Τα αποτελέσματα φαίνονται συγκεντρωτικά στους κατωτέρω πίνακες:

Πίνακας 1

Συσκευή	Αριθμός δοκιμών	Αριθμός προτιμήσεων	Ποσοστό αποδοχής
Caps. Inh.	52	38	73%
Autohaler	23	8	35%
Turbuhaler	21	2	9,5%

Πίνακας 2

Συγκριτικά ζεύγη	Αριθμός ζευγών	Αναλογία προτιμήσεων
Caps. Inh. : Autohaler	20	12:8 = 1,5:1
Caps. Inh. : Turbuhaler	20	18:2 = 9:1

Συμπεράσματα: Τα παιδιά προτιμούν σε μεγάλο ποσοστό τις συσκευές με Caps. Inh.. Οι λόγοι που τις προτιμούν έχουν σχέση με την αίσθηση συμμετοχής στην θεραπευτική διαδικασία. Οι λόγοι προτίμησης των συσκευών Autohaler επικεντρώνονται στην ταχύτητα της διαδικασίας και την ευκολία χρήσης.

Η μελέτη συνεχίζεται με σύγκριση και άλλων συσκευών μεταξύ τους και αποσαφήνιση των λόγων προτίμησης.

ΟΞΕΙΑ ΒΡΟΓΧΙΟΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΑΠΩΤΕΡΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ ΣΥΡΙΓΜΟΥ**Τσούτσου Α. Σάντου, Α. Τζιτζιόβα, Χ. Λυσίκατος, Α. Χουρσαλάς, Α. Αυγενάκη, Χ. Χριστοπούλου***Παιδιατρική Κλινική, Γ.Ν.Π « Τζάνειο»*

Σκοπός: Η καταγραφή των περιπτώσεων βρογχιολιτίδων και η αναζήτηση παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση επεισοδίων συριγμού στο μέλλον.

Υλικό και μέθοδος: Μελετήθηκαν αναδρομικά οι ιατρικοί φάκελοι 74 παιδιών (46 αγόρια, 28 κορίτσια) που νοσηλεύτηκαν στη κλινική μας με τη διάγνωση « οξεία βρογχιολίτιδα », από 1.04. 2005 - 30.03. 2006. Στην συνέχεια, μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας αναζητήθηκαν πληροφορίες που αφορούσαν την παρουσία επεισοδίων συριγμού σε διάστημα ενός χρόνου μετά την εκδήλωση του επεισοδίου.

Αποτελέσματα: Οι ηλικίες των παιδιών κυμαινόταν απο1-24 μηνών (μέση ηλικία 7.9 μηνών). Σε 47/74 των βρεφών ήταν το πρώτο επεισόδιο, ενώ το 27/74 είχαν παρουσιάσει προηγούμενα επεισόδια. 52/74 των βρεφών νοσηλεύτηκαν τους χειμερινούς μήνες (από Δεκέμβριο έως Μάρτιο). Ιστορικό προωρότητας αναφέρεται σε 5/74, ενώ 9/74 είχαν νοσηλευτεί σε μονάδα προώρων. 1/74 βρέφη είχε ΒΠΔ και 1/74 είχε συγγενή καρδιοπάθεια. Ρινικό έκπλυμα για την ανίχνευση αντιγόνου για RSV λήφθηκε σε 44 παιδιά και σε 15/44 βρέθηκε θετικό. Μεγαλύτερα αδέρφια είχαν 46/74 βρέφη και 36/46 παρακολουθούσαν παιδικό σταθμό / σχολείο. Κάπνισμα γονέων αναφέρεται σε 42/74. Ιστορικό ατοπίας (ατοπική δερματίτιδα / τροφική αλλεργία) είχαν 22/74 βρέφη ενώ ιστορικό ατοπίας στην οικογένεια αναφέρεται σε 42/74 των οικογενειών. Τηλεφωνική επικοινωνία επιτεύχθηκε με 58/74 των οικογενειών. Στο διάστημα ενός χρόνου μετά το αρχικό επεισόδιο, 25/58 παιδιά παρουσίασαν και αλλά επεισόδια, 7/25 νοσηλεύτηκαν εκ νέου. 19/25 παρουσιάζουν συμπτώματα ενδιάμεσα από τα επεισόδια (συριγμός 19/25, βράσιμο 19/25, βήχας 23/25).

Συμπεράσματα : Η οξεία βρογχιολίτιδα είναι συχνό αίτιο νοσηλείας βρεφών, κύριος στους χειμερινούς μήνες. Ένα σημαντικό ποσοστό αυτών θα εκδηλώσει επεισόδια συριγμού στο μέλλον.

Η ΣΥΝΕΧΗΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΚΟΡΕΣΜΟΥ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΣΕ ΟΞΥΓΟΝΟ ΣΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

Θ. Τσιλιγιάννης, Ι. Φούντζουλα, Ν. Φιολιτάκης, Μ. Ματιάτου, Ε. Αντωνιάδου, Χ. Μπαρτσόκας

Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ, Αθήνα

Σκοπός: Να διαπιστωθεί η βαρύτητα υποξαιμίας στην άσκηση και στον ύπνο παιδιών με πνευμονοπάθεια με συνεχή καταγραφή και στατιστική ανάλυση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο.

Υλικό: Μελέτη ύπνου έγινε σε 4 παιδιά με διάχυτη πνευμονοπάθεια, μελέτη στην άσκηση σε 8 παιδιά (5 με διάχυτη πνευμονοπάθεια, ένα με πρόσφατη νεκρωτική πνευμονία, ένα με υποπλαστικό αριστερό πνεύμονα και ένα με άσθμα σε ύφεση). Όλα τα παιδιά είχαν φυσιολογικό κορεσμό στην ηρεμία.

Μέθοδος: Η μελέτη ύπνου έγινε στο νυχτερινό ύπνο, διάρκειας περίπου 8 ωρών. Η μελέτη στην άσκηση με τρέξιμο ή άνοδο κάθοδο κλίμακας για 4 – 8 λεπτά. Η καταγραφή έγινε με οξύμετρο NONIN 3100 και αναλύθηκε σε Η/Υ με αντίστοιχο πρόγραμμα Software.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη ύπνου πτώση κορεσμού κάτω του 95% είχαν όλα τα παιδιά σε ποσοστό 18-76% της χρονικής διάρκειας ύπνου. Στην άσκηση και τα 8 παιδιά είχαν πτώση κορεσμού κάτω από 95%, σε ποσοστό 17 έως και 100% του χρόνου άσκησης. Τα 4 από τα 8 παιδιά (2 με διάμεση πνευμονοπάθεια, ένα με πρόσφατη νεκρωτική πνευμονία και ένα με ιστορικό άσθματος) εμφάνισαν βαριά υποξαιμία στην άσκηση (κορεσμό <90% σε ποσοστό 32-95% της διάρκειας άσκησης).

Συμπεράσματα: Η συνεχής καταγραφή του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης στην άσκηση και τον ύπνο και η στατιστική της ανάλυση παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τη βαρύτητα της νόσου και για τυχόν θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως η ανάγκη χορήγησης οξυγόνου.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΒΑΡΙΑΣ ΟΞΕΙΑΣ ΔΙΑΧΥΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ ΙΟΓΕΝΟΥΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΜΕ ΙΣΧΥΡΗ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**Θ Τσιλιγιάννης¹, Κ. Καράγιωργα¹, Ι. Βέρμπης², Δ. Ζαργάνης¹, Π. Διαλυνά¹
Ε. Αντωνιάδου¹, Χ. Μπαρτσόκας¹**¹Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ Αθηνά, ²Ευρωκλινική Παίδων

Σκοπός: Η παρουσίαση της εμπειρίας από την αντιμετώπιση παιδιών με βαριά οξεία διάχυτη πνευμονοπάθεια ιογενούς αιτιολογίας που δεν ανταποκρίνονταν σε συμβατική θεραπευτική αγωγή.

Υλικό: Τρία παιδιά (αγόρι 9 μηνών, αγόρι 4 ετών και κορίτσι 4 ετών), είχαν εισαχθεί με κλινικοεργαστηριακή εικόνα ιογενούς λοίμωξης αναπνευστικού, αναπνευστική δυσχέρεια, επίμονη βαριά υποξαιμία που δεν διορθωνόταν με χορήγηση υψηλών συγκεντρώσεων εισπνεόμενου Οξυγόνου, και αμφοτερόπλευρες διάχυτες διηθήσεις ακτινολογικά. Παρά την αγωγή με ενδοφλέβια αντιβίωση, συχνές δόσεις εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών και ΕΦ κορτιζόνη σε δόση 1-2mg/kg/ημ, δεν παρουσίασαν κλινική βελτίωση.

Μέθοδος: Θεωρήθηκε ότι η εικόνα των παιδιών οφειλόταν σε υπεράνοση ανοσολογική απάντηση, τύπου κυτταρικής ανοσίας, στο ιογενές εκλυτικό αίτιο με διάχυτες διηθήσεις διάμεσου και κυψελιδικού χώρου από φλεγμονώδη κύτταρα που θα ήταν δυνατό να τροποποιηθεί με ισχυρή ανοσοκαταστολή. Χρησιμοποιήθηκε ΕΦ γ-σφαιρίνη σε δόση 1 gr/kg εφάπαξ σε συνδυασμό με ώσεις ΕΦ Μεθυλπρεδνιζολόνης σε δόση 20-25 mg/kg ανά ώση Χ 3 συνεχείς ημέρες. Συνεχίστηκε η αγωγή με προοδευτικά μειούμενη δόση κορτιζόνης και υδροξυχλωροκίνη. Η βελτίωση τεκμηριώθηκε με την υποχώρηση των δεικτών αναπνευστικής δυσχέρειας, την ομαλοποίηση του O₂ Sat σε εγρήγορση, ύπνο και άσκηση και την ακτινολογική εικόνα.

Αποτελέσματα: Και τα 3 παιδιά ανταποκρίθηκαν πολύ γρήγορα στην αγωγή με βελτίωση όλων των δεικτών και ομαλοποίηση της κλινικής εικόνας με το τέλος της 3ήμερης αγωγής. Την 6^η μέρα εξήλθαν από το νοσοκομείο. Η ακτινογραφία θώρακος, η κλινική εικόνα και η O₂ Sat ήταν φυσιολογικά ένα μήνα μετά τη νοσηλεία.

ΔΥΣΠΝΟΙΑ ΩΣ ΠΡΟΤΑΡΧΙΚΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ ΣΤΟΝ ΒΑΚΑΛΑΟ**Ν. Φαρμάκας, Α. Παπαδημητροπούλου, Ζ. Τσέφλικα, Δ. Καρακαϊδός, Δ. Χατζής**

Παρουσιάζεται ασυνήθιστη περίπτωση τροφικής αλλεργίας σε βακαλάο, με κύριο σύμπτωμα «δύσπνοια» και με αναφυλακτική αντίδραση, χωρίς κνίδωση, κατά την διενέργεια δερματικών δικιμασιών διά νυγμού (skin prick test [SPT]).

Κορίτσι, 16 ετών, προσήλθε για έλεγχο λόγω αναφερομένων επεισοδίων «δυσπνοίας», τα οποία με μία δόση σαλβουτερόλης υφίεντο «αμέσως». Τα εν λόγω επεισόδια συνδυάζονται, συνήθως, με την λήψη τροφής, όχι όμως πάντα. Σε δύο περιπτώσεις, αναφέρεται σαφώς «δύσπνοια»: 1) κατά την διάρκεια τηγανίσματος βακαλάου, και 2) με την βρώση κοτόπουλου με οσμή ψαριού. Από το ατομικό αναμνηστικό αξιοσημείωτα είναι: 1) η πιθανή κνίδωση από ψάρι, σε ηλικία 19 μηνών, και 2) το οίδημα άνω βλεφάρων, ίσως από αυγό, όταν ήταν 2 περίπου ετών. Συνεπεία των προηγούμενων, απέφυγε αυγά και όλα τα θαλασσινά και ψάρια, εκτός από χταπόδι.

Ο έλεγχος με RAST ήταν αρνητικός για αυγό, διάφορα κρέατα, ξηρούς καρπούς, θαλασσινά και ψάρια, εκτός από τόνο και βακαλάο (class 4), και σολωμό (class 2). Το ίδιο αρνητικά ήταν τα SPT, εκτός από βακαλάο (4+). Η κλινική εξέταση ήταν χωρίς ευρήματα πριν τα SPT. Ωστόσο 30 λεπτά αργότερα, ανέπτυξε «δύσπνοια» και, ακροαστικώς, βρογχόσπασμο. Επίσης, ανέπτυξε ταχυκαρδία και αρτηριακή υπόταση. Χορηγήθηκε αμέσως αδρεναλίνη, IM, με πολύ καλή ανταπόκριση, σε συνδυασμό με H1 και H2 αναστολείς και κορτικοστεροειδές. Μετά από 24ωρη παρακολούθηση, χωρίς περαιτέρω κλινική συμπτωματολογία, η ασθενής εξήλθε σε άριστη γενική κατάσταση.

Το περιστατικό αυτό αποτελεί διαγνωστικό δίλημμα, διότι η δύσπνοια (κοινό υποκειμενικό συναίσθημα), χωρίς άλλα συνοδά φαινόμενα, ήταν το μόνο σύμπτωμα αλλεργίας στον βακαλάο. Απεδείχθη, βάσει SPT, ότι ήταν το αποτέλεσμα εξαιρετικά υψηλού επιπέδου ευαισθητοποίησης, ώστε ακόμα και η ασφαλής αυτή διαγνωστική μέθοδος, προέκάλεσε αναφυλαξία. Άλλο σπάνιο, επίσης, στοιχείο είναι και η χωρίς κνίδωση αναφυλαξία.

ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΑΣΘΜΑ ΚΑΙ ΠΟΔΟΣΦΑΙΡΟ

Ν. Φαρμάκας, Α. Παπαδημητροπούλου, Η. Κουφοπούλου, Χ. Καλιούλη, Δ. Χατζής

Εισαγωγή: Το ποδόσφαιρο είναι ομαδικό παιχνίδι που συνδυάζει άψογα την άθληση και την κοινωνικοποίηση του παιδιού. Ειδικά, προάγει την συνεργασία στα πλαίσια της ομαδικής προσπάθειας. Συνεπώς, συμβάλλει στην ψυχοσωματική ανάπτυξη, και ολοκλήρωση της προσωπικότητας, και κυρίως κατά την κρίσιμη περίοδο της εφηβείας.

Σκοπός της Μελέτης: Ο έλεγχος παιδιών με άσθμα και η συμμετοχή τους στο ποδόσφαιρο, δεδομένου ότι το άσθμα περιορίζει τις αθλητικές δραστηριότητες του ασθενούς.

Υλικό και μέθοδοι: Μελετήθηκαν 250 αγόρια (μ.ο ηλικίας:11 ετών) που χωρίστηκαν σε 2 ομάδες: Η ομάδα Α περιλαμβάνει 125 αγόρια Δημοτικού και Γυμνασίου, της περιοχής του Λεκανοπέδιου, χωρίς άσθμα (μάρτυρες). Στην Β ομάδα περιλαμβάνονται 125 αγόρια με άσθμα, που παραπέμφθηκαν για αλλεργιολογική εκτίμηση. Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της συνέντευξης για την αξιολόγηση των αθλητικών δραστηριοτήτων. Στατιστική ανάλυση έγινε με την μέθοδο χ^2 .

Αποτελέσματα: Στην ομάδα Α, 120 αγόρια παίζουν ποδόσφαιρο (96%) και 5 (4%) δεν αθλούνται, ενώ στην ομάδα Β, πάνω από τα μισά αγόρια (65 στα 125, 52%) δεν παίζουν ποδόσφαιρο ($p<0.05$). Τερματοφύλακες βρέθηκαν 15 (12,5%) στην ομάδα Α, και 43 από τα 60 αγόρια (71,6%) που συμμετέχουν, σε αυτή την αθλοπαιδιά, στην ομάδα Β ($p<0,05$).

Συμπεράσματα και Συζήτηση: Φαίνεται ότι το αρρυθμιστο άσθμα γίνεται εμπόδιο στο παιχνίδι των παιδιών, με αποτέλεσμα είτε την αποφυγή είτε την θέση που δεν απαιτεί ιδιαίτερη σωματική κόπωση (τερματοφύλακας). Είναι γνωστό ότι ο τερματοφύλακας δεν τρέχει για 90 λεπτά, αλλά αναπτύσσει άλλες δεξιότητες. Επομένως, θεωρούμε σημαντικό κατά την λήψη του ιστορικού να γίνεται συγκεκριμένη ερώτηση σχετικά με την θέση στην ποδοσφαιρική ομάδα, διότι έτσι και το αδιάγνωστο άσθμα και ο ασκησιογενής βρογχόσπασμος είναι δυνατόν να αποκαλυφθούν. Σημαντικότερο, όμως, είναι το μεγάλο ποσοστό ασθματικών παιδιών που δεν αθλούνται, και αυτό απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή για την ψυχοσωματική τους ανάπτυξη.

**ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΚΥΣΤΙΚΗ ΑΔΕΝΩΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ
ΣΕ ΚΟΡΙΤΣΙ ΗΛΙΚΙΑΣ 2 1/2 ΕΤΩΝ****Θ. Παπάζογλου, Π. Παναγιωτοπούλου-Γαρταγάνη, Α. Λουρίδα, Π. Ξαφάκη,
Δ. Λαζοπούλου***Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»*

Η συγγενής κυστική αδενωματοειδής δυσπλασία είναι μια σπάνια ανωμαλία της διάπλασης των πνευμόνων και χαρακτηρίζεται από διαταραχή της ανάπτυξης των τελικών βρογχιολίων και κυψελίδων και από δημιουργία κύστεων. Προβάλλει συνήθως με αναπνευστική δυσχέρεια στη νεογνική ηλικία, συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού και σπάνια πνευμοθώρακα. Θα αναφερθούμε σε ένα κορίτσι ηλικίας 2 ½ ετών, με ιστορικό προωρότητας και βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (Β.Γ.1100gr). Εισήχθη στην κλινική με αναπνευστική δυσχέρεια, ταχύπνοια, υποξαιμία (SpO₂: 89%) και πυρετό. Ο αιματολογικός έλεγχος ήταν αρνητικός. Η ακτινογραφία θώρακος έδειξε ατελεκτασικές και εμφυσηματικές περιοχές άμφω, ίδια δεξιά. Έλαβε αγωγή με εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά, κορτικοειδή και αντιβίωση ενδοφλέβια και υγροποιημένο O₂. Η κλινική εικόνα βελτιώθηκε σταδιακά, παρέμεινε όμως μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος δεξιά. Τέσσερις ημέρες μετά την έξοδό της, επανεισήχθη λόγω εμπυρέτου και αναπνευστικής δυσχέρειας (pCO₂: 47mmHg). Η ακτινογραφία θώρακος έδειξε επιδείνωση του εμφυσήματος ίδια δεξιά, ατελεκτασία του μέσου λοβού και παρουσία κήλης του Bauer. Ο ιολογικός έλεγχος, ο έλεγχος αντισωμάτων για μυκόπλασμα, χλαμύδια και η PCR για ασπέργιλλο ήταν αρνητικά. Οι ανοσοσφαιρίνες ήταν φυσιολογικές, η IgE: 500IU/ml (φ.τ.:1-176IU/ml). Έγιναν: 1) Αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας που ανέδειξε εικόνα συμβατή με κυστική αδενωματοειδή δυσπλασία των πνευμόνων. 2) Βρογχοσκόπηση με ευρήματα τραχειο-βρογχομαλάκυνσης και άσκηση εξωαυλικής πίεσης στους κεντρικούς αεραγωγούς, προφανώς λόγω των κυστικών μορφωμάτων. 3) Σπινθηρογράφημα αιμάτωσης πνευμόνων που ανέδειξε περιοχές ελαττωμένης αιμάτωσης αμφοτερόπλευρα, ίδια στο άνω πεδίο του δεξιού πνεύμονα. 4) Καρδιολογική εκτίμηση: Ήπια πνευμονική υπέρταση.

Η ασθενής αντιμετωπίστηκε συντηρητικά με πρόληψη και έγκαιρη θεραπεία των λοιμώξεων, εισπνεόμενα κορτικοειδή, και τακτική παρακολούθηση στο πνευμονολογικό ιατρείο. Δύο χρόνια μετά, παραμένει σε καλή γενική κατάσταση και η ανάπτυξή της είναι φυσιολογική. Η χειρουργική αντιμετώπιση δεν ενδείκνυται επί του παρόντος.

ΒΡΟΓΧΙΚΗ ΥΠΕΡΑΠΑΝΤΗΤΙΚΟΤΗΤΑ ΩΣ ΑΠΩΤΕΡΗ ΕΚΒΑΣΗ ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΤΡΟΦΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΣΤΗΝ ΒΡΕΦΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Δ. Μερμύρη, Α. Παπαδοπούλου, Μ. Παπαδόπουλος, Κ. Πρίφτης

Αλλεργιολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Παίδων Πεντέλης

Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της βρογχικής υπεραπαντητικότητας (ΒΥΑ) σε παιδιά που στην βρεφική ηλικία παρουσίαζαν ευαισθητοποίησης σε τροφικά αλλεργιογόνα.

Υλικό αποτέλεσαν 69 παιδιά (ομάδα Α) που προσήλθαν στο Τμήμα στη βρεφική ηλικία με αλλεργική νόσο και στα πλαίσια του ελέγχου διαπιστώθηκε σε 60 ευαισθητοποίηση στη πρωτεΐνη του αυγού και σε 30 στο ψάρι (21 είχαν και στα δύο). Εκλήθησαν προγραμματισμένα για επανεκτίμηση στη σχολική ηλικία. Επανελέγχθηκαν με δερματικές δοκιμασίες για ευαισθητοποίηση στα κοινά τροφικά και εισπνεύσιμα αλλεργιογόνα και με δοκιμασία βρογχικής πρόκλησης με μεταχολίνη. Ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 154 παιδιά σχολικής ηλικίας από δείγμα γενικού πληθυσμού με αρνητικό ιστορικό τροφικής αλλεργίας, τα 70 με ευαισθητοποίηση σε εισπνευόμενα αλλεργιογόνα (ομάδα Β), τα 84 χωρίς ευαισθητοποίηση (ομάδα Γ).

Αποτελέσματα. Τα 26/69 (37.7%) παιδιά με ευαισθητοποίηση στο αυγό και όλα από αυτά με ευαισθητοποίηση στο ψάρι διατήρησαν τη δερματική δοκιμασία για το αντίστοιχο αλλεργιογόνο θετική. Η ΒΥΑ ήταν σημαντικά συχνότερη στα παιδιά με τροφική αλλεργία σε σχέση με τα παιδιά της ομάδας Γ ($p=0,0001$). Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε συσχέτιση της ΒΥΑ με την παρουσία συριγμού στην βρεφική ηλικία, ενεργού άσθματος και την ευαισθητοποίηση σε ολοετή εισπνευόμενα αλλεργιογόνα (ακάρεα, μύκητες). Δεν υπάρχει συσχέτιση με την επιμονή ή όχι της τροφικής αλλεργίας.

Συμπεράσματα Η ευαισθητοποίηση σε τροφικά αλλεργιογόνα στην βρεφική ηλικία ευνοεί την ανάπτυξη ΒΥΑ στην σχολική ηλικία. Στους προγνωστικούς παράγοντες περιλαμβάνονται η εκδήλωση συριγμού και η ευαισθητοποίηση στα ακάρεα και στους μύκητες, δεν επηρεάζει η παραμονή της τροφικής αλλεργίας.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΔΥΟ ΔΙΑΔΟΧΙΚΩΝ ΔΕΚΑΕΤΙΩΝ

Α. Σακελλαροπούλου¹, Μ. Χατζηστυλιανού¹, Κ. Χαοδοπούλου, Γ. Σκούλη¹, Λ. Δαμιανίδου¹, Μ. Εμποριάδου¹

¹2^η Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της συχνότητας των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος μεταξύ δύο διαδοχικών δεκαετιών σε ένα αντιπροσωπευτικό Τμήμα Επειγόντων Παιδιατρικών Περιστατικών της Βορείου Ελλάδος (ΤΕΠ).

Αναδρομικά ανασκοπήθηκαν τα αρχεία των ΤΕΠ της 2^{ης} Παιδιατρικής Κλινικής του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης και καταγράφηκαν παιδιά με λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Τη διετία 1990-1, 18616 παιδιά εξετάστηκαν στα ΤΕΠ, ενώ τα έτη 2001-2, 19964 παιδιά. Τη διετία 1990-1, σε 14538/18616 παιδιά διαγνώστηκε λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος (78%), από τα οποία 9282 είχαν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Φαρυγγίτιδα διαγνώστηκε σε 5439 παιδιά (37%), ρινίτιδα σε 765 (5,26%), ρινοκολπίτιδα σε 389 (2,67%), ωτίτιδα σε 2371 (16,3%) και 318 παιδιά (2,18%) είχαν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος χωρίς περαιτέρω διευκρίνηση.

Τη διετία 2001-2, 9001/19964 παιδιά που εξετάστηκαν στα ΤΕΠ είχαν λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος (45%). Μεταξύ αυτών, 6081 παιδιά είχαν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Φαρυγγίτιδα διαγνώστηκε σε 2348 παιδιά (26%), ρινίτιδα σε 310 (3,44%), ρινοκολπίτιδα σε 103 (1,14%), ωτίτιδα σε 1755 (18,49%) και σε 669 παιδιά (7,34%) διαγνώστηκε λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος χωρίς περαιτέρω διευκρίνηση.

Συμπερασματικά, στη μελέτη μας παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας των παιδιών που εξετάστηκαν στα ΤΕΠ κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, αλλά υπήρχε σημαντική ελάττωση των ασθενών με λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα, όπου η αύξηση της συχνότητας και της νοσηρότητας των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος έχει συνδυαστεί κυρίως με περιβαλλοντικούς παράγοντες.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΕ ΤΜΗΜΑ ΕΠΕΙΓΟΝΤΩΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ (ΤΕΠ) ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΑ ΕΛΛΑΔΑ.**Α. Σακελλαροπούλου, Κ. Χαοδοπούλου, Γ. Σκούλη, Λ. Δαμιανίδου, Μ. Εμποριάδου, Μ. Χατζηστυλιανού***2^η Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.*

Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση της συχνότητας των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και των πιθανών παραγόντων κινδύνου για εισαγωγή στο νοσοκομείο. Τη διετία 2001-2, ανασκοπήθηκαν τα αρχεία της 2^{ης} Παιδιατρικής Κλινικής του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης και καταγράφηκαν παιδιά με λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το Chi Square, Student's t-test και Binary Logistic. Στα ΤΕΠ εξετάστηκαν 9001 παιδιά με λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Σε 1218/9001 παιδιά διαγνώστηκε λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος: Οξεία βρογχιολίτιδα σε 641/1218 (52,62%), όπου η μέση ηλικία των νοσηλευόμενων (89/641) και των μη νοσηλευόμενων παιδιών ήταν $9 \pm 7,71$ και $11,25 \pm 6,8$ μήνες αντίστοιχα ($p < 0,05$). Πνευμονία είχαν 352/1218 παιδιά (28,89%). Υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ του μέσου όρου ηλικίας των νοσηλευόμενων (81/352) και των μη νοσηλευόμενων παιδιών με πνευμονία: $5,22 \pm 3,49$ και $6,09 \pm 3,11$ έτη αντίστοιχα ($p < 0,05$), και 59/91 νοσηλευόμενα παιδιά ήταν αγόρια ($p < 0,05$). Βρογχοπνευμονία διαγνώστηκε σε 212/1219 παιδιά (17,4%) και 20/212 παιδιά νοσηλεύτηκαν. Φυματίωση είχαν 4/1218 παιδιά (0,32%) και κανένα δεν νοσηλεύτηκε. Σε 9/1218 ασθενείς διαγνώστηκε λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού και το ποσοστό εισαγωγής στο νοσοκομείο ήταν 3/9 παιδιά. Ο κίνδυνος εισαγωγής στο νοσοκομείο στους ασθενείς με πνευμονία σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς ήταν 1,75 φορές μεγαλύτερος (odds ratio: 1.75, 95%C.I.: 1.368-2.239, $p < 0.005$) και στην οξεία βρογχιολίτιδα ήταν 0.84 (odds ratio: 0.84, 95%C.I.: 0.659-1.071, $p < 0.5$). Συμπερασματικά, η πιο συχνή διάγνωση στους ασθενείς με λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού που επισκέφτηκαν τα ΤΕΠ ήταν η πνευμονία. Η μικρή ηλικία και το άρρεν φύλο ήταν παράγοντες εισαγωγής στο νοσοκομείο.

ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΤΕΛΕΧΩΝ *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Α. Μακρή¹, Γ. Οικονομόπουλος¹, Χ. Ηλιάδου¹, Μ. Παπαδόπουλος², Δ. Μερμίρη², Κ. Πρίφτης², Α. Βογιατζή¹

¹Εργαστήριο Κλινικής Μικροβιολογίας Γ.Ν. Παιδων Πεντέλης, ²Αλλεργιολογικό Τμήμα Γ.Ν. Παιδων Πεντέλης

Σκοπός: Η μελέτη των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών των στελεχών *Haemophilus influenzae* (*H.i.*) που απομονώθηκαν από παιδιά με λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (LRSI) και η αντιμικροβιακή τους δράση στα κυριότερα αντιβιοτικά.

Υλικό και μέθοδοι: Κατά τη διάρκεια μιας τριετίας (2004-2006) εξετάστηκαν 518 δείγματα παιδιών με LRSI (327 πτύελα-βρογχικές εκκρίσεις, 191 βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα). Η ταυτοποίηση του *H.i.* έγινε με κλασσικές βιοχημικές μεθόδους και το API-NH (bioMerieux) ενώ για την οροτυπία χρησιμοποιήθηκαν αντιοροί a-f (Denka seiken). Ο έλεγχος της ευαισθησίας έγινε με τη μέθοδο διάχυσης των δίσκων και με το E test (AB Biodisk) σύμφωνα με τις οδηγίες του CLSI. Χρησιμοποιήθηκαν τα πρότυπα στελέχη *H.i.* ATCC 49247 και *H.i.* ATCC 49766 ως μάρτυρες. Η αντίχνευση παραγωγής β-λακταμάσης έγινε με τη δοκιμασία της νιτροσεφίνης.

Αποτελέσματα: Ο *H.i.* ήταν ο κυριότερος υπεύθυνος παθογόνος μικροοργανισμός σε 212 περιπτώσεις LRSI (40,9%). Οι βιότυποι II και III επικρατούσαν με ποσοστό 31,2% και 25,8% ενώ ακολουθούσαν οι βιότυποι I (20,5%), IV (12,9%), V (4,3%), VIII (3,3%), VI (1%), VII (1%). Στην πλειονότητά τους τα στελέχη ήταν μη τυποποίησιμα (59,4%) ενώ βρέθηκε ο ορότυπος b (18,9%), d (9,4%), a (8%), και από 1,4% οι ορότυποι c, e και f. Όλα τα στελέχη *H.i.* ήταν ευαίσθητα στην cefotaxime, στη meropenem, στη ciprofloxacin και στο συνδυασμό amoxicillin-clavulanate. Αντοχή παρατηρήθηκε 26% στην cotrimoxazole (MIC>4mg/l), 17% στην ampicillin (MIC>4mg/l) και 13,7% στην clarithromycin (MIC>32mg/l). Οι τιμές MIC₅₀ και MIC₉₀ των μακρολίδων ήταν με την ακόλουθη σειρά :azithromycin 0,5mg/l-1,5mg/l, erythromycin 4mg/l-8mg/l, roxithromycin 2mg/l-4mg/l και clarithromycin 2mg/l-6mg/l.

Συμπεράσματα: 1) Σε ικανοποιητικά επίπεδα διακυμάνθηκε η αντιμικροβιακή δράση των μακρολίδων έναντι του *H.i.* και ιδιαίτερα της azithromycin. 2) Σε ποσοστό 17% βρέθηκαν στελέχη *H.i.* β-λακταμάση(+) που παρουσίαζαν αντοχή στην ampicillin ενώ δεν απομονώθηκε κανένα BLNAR (b-lactamase-negative ampicillin resistance) στέλεχος. 3) Η ευρεία χρήση του εμβολίου έναντι του *H.i.* ορότυπου b έχει οδηγήσει στην επικράτηση μη τυποποίησιμων στελεχών.

Ο ΣΥΡΙΓΜΟΣ ΣΤΑ ΒΡΕΦΗ ΤΗΣ ΣΑΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΟΥΣ 24 ΠΡΩΤΟΥΣ ΜΗΝΕΣ ΖΩΗΣ, ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Β. Καζματζή¹, Χ. Τσεντίδης¹, Ε. Πούλος¹, Κ. Πρίφτης²

¹Παιδιατρική Κλινική Γενικού Νομαρχιακού Νοσοκομείου Σάμου, ²Αλλεργιολογικό Τμήμα Γ.Ν. Παίδων Πεντέλης

Εισαγωγή: Κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί μεγάλη αύξηση του επιπολασμού των αλλεργικών νοσημάτων. Ξεχωριστό ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες που εκπονούνται σε κλειστούς πληθυσμούς και παρακολουθούνται διαχρονικότερα.

Σκοπός: Εκτίμηση του επιπολασμού των ασθματικών συμπτωμάτων και των άλλων αλλεργικών εκδηλώσεων σε βρέφη που γεννήθηκαν και κατοικούν μόνιμα στη Σάμο και ο προσδιορισμός των παραγόντων κινδύνου.

Υλικό – Μέθοδος: Το υλικό αποτέλεσαν τα παιδιά που γεννήθηκαν τα έτη 2000-2001 και διαμένουν μόνιμα στο νησί. Στο νοσοκομείο της Σάμου το 2000 γεννήθηκαν 257 παιδιά (130 αγόρια) ενώ το 2001 γεννήθηκαν 223 παιδιά (102 αγόρια). Περιλήφθηκαν τα βρέφη που είχαν πλήρη παρακολούθηση τα δύο πρώτα έτη ζωής από παιδίατρους συνεργαζόμενους με το Τμήμα, που συμπλήρωσαν αναλυτικό τυποποιημένο ερωτηματολόγιο στο πρώτο δεκαήμερο της ζωής, στον 6^ο, 12^ο και 24^ο μήνα ζωής. Τα ερωτηματολόγια περιείχαν πληροφορίες για το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, το κάπνισμα της μητέρας, του πατέρα και άλλων προσώπων που συγκατοικούν στο ίδιο σπίτι, πληροφορίες για τη διατροφή και τις συνθήκες διαβίωσης.

Αποτελέσματα: Από τα 480 παιδιά που γεννήθηκαν παρακολουθήθηκαν τα 409 (85,2%). Δύο ή περισσότερα επεισόδια συριγμού ανέπτυξαν 184 (45%) παιδιά, δύσπνοια 57 (13,9%) και εισαγωγή στο νοσοκομείο με οξύ αναπνευστικό νόσημα χρειάστηκαν 37 (9%). Ατοπική δερματίτιδα παρουσίασαν τα 60 (14,7%) παιδιά. Παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση συμπτωμάτων ασθματικού τύπου ήταν η ατοπική δερματίτιδα, η χρήση κλιματιστικού και οριακά η θέρμανση με πετρέλαιο.

Συμπεράσματα: Διαπιστώθηκε αυξημένος επιπολασμός ασθματικών συμπτωμάτων κατά τα δύο πρώτα έτη ζωής στα παιδιά που διαμένουν στη Σάμο. Παρότι ο ρόλος του γενετικού παράγοντα παραμένει αδιαμφισβήτητος, εκείνος του περιβαλλοντικού, ίσως να είναι ισχυρότερος, και περισσότερο γενικευμένος.