

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ I

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ: Μ. ΘΕΟΔΩΡΙΔΟΥ, Β. ΣΥΡΙΟΠΟΥΛΟΥ

Βρογχιολίτιδα, Βρογχίτιδα, Βρογχικό Ασθμα, Βρογχοπνευμονία, Πνευμονία: Τι είναι τι; Διάγνωση και Αντιμετώπιση

A. ΚΑΔΙΤΗΣ

Τα αντιμυκητιακά στην παιδιατρική πράξη

Θ. ΖΑΟΥΤΗΣ

Ηωσινοφιλία – Διαφορική διάγνωση

M. ΜΟΣΧΟΒΗ

Εμβόλια κατά της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου

A.Γ. ΜΙΧΟΣ

ΒΡΟΓΧΙΟΛΙΤΙΔΑ, ΒΡΟΓΧΙΤΙΔΑ, ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ, ΒΡΟΓΧΟΠΝΕΥΜΟΝΙΑ, ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ: ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΙ; ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

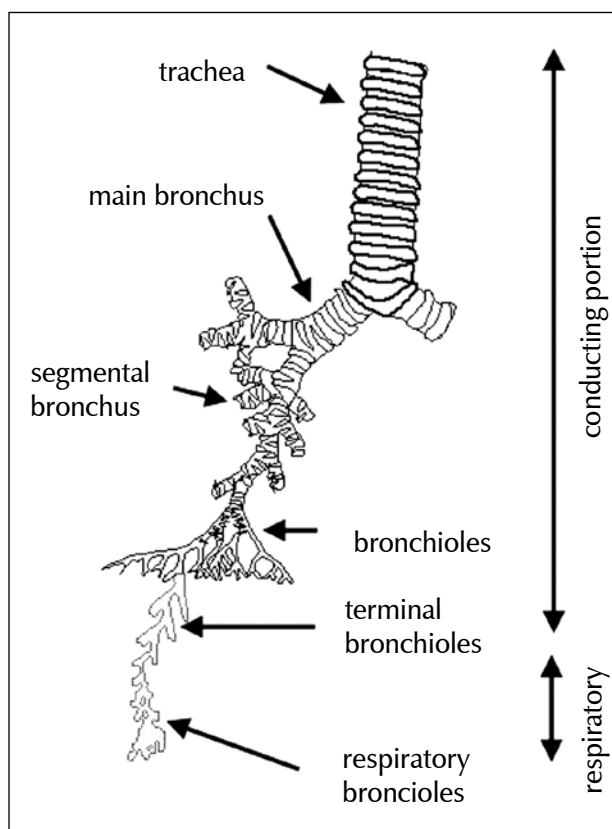
A. Καδίτης: Στην καθημερινή παιδιατρική πράξη, η αντιμετώπιση των διαταραχών του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (τραχείας, βρόγχων, βρογχιολίων, πνευμονικού παρεγχύματος) βασίζεται στην αντιστοίχιση της συμπτωματολογίας του ασθενούς με κάποια συγκεκριμένη διάγνωση ώστε στη συνέχεια να επιλεγεί η ενδεδειγμένη θεραπεία. Σε αρκετούς ασθενείς, η διαγνωστική αυτή διαδικασία είναι απλή και οδηγεί σε συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση. Όμως, όχι σπάνια, παρατηρείται αναντιστοιχία ανάμεσα στα συμπτώματα ή σημεία από το κατώτερο αναπνευστικό και στην κλασσική περιγραφή των διαφόρων κλινικών οντοτήτων όπως αυτές αναφέρονται σε διάφορα συγγράμματα Παιδιατρικής. Συγκεκριμένα, η κλινική εικόνα ενός παιδιού με διαταραχή του κατώτερου αναπνευστικού είναι δυνατόν να παραπέμπει ταυτόχρονα σε περισσότερες από μία διαγνώσεις, δημιουργώντας σύγχυση και ασυμφωνία μεταξύ των παιδιάτρων οι οποίοι ενδεχομένως εμπλέκονται στη φροντίδα του συγκεκριμένου ασθενούς.

Η διαγνωστική αυτή σύγχυση οφείλεται στο γεγονός ότι η κατανόηση της σχέσης λοίμωξης

του κατώτερου αναπνευστικού, παρεγχυματικής πνευμονικής νόσου, διαλείπουσας απόφραξης του βρογχικού δένδρου και άσθματος είναι εξαιρετικά ελλιπής στη βιβλιογραφία^{1,2}. Οι κλινικές οντότητες «βρογχιολίτιδα», «βρογχίτιδα», «βρογχικό άσθμα», «βρογχοπνευμονία», «πνευμονία» συχνά αλληλοεπικαλύπτονται δημιουργώντας ερωτηματικά ως προς τη θεραπευτική αγωγή η οποία πρέπει να ακολουθηθεί.

Είναι γεγονός ότι η συσσώρευση κλινικής εμπειρίας από τον παιδίατρο οδηγεί στη δημιουργία ενός «προσωπικού» διαγνωστικού και θεραπευτικού αλγόριθμου που επιτρέπει την επιτυχή αντιμετώπιση των διαταραχών του κατώτερου αναπνευστικού στα παιδιά. Με την εισήγηση αυτή προτείνεται ένα μοντέλο διαγνωστικής σκέψης για τη διερεύνηση και αντιμετώπιση των διαταραχών του κατώτερου αναπνευστικού κατά την παιδική ηλικία, το οποίο ακολουθεί τέσσερα διαδοχικά βήματα (πίνακας 1):

- Το πρώτο βήμα στηρίζεται στα ευρήματα της φυσικής εξέτασης και έχει ως στόχο τη διαπίστωση του τμήματος ή των τμημάτων του κατώτερου αναπνευστικού που πάσχουν δηλ. τραχεία, βρόγχοι, τμηματικοί βρόγχοι, βρογχιόλια ή κυψελίδες.
- Στο δεύτερο βήμα, και λαμβάνοντας υπόψη τα



ΣΧΗΜΑ 1. Γραφική αναπαράσταση του βρογχικού δένδρου: trachea=τραχεία, main bronchus=στελεχιαίος βρόγχος, segmental bronchus=τμηματικός βρόγχος, bronchioles=βρογχιόλια, terminal bronchioles=τελικά βρογχιόλια, respiratory bronchioles=αναπνευστικά βρογχιόλια.

συμπτώματα του ασθενούς, το προηγούμενο ιστορικό του και την επιδημιολογία της κάθε νόσου, πιθανολογείται το αίτιο που έχει οδηγήσει σε διαταραχή του αντίστοιχου τμήματος του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος.

- Στο τρίτο βήμα, ανάλογα με το ανατομικό τμήμα που πάσχει και το πιθανό αίτιο που προκαλεί τη διαταραχή αυτού, επιλέγεται η ενδεικνυόμενη θεραπευτική αγωγή.
- Σε ένα τέταρτο βήμα, η επιλεγείσα θεραπευτική αγωγή τροποποιείται εφόσον στην πορεία δεν διαπιστωθεί η αναμενόμενη κλινική ανταπόκριση.

Για την κατανόηση της ανωτέρω διαδικασίας διάγνωσης και θεραπείας των διαταραχών του κατώτερου αναπνευστικού είναι απαραίτητη η γνώση βασικών στοιχείων από την ανατομία των αεραγωγών και των πνευμόνων αλλά και από τη φυσική εξέταση του θώρακα.

Ανατομία του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος-Στοιχεία από τη φυσική εξέταση του θώρακα

Το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα (σχήμα 1) περιλαμβάνει:

- την τραχεία η οποία διχάζεται στους τμηματικούς και κατόπιν στους υποτμηματικούς βρόγχους και τις υποδιαίρεσεις τους
- τις διακλαδώσεις του βρογχικού δένδρου σε αεραγωγούς στο τοίχωμα των οποίων δεν αναγνωρίζεται χόνδρος, οι οποίες και ονομάζονται βρογχιόλια
- τις απολήξεις των βρογχιολίων που βρίσκονται πέραν των λεγόμενων τελικών βρογχιολίων φέρουν κυψελίδες και ονομάζονται αναπνευστικά βρογχιόλια
- τους κυψελιδικούς πόρους που αποτελούν απολήξεις των αναπνευστικών βρογχιολίων και καταλήγουν στους κυψελιδικούς ασκούς. Τόσο οι κυψελιδικοί πόροι όσο και οι κυψελιδικοί ασκοί έχουν πολλαπλές κυψελίδες στο τοίχωμά τους και είναι οι δομές του πνεύμονα στις οποίες πραγματοποιείται η ανταλλαγή των αερίων.

Ουσιαστική ροή αέρα παρατηρείται στην τραχεία και στους βρόγχους, ενώ πιστεύεται ότι εντός των βρογχιολίων ουσιαστικά γίνεται μόνο βραδεία διάχυση αερίων και όχι ουσιαστική κίνηση αέρα.

Η φυσική εξέταση του θώρακα στον παιδιατρικό ασθενή περιλαμβάνει:

- την *επισκόπηση*, κατά τη διάρκεια της οποίας υπολογίζεται η συχνότητα των αναπνευστικών κινήσεων αλλά και ανιχνεύονται σημεία αυξημένου έργου αναπνοής δηλαδή εισολκών μεσοπλευρίων διαστημάτων (ελαττωμένη ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος), χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών και ιδιαίτερα σύσπασης των κοιλιακών τοιχωμάτων κατά την εκπνοή (απόφραξη κατώτερων αεραγωγών).
- την *επίκρουση*, με τη βοήθεια της οποίας διαπιστώνονται περιοχές αμβλύτητας στην επιφάνεια του θώρακα (πύκνωση, ατελεκτασία, πλευριτική συλλογή), ανιχνεύεται τυχόν χαμηλή θέση των ημιδιαφραγμάτων (απόφραξη κατώτερων αεραγωγών-παγίδευση αέρα) και μπορεί να πραγματοποιηθεί τόσο σε βρέφη όσο και σε παιδιά
- την *ακρόαση*, με την οποία καθορίζεται η τυχόν παράταση εκπνοής σε σχέση με την εισπνοή (απόφραξη κατώτερων αεραγωγών), η ύπαρξη εισπνευστικών τριζόντων (δυσλειτουργία βρογχιολίων σε φλεγμονή αεραγωγών ή σε εγκατάσταση

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΒΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ

Πρώτο βήμα: Φυσική εξέταση-προσδιορισμός τμήματος του αναπνευστικού που πάσχει	Υπερδιάταση θώρακα+παράταση εκπνοής±συριγμός: απόφραξη τραχείας-βρόγχων-τμηματικών βρόγχων
Δεύτερο βήμα: Καθορισμός αιτίου που προκαλεί τη διαταραχή από συμπτώματα, προηγούμενο ιστορικό και επιδημιολογία νόσων	Απουσία πυρετού Ασθματικός παροξυσμός * έλεγχος παραγόντων κινδύνου για άσθμα
Τρίτο βήμα: Καθορισμός ενδεικνυόμενης θεραπευτικής αγωγής ανάλογα με το τμήμα που πάσχει και το αίτιο που προκαλεί τη διαταραχή	Σαλβουταμόλη (neb, inh), συστηματικά κορτικοστεροειδή (po, iv)
Τέταρτο βήμα: Τροποποίηση της επιλεγείσας θεραπευτικής αγωγής εφόσον δε διαπιστωθεί το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα	π.χ. προσθήκη κορτικοστεροειδών εάν διαπιστωθούν σημεία προσβολής τραχείας-βρόγχων-τμηματικών βρόγχων και δεν υπάρχει ανταπόκριση σε αρχική αγωγή με βρογχοδιασταλτικά-αντιμικροβιακά

πνευμονίας) ή συριγμού (απόφραξη τραχείας-βρόγχων-τμηματικών βρόγχων).

Ορισμοί και παθογένεια βρογχιολίτιδας, βρογχίτιδας, βρογχικού άσθματος, βρογχοπνευμονίας, πνευμονίας

Ο όρος οξεία βρογχιολίτιδα περιγράφει λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, ιογενούς αιτιολογίας που συνοδεύεται από ρινίτιδα και χαρακτηρίζεται από βήχα, ταχύπνοια, εισολκές μεσοπλευρίων διαστημάτων, σύσπαση κοιλιακών

μυών κατά την εκπνοή, παγίδευση αέρα εντός των πνευμόνων, εισπνευστικούς τρίζοντες, παράταση εκπνοής και εκπνευστικό συριγμό¹. Η κλινική αυτή εικόνα εμφανίζεται κυρίως στο πρώτο και λιγότερο στο δεύτερο και στα μετέπειτα έτη της ζωής. Κύρια παθοφυσιολογική διαταραχή στην οξεία βρογχιολίτιδα είναι η απόφραξη των κατώτερων αεραγωγών ενώ συνήθης αιτιολογικός παράγοντας είναι ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (Respiratory Syncytial Virus-RSV)³.

Μια σειρά από διαφορετικούς μηχανισμούς ερμη-

ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Τρίζοντες: δυσλειτουργία βρογχολίων	Αμβλύτητα+ ελάττωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος ή βρογχικός ήχος αναπνοής: προσβολή κυψελιδικών πόρων-ασκών, κυψελίδων (πύκνωση)	
Πυρετός ≤12 μηνών-1ο επεισόδιο: βρογχιολίτιδα >12 μηνών-1ο επεισόδιο: βρογχοπνευμονία από ιούς, μυκόπλασμα, χλαμύδια πνευμονίας (± ταυτόχρονη λοίμωξη από κοινά μικρόβια) Ανεξαρτήτως ηλικίας-πολλαπλά επεισόδια: Βρογχιολίτιδα (≤12 μηνών)- βρογχοπνευμονία (>12 μηνών) + πιθανή συνύπαρξη ασθματικού τύπου φλεγμονής * έλεγχος παραγόντων κινδύνου για άσθμα	Βρογχο-πνευμονία από κοινά μικρόβια, μυκόπλασμα, χλαμύδια πνευμονίας	Τμηματική ή λοβώδης πνευμονία από μυκόπλασμα, χλαμύδια πνευμονίας
Αδρεναλίνη (neb) για βρογχιολίτιδα Σαλβουταμόλη (neb, inh) για βρογχοπνευμονία (± αντιβιοτικά επί επηρεασμένης κλινικής εικόνας- υψηλών δεικτών φλεγμονής) Συστηματικά κορτικοστεροειδή επί πολλαπλών επεισοδίων	Αντιμικροβιακά	

νεύουν την απόφραξη των κατώτερων αεραγωγών στην οξεία βρογχιολίτιδα:

1. Βλαπτική δράση του ιού στα επιθηλιακά κύτταρα των βρόγχων και βρογχολίων και συσσωρευση νεκρωμένων κυττάρων εντός του αυλού τους⁴.
2. Διήθηση του τοιχώματος των αεραγωγών από φλεγμονώδη κύτταρα τα οποία «συντονίζονται» από T λεμφοκύτταρα που είναι ευαισθητοποιημένα έναντι του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού⁵. Τα φλεγμονώδη κύτταρα τα οποία κινητοποιούνται είναι ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα

και δενδριτικά κύτταρα, ενώ η βλαπτική τους δράση μπορεί να είναι πολύ μεγαλύτερη από τη δράση του ίδιου του ιού τον οποίο προσπαθούν να περιορίσουν. Η φλεγμονή του βρογχικού βλεννογόνου συνοδεύεται από οίδημα και υπερπαραγωγή βλέννας.

3. Σπασμός των λείων μυϊκών ινών τραχείας και στελεχιαίων-τμηματικών-υποτμηματικών βρόγχων (βρογχόσπασμος).

Ο εκπνευστικός συριγμός και οι εισπνευστικοί τρίζοντες που διαπιστώνονται στο βρέφος που

πάσχει από βρογχιολίτιδα σχετίζονται με παθολογία αεραγωγών διαφορετικής διαμέτρου. Ο συριγμός θεωρείται ότι παράγεται κατά την εκπνοή από την τυρβώδη ροή του αέρα στην τραχεία και στους βρόγχους εξαιτίας ελάττωσης της διαμέτρου του αυλού τους ως συνέπεια βρογχόσπασμου, οίδηματος του τοιχώματος ή συσώρευσης βλέννας και νεκρωμένων επιθηλιακών κυττάρων. Οι εισπνευστικοί τρίζοντες θεωρείται ότι δημιουργούνται στο τέλος της εισπνοής κατά τη διάνοιξη και είσοδο αέρα σε βρογχιόλια που είναι αποφραγμένα από οίδημα, βλέννα ή νεκρωμένα επιθηλιακά κύτταρα⁶.

Επειδή συνθήκες τυρβώδους ροής μπορεί να δημιουργούνται στους κεντρικούς αεραγωγούς (τραχεία, βρόγχους, τμηματικούς βρόγχους) και από στένωση οφειλόμενη σε βρογχόσπασμο, οίδημα και βλέννα σχετιζόμενα με φλεγμονή ασθματικού τύπου, ο συριγμός δεν αποτελεί αποκλειστικό φυσικό εύρημα της οξείας βρογχιολίτιδας. Αντίθετα, οι εισπνευστικοί τρίζοντες ιδιαίτερα όταν συνοδεύονται i) από υπερδιάταση των πνευμόνων εξαιτίας παγίδευσης αέρα και ii) από ταχύπνοια, αποτελούν το καθοριστικότερο εύρημα παθολογίας των βρογχιολίων το οποίο και κατέχει κεντρική θέση στον ορισμό της βρογχιολίτιδας σε αρκετές χώρες όπως η Αυστραλία⁶.

Πέραν του δεύτερου έτους της ζωής και στη διάρκεια λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού, μπορεί να παρουσιασθούν συμπτώματα προσβολής της τραχείας και των βρόγχων: δηλαδή παραγωγικός βήχας και στην ακρόαση του θώρακα παχείς υγροί ρόγχοι, παράταση εκπνοής και συριγμός. Ο συνδυασμός αυτός συχνά περιγράφεται με τον όρο βρογχίτιδα και συνήθως οφείλεται σε ιογενείς παράγοντες (ιοί παραϊνφουένζας, γρίπης, αδενοϊοί, ρινοϊοί, αναπνευστικός συγκυτιακός, μεταπνευμονιός) αλλά και στο μυκόπλασμα ή στα χλαμύδια της πνευμονίας.

Εάν πέραν της παθολογίας των βρόγχων υπάρχει και κατά τόπους προσβολή των βρογχιολίων και των δομών που ανήκουν σε αυτά (αναπνευστικά βρογχιόλια-κυψελιδικοί πόροι-κυψελιδικοί ασκοί-κυψελίδες), τότε στους παχείς υγρούς ρόγχους, την παράταση εκπνοής και το συριγμό προστίθενται οι εισπνευστικοί τρίζοντες κατά την ακρόαση του θώρακα. Ο συνδυασμός πυρετού, παραγωγικού βήχα, συριγμού, παχέων υγρών ρόγχων, παράτασης εκπνοής, συριγμού και τρίζοντων στα 1-2 πρώτα έτη της ζωής περιγράφεται ως βρογχιολίτιδα, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες ως βρογχοπνευμονία.

Διάχυτη παρουσία εισπνευστικών τρίζοντων

και στα δύο πνευμονικά πεδία με συνοδό πυρετό και απουσία βήχα ή παράτασης εκπνοής/συριγμού συνήθως υποδηλώνει λοίμωξη από βακτήρια (πνευμονιόκοκκος, β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας A, χρυσίζων σταφυλόκοκκος). Και σε αυτή την περίπτωση χρησιμοποιείται ο όρος βρογχοπνευμονία. Δηλαδή, η διάχυτη παρουσία τρίζοντων και πυρετού χαρακτηρίζεται ως βρογχοπνευμονία και η παρουσία παράτασης εκπνοής/συριγμού προσανατολίζει σε ιογενή αίτια ή άτυπους μικρο-οργανισμούς που την προκαλούν, ενώ η απουσία τους υποδηλώνει βακτηριακό αίτιο. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι υπάρχουν και μεικτές λοιμώξεις: ο αιτιολογικός παράγοντας που απομονώνεται στο 1/3 περίπου των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού είναι βακτήριο, στο 1/3 iός και στο υπόλοιπο 1/3 iός και βακτήριο ταυτόχρονα^{7,8}.

Υποτροπιάζουσα βρογχίτιδα ή βρογχοπνευμονία υποδηλώνει υποκείμενη διαταραχή (κυστική ίνωση, πρωτοπαθή δυσκινησία κροσσών, χρόνια εισρόφιση, ανοσοανεπάρκεια). Ως υποτροπιάζουσα βρογχίτιδα -συχνά με αφορμή εμπύρετη ιογενή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού- εκδηλώνεται το βρογχικό άσθμα (χρόνια ηωσινοφιλική βρογχίτιδα).

Το βρογχικό άσθμα είναι διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος που χαρακτηρίζεται από: 1) υποτροπιάζοντα επεισόδια απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών, 2) χρόνια φλεγμονή του βρογχικού βλεννογόνου (διήθηση κυρίως από ηωσινόφιλα και λεμφοκύτταρα) και 3) βρογχική υπεραντιδραστικότητα^{2,9,10}. Η απόφραξη των αεραγωγών είναι αναστρέψιμη είτε χωρίς θεραπεία όπως συμβαίνει και στη βρογχιολίτιδα, είτε μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικών ή/και κορτικοστεροειδών.

Τα πιο χαρακτηριστικά συμπτώματα της απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών είναι -όπως και στη βρογχιολίτιδα- ο βήχας, η παράταση εκπνοής, ο εκπνευστικός συριγμός και σε παροξυσμούς της νόσου οι εισολκές μεσοπλευρίων διαστημάτων και η χρήση επικουρικών μυών. Αντίθετα, στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών απουσιάζουν οι εισπνευστικοί τρίζοντες εκτός εάν συνυπάρχει ιογενής βρογχοπνευμονία. Τα συμπτώματα και σημεία αυτά εμφανίζονται ή επιδεινώνονται τη νύκτα, μετά από άσκηση, έκθεση σε περιβάλλον με χαμηλή θερμοκρασία ή αλλεργιογόνα καθώς και μετά ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού.

Ο όρος πνευμονία αναφέρεται σε φλεγμονή του πνευμονικού παρεγχύματος η οποία έχει ως συνέπεια την ανάπτυξη πύκνωσης των τελικών αεροχώρων (κυψελιδικοί πόροι, κυψελιδικοί ασκοί, κυψελίδες) και η οποία οφείλεται σε λοιμογόνους παράγοντες¹¹. Η πνευμονία χαρακτηρίζεται ως λοβώδης εφόσον καταλαμβάνει έναν ή περισσότερους πνευμονικούς λοβούς. Μπορεί όμως να προσβάλλει μόνο συγκεκριμένα βρογχοπνευμονικά τμήματα (τμηματική). Τόσο η λοβώδης όσο και η τμηματική πνευμονία οφείλονται στα κοινά μικρόβια ή στους άτυπους μικροοργανισμούς που μπορούν να προκαλέσουν βρογχοπνευμονία και λιγότερο συχνά σε ιούς (π.χ. αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, αδενοϊός).

Η τυπική κλινική εικόνα της λοβώδους ή τμηματικής πνευμονίας περιλαμβάνει πυρετό που ξεπερνά τους 38,5 °C, ρίγος και ταχύπνοια. Ο βήχας αρχικά απουσιάζει αλλά είναι περισσότερο συχνός στη φάση της λύσης της πνευμονίας. Κατά τη φυσική εξέταση του θώρακα ανιχνεύονται εισπνευστικοί τρίζοντες (σημείο δυσλειτουργίας βρογχιολίων) και καθώς η νόσος εξελίσσεται, ανιχνεύονται ευρήματα πύκνωσης του πνευμονικού παρεγχύματος (αμβλύτητα κατά την επίκρουση, ελάττωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος, βρογχικός ήχος αναπνοής). Δεν υπάρχουν συνήθως σημεία απόφραξης των κατώτερων αεραγωγών (παράταση εκπνοής, εκπνευστικοί συρίττοντες), εκτός εάν ο αιτιολογικός παράγοντας είναι μυκόπλασμα ή χλαμύδιο της πνευμονίας.

Πρώτο βήμα: Ευρήματα από τη φυσική εξέταση και καθορισμός του τμήματος ή των τμημάτων του κατώτερου αναπνευστικού τα οποία πάσχουν

Με βάση όσα ήδη αναφέρθηκαν, σκοπός της φυσικής εξέτασης είναι η διαπίστωση του τμήματος του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος που πάσχει. Η υπερδιάταση του θώρακα (επισκόπηση, επίκρουση), η παράταση εκπνοής και ο συριγμός δείχνουν απόφραξη τραχείας-βρόγχων. Η παρουσία τριζόντων είναι συμβατή με παθολογία στο επίπεδο των βρογχιολίων. Η ανίχνευση αμβλύτητας (επίκρουση), ελάττωσης αναπνευστικού ψιθυρίσματος και βρογχικού ήχου αναπνοής φανερώνουν πύκνωση του πνευμονικού παρεγχύματος. Κατά την εγκατάσταση μίας πύκνωσης σχεδόν πάντα προηγείται δυσλειτουργία στο επίπεδο των βρογ-

χιολίων (εισπνευστικοί τρίζοντες).

Οι πιθανοί τύποι παθοφυσιολογικών διαταραχών είναι οι ακόλουθοι: 1) παθολογία τραχείας-βρόγχων-τμηματικών βρόγχων (ασθματικός παροξυσμός, βρογχίτιδα από άτυπους μικρο-οργανισμούς-ιούς), 2) παθολογία τραχείας-βρόγχων-βρογχιολίων (ιοί, άτυποι μικρο-οργανισμοί), 3) παθολογία πνευμονικού παρεγχύματος (πύκνωση) με συνοδό δυσλειτουργία βρογχιολίων στην αρχική φάση (κοινά μικρόβια, άτυποι μικρο-οργανισμοί, σπάνια ιοί), 4) παθολογία τραχείας-βρόγχων-βρογχιολίων-πνευμονικού παρεγχύματος (άτυποι μικρο-οργανισμοί ή συνύπαρξη βακτηριακής και ιογενούς λοίμωξης).

Δεύτερο βήμα: Καθορισμός του πιθανού αιτίου που ευθύνεται για τη διαταραχή του συγκεκριμένου τμήματος του αναπνευστικού με βάση τα συμπτώματα και το προηγούμενο ιστορικό του ασθενούς αλλά και την επιδημιολογία των νόσων

Ήδη αναφέρθηκε ότι τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης είναι δυνατόν να προσανατολίσουν ως προς το είδος του λοιμογόνου παράγοντα που έχει πιθανόν προσβάλλει το κατώτερο αναπνευστικό. Στοιχεία από το παρόν και προηγούμενο ιστορικό του ασθενούς αλλά και η γνωστή επιδημιολογία των νόσων ανά ηλικία μπορούν να προσανατολίσουν περαιτέρω για το ειδικό αίτιο της παρατηρούμενης διαταραχής του αναπνευστικού συστήματος. Μερικά συνηθισμένα διαγνωστικά ενδεχόμενα: 1) προσβολή τραχείας-βρόγχων, βήχας, απουσία πυρετού, παρόμοια προηγούμενα επεισόδια: ασθματικός παροξυσμός, 2) προσβολή τραχείας-βρόγχων-βρογχιολίων-πυρετός, βήχας, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού, 1ο έτος της ζωής, πρώτο επεισόδιο, φθινόπωρο έως άνοιξη: βρογχιολίτιδα, 3) εστιακή προσβολή πνευμονικού παρεγχύματος, υψηλός, πυρετός, απουσία βήχα, υψηλοί δείκτες φλεγμονής: βακτηριακή λοβώδης ή τμηματική πνευμονία, 4) διάχυτη προσβολή πνευμονικού παρεγχύματος, πυρετός, απουσία βήχα, υψηλοί δείκτες φλεγμονής: βακτηριακή βρογχοπνευμονία, 5) προσβολή τραχείας-βρόγχων-βρογχιολίων, προσβολή πνευμονικού παρεγχύματος, πυρετός, βήχας, 1ο επεισόδιο, ηλικία > 1 έτους: ιογενής βρογχοπνευμονία ή βρογχοπνευμονία οφειλόμενη σε μεικτή λοίμωξη, 5) προσβολή τραχείας-βρόγχων-βρογχιολίων, προσβολή πνευμονικού παρεγχύματος, πυρετός,

βήχας, πολλαπλά επεισόδια, ηλικία οποιαδήποτε: ιογενής βρογχοπνευμονία ή βρογχοπνευμονία οφειλόμενη σε μεικτή λοίμωξη με πιθανή συνυπάρχουσα ασθματικού τύπου φλεγμονή.

Ευρήματα από τη διαχρονική μελέτη της Tuscon (Arizona, USA) βοηθούν στην αναγνώριση ασθματικού τύπου φλεγμονής σε παιδί που κατά τα λοιπά μπορεί να λάβει τη διάγνωση ιογενούς βρογχοπνευμονίας. Αυξημένο κίνδυνο για βρογχικό άσθμα έχουν παιδιά που στα 3 πρώτα έτη της ζωής έχουν 4 τουλάχιστον επεισόδια συριγμού κατά τη διάρκεια 12 μηνών και εκπληρώνουν ένα από τα ακόλουθα κριτήρια²:

Μείζονα Κριτήρια: 1) Ιστορικό άσθματος σε έναν από τους γονείς. 2) Διάγνωση εκζέματος στο παιδί. 3) Ευαισθητοποίηση του παιδιού σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα.

Ελάσσονα Κριτήρια: 1) Ευαισθητοποίηση του παιδιού σε τροφικά αλλεργιογόνα. 2) Ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα $\geq 4\%$. 3) Ιστορικό συριγμού χωρίς παρουσία ιογενούς λοίμωξης.

Επίσης αυξημένο κίνδυνο για βρογχικό άσθμα έχουν παιδιά με: επίμονα συμπτώματα από το αναπνευστικό για τουλάχιστον 4 εβδομάδες ή επεισόδια απόφραξης τραχείας-βρόγχων-βρογχιολίων για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτείται η χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών².

Τρίτο βήμα: Επιλογή της ενδεικνυόμενης θεραπευτικής αγωγής ανάλογα με το ανατομικό τμήμα που πάσχει και το πιθανό αίτιο που προκαλεί τη διαταραχή

Μετά τον εντοπισμό του ανατομικού στοιχείου ή στοιχείων του αναπνευστικού συστήματος που πάσχουν και τον προσδιορισμό του πιθανού αίτιου επιλέγεται η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. Μερικά θεραπευτικά ενδεχόμενα:

1) ασθματικός παροξυσμός: βρογχοδιασταλτικά-κορτικοστεροειδή, 2) βρογχολίτιδα: αδρεναλίνη με νεφελοποίηση, 3) βακτηριακή λοβώδης ή τμηματική πνευμονία: αντιβιοτικά, 4) βακτηριακή βρογχοπνευμονία: αντιβιοτικά, 5) ιογενής βρογχοπνευμονία ή βρογχοπνευμονία οφειλόμενη σε μεικτή λοίμωξη: βρογχοδιασταλτικά-αντιβιοτικά, 5) ιογενής βρογχοπνευμονία ή βρογχοπνευμονία οφειλόμενη σε μεικτή λοίμωξη με πιθανή συνυπάρχουσα ασθματικού τύπου φλεγμονή: βρογχοδιασταλτικά-αντιβιοτικά-κορτικοστεροειδή.

Τέταρτο βήμα: Τροποποίηση της αγωγής που έχει χορηγηθεί εφόσον στην πορεία δεν διαπιστωθεί ανταπόκριση στη θεραπεία

Εφόσον η θεραπευτική αγωγή που επιλέχθηκε δεν οδηγήσει στην αναμενόμενη κλινική βελτίωση, τότε η υπόθεση εργασίας μεταβάλλεται και η αγωγή τροποποιείται ανάλογα. Για παράδειγμα, εάν υπάρχουν σημεία προσβολής τραχείας-βρόγχων-τμηματικών βρόγχων και η αρχική αγωγή με βρογχοδιασταλτικά-αντιβιοτικά δεν απέδωσε προστίθενται συστηματικά κορτικοστεροειδή.

Κλινικό παράδειγμα

- Βρέφος ηλικίας 17 μηνών
- Εμφανίζει πυρετό έως 38,1 °C, βήχα
- Στη φυσική εξέταση συριγμός/εισπνευστικοί τρίζοντες και στα δύο ημιθωράκια
- Απουσία αμβλύτητας στην επίκρουση, ελαττωμένου αναπνευστικού ψιθυρίσματος ή βρογχικού ήχου αναπνοής
- Ήπια υποξαιμία, χαμηλοί δείκτες φλεγμονής
- Ιστορικό δύο νοσηλειών εξαιτίας συριγμού και αναπνευστικής δυσχέρειας.

Η αντιμετώπιση του βρέφους κατά βήματα (πίνακας 1):

Πρώτο βήμα: Ο συριγμός και οι τρίζοντες χωρίς αμβλύτητα στην επίκρουση ή ελάττωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος δείχνουν προσβολή τραχείας-βρόγχων-τμηματικών βρόγχων-βρογχιολίων χωρίς πύκνωση σε επίπεδο κυψελίδων.

Δεύτερο βήμα: Ο πυρετός, οι τρίζοντες, οι χαμηλοί δείκτες φλεγμονής και η ηλικία προσανατολίζουν σε βρογχοπνευμονία κυρίως από ιό (πολύ λιγότερο πιθανά μυκόπλασμα ή χλαμύδια πνευμονίας). Εάν ο πυρετός ήταν υψηλότερος, το ενδεχόμενο παρουσίας και βακτηριακής λοίμωξης, θα έπρεπε να εξετασθεί σοβαρά. Για ηλικία ≤ 12 μηνών, η διάγνωση θα ήταν βρογχολίτιδα. Η παρουσία προηγούμενων νοσηλειών εξαιτίας αναπνευστικής δυσχέρειας προσανατολίζει στη συνύπαρξη ασθματικού τύπου φλεγμονής των αεραγωγών.

Τρίτο βήμα: Έναρξη θεραπευτικής αγωγής με εισπνεόμενη σαλβουταμόλη με ενδεχόμενη χρήση μακρολίδης από του στόματος. Προσθήκη

β-λακτάμης επί κλινικής υποψίας λοίμωξης με κοινά μικρόβια.

Τέταρτο βήμα: Επί μη βελτίωσης συριγμού-παράτασης εκπνοής και με συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου για άσθμα, πιθανή προσθήκη συστηματικού κορτικοστεροειδούς.

Ποια είναι πρακτικά τα οφέλη από την παραπάνω διαδικασία;

- Αποφυγή χρήσης αντιμικροβιακών και κορτικοστεροειδών σε περιστατικά βρογχολίτιδας.
- Χορήγηση των αναγκαίων βρογχοδιασταλτικών σε παιδιά με βρογχοπνευμονία από ιογενείς παράγοντες ή άτυπους μικρο-οργανισμούς.
- Αποφυγή θεραπείας με συστηματικά κορτικοστεροειδή σε περιπτώσεις βρογχοπνευμονίας, χωρίς συνοδό προσβολή τραχείας-βρόγχων, η οποία συχνά προκαλείται από κοινά μικρόβια.

Συμπεράσματα

Η φυσική εξέταση κατά πρώτο λόγο, με στοιχεία από το ιστορικό και τη γνωστή επιδημιολογία των νόσων επιτρέπει τον προσδιορισμό του πιθανού αιτίου που προκαλεί διαταραχή του κατώτερου αναπνευστικού στην παιδική ηλικία και την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής. Η ορθή αξιολόγηση περιορίζει την κατάχρηση των εισπνεόμενων ή από του στόματος κορτικοστεροειδών, αλλά και των αντιμικροβιακών φαρμάκων.

ANTIFUNGAL MEDICATIONS IN THE OUTPATIENT PEDIATRIC SETTING

Θ. Ζαούτης: This review will focus on the treatment of the three most common superficial fungal infections encountered by the pediatrician, dermatophyte infections including: tinea capitis, tinea corporis, tinea pedis and tinea cruris; candidiasis and tinea versicolor.

Dermatophyte Infections

Tinea capitis occurs most commonly in prepubertal children with a peak age of 4 years. The incidence has increased over the past decade. The etiology of tinea capitis varies by region. In the United States, 90% of tinea capitis is caused by *Trichophyton tonsurans* while in Europe the predominant species is *Microsporum*. The lesions of tinea capitis develop gradually on the scalp and may have various presentations ranging

from round, distinct lesions to diffusely dry scalp. The lesions are usually pruritic. The diagnosis is clinical and is usually made by characteristic lesions. If confirmatory testing is required, a potassium hydroxide (KOH) preparation of the skin lesion or a fungal culture could be performed.

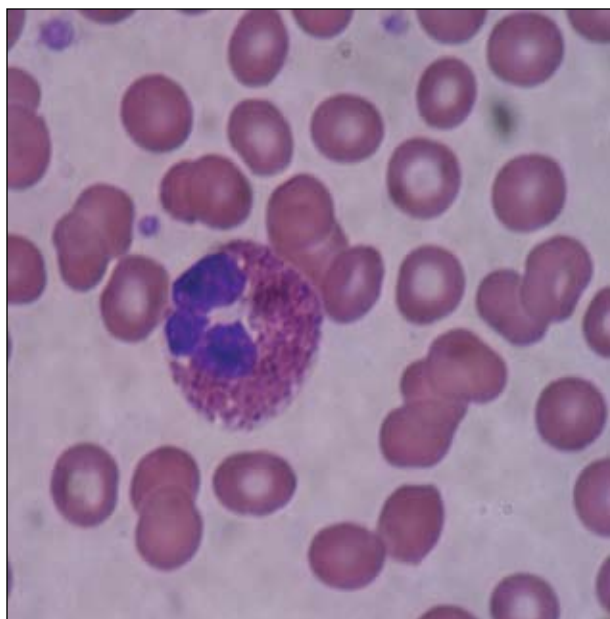
Tinea capitis can be treated with griseofulvin, terbinafine, itraconazole or fluconazole. Treatment is always systemic because topical agents do not penetrate the hair follicle. Griseofulvin inhibits fungal mitosis and is mainly effective against dermatophytes (not other fungi). It is the oldest agent used for this infection; however, with the emergence of newer agents with reduced toxicity, enhanced efficacy and shorter duration of therapy, the use of griseofulvin is now limited.

Terbinafine is viable alternative and preferable to griseofulvin because it is more effective, less toxic and requires a shorter course of therapy. Terbinafine is the treatment of choice for infections caused by *Trichophyton*. The daily dose of terbinafine for the treatment of tinea capitis is: 62.5 mg for children 10-20kg, 25mg for children 20-40 kg, and 250 mg for children ≥ 40 kg. A weight-based dose of 4 to 5 mg/kg per day is an alternative. Terbinafine is concentrated in the hair and may remain present at fungicidal concentrations for several weeks. The usual duration of treatment is 4 weeks but 2 weeks of therapy has also been reported to be effective. Infections caused by *Microsporum* usually require a higher dosage or longer treatment course, and in this case, griseofulvin's efficacy is superior to that of terbinafine and is less costly. Griseofulvin should be administered at 20-25 mg/kg/once daily, taken with high-fat food for 6-12 weeks.

Itraconazole requires a 2-week regimen for *Trichophyton* infections and 6 weeks for *Microsporum* infections, which is comparable to griseofulvin.

Fluconazole requires 2 to 4 weeks of treatment and also has similar efficacy to griseofulvin. Fluconazole is a relatively safe drug and can also be used as a once-weekly dosing regimen for 8-12 weeks. This offers pediatricians a good option for patients who have difficulty complying with daily medication administration.

Like tinea capitis, tinea corporis is also seen most commonly in young children. Skin lesions of tinea corporis are usually annular, hence the term "ringworm"; may be flesh colored, erythematous or violet to brown in color. Highly inflammatory lesions



ΕΙΚΟΝΑ 1. Ηωσινόφιλο με τα λόβια του πυρήνα και τα κοκκία του κυτταροπλάσματος, στο κέντρο της εικόνας. Παράλληλα υπάρχουν πολλά ερυθρά αιμοσφαίρια.

may be pustular. Lesions may occur anywhere on the body. Tinea corporis can be treated with topical azoles or allylamines. Terbinafine 1% emulsion gel is effective in children and 2 weeks is usually adequate. If infections are recalcitrant or recurrent, a course of oral therapy with either itraconazole or terbinafine should be considered in addition to topical therapy.

In contrast to tinea corporis and tinea capitis, tinea pedis and tinea cruris are uncommon in preadolescent children. Treatment for tinea cruris is similar to the treatment for tinea corporis. Tinea pedis can also be treated with topical therapy. Topical therapy with miconazole or clotrimazole can be applied once or twice daily to the affected area for 1 to 4 weeks, depending on the patient's response. Systemic therapy is combined with topical therapy to prevent recurrences, and data show that itraconazole twice daily for one week results in an 85% cure rate.

Onychomycosis typically involves toenails more than fingernails and is characterized by a white, yellow, or silvery discoloration of the lateral border or distal portion of the nail. The affected nail(s) eventually becomes discolored, thickened, and deformed.

Candidiasis

Candida infections that are commonly seen in the pediatric office include candidal diaper dermatitis, oropharyngeal candidiasis (thrush) and occasionally vulvovaginal candidiasis. Candidal dermatitis is characterized by diffuse erythema, raised lesions with sharp margins which are pustulovesicular. Satellite lesions are common. Candida prefers dark, warm moist environments such as the axillae, skin folds/creases, groin, breasts and in infants, diaper area.

The treatment of oropharyngeal candidiasis consists of topical therapy with clotrimazole or nystatin. The alternative to topical therapy is fluconazole for moderate to severe disease, which can be administered 6 to 12/mg/kg/day. Duration of therapy is typically 1-2 weeks for any of these drugs.

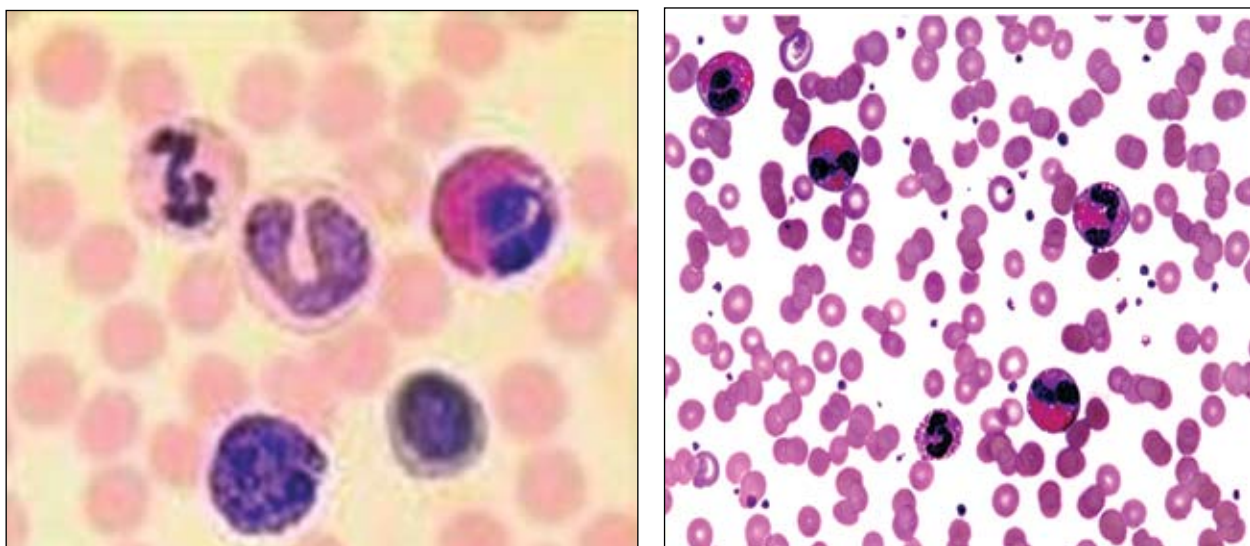
For candidal diaper dermatitis, topical therapy with nystatin, miconazole, or clotrimazole is effective and should be applied to each diaper change or four times per day. For this infection, oral therapy should be reserved for children with frequent recurrences.

Vulvovaginal candidiasis can be treated with one dose of 150 mg, which is very effective therapy. Topical agents such as miconazole, clotrimazole, or nystatin are also effective, and data have not indicated that any of these agents are superior. Recurring infections are treated with 10-14 days of induction therapy with topical or oral azole, followed by fluconazole once per week for 6 months.

Tinea versicolor

Tinea versicolor is caused by *Malassezia furfur* (also called *Pityrosporum ovale*). The infection is characterized by the presence of scaling, oval macular patches. The lesions may be hypopigmented or hyperpigmented, depending on the sunlight exposure and complexion. The rash is typically distributed on the upper trunk, neck, and proximal arms (high amount of sebum and free fatty acids, which organism requires). It is occasionally seen on the face.

For treatment of tinea versicolor, topical agents are preferred, especially in children. Selenium sulfide suspension, sodium thiosulfate lotion and 3% to 6% salicylic acid should be applied once or twice daily for 2 to 4 weeks. Oral agents are reserved for infections that are recurring, and fluconazole,



ΕΙΚΟΝΑ 2. Στο φυσιολογικό περιφερικό αίμα παρατηρείται ένα ηωσινόφιλο (δεξιά άνω γωνία στην αριστερή εικόνα), ενώ στην ηωσινοφιλία (δεξιά εικόνα) παρατηρούνται πολλά ηωσινόφιλα και ένα μόνο ουδετερόφιλο.

ketoconazole or itraconazole can be used for 7 to 10 days. Recurrences of tinea versicolor are frequent and can be seen in up to 60% of patients in the first year and 80% in the second year. In patients with recurrent infections, a relatively safe regimen is topical selenium sulfide on the first and third day of the month for 6 months. Alternative regimens include ketoconazole 400 mg once a month or 200 mg for 3 consecutive days at the beginning of every month or itraconazole 200 mg twice daily on 1 day a month for 6 months.

ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΑ – ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Μ. Μοσχόβη: Η ηωσινοφιλία δεν απαντάται συχνά, όμως με τον προληπτικό αιματολογικό έλεγχο που γίνεται όλο και πιο συχνά, διαπιστώνονται αυξημένα επίπεδα ηωσινοφίλων στο αίμα, ενδεχομένως χωρίς άλλες εκδηλώσεις, που προβληματίζουν γιατρούς και γονείς. Ερέθισμα για την επιλογή του θέματος της ηωσινοφιλίας στην 44η Θεραπευτική Ενημέρωση απετέλεσε η αυξανόμενη συχνότητα παραπομπής ασθενών που παρουσιάζουν ηωσινοφιλία για διερεύνηση.

Για το λόγο αυτό κρίθηκε σκόπιμο να αναλυθούν και να συζητηθούν τα αίτια αλλά και η παθογένεια, η εργαστηριακή διερεύνηση και η αντιμετώπιση της ηωσινοφιλίας, η οποία μπορεί να έχει μεγάλο κλινικό εύρος από την ήπια έως τη σοβαρή ηωσινοφιλία που μπορεί να θέσει σε κίν-

δυνο τη ζωή του ασθενή. Η στενή συνεργασία του Παιδιάτρου με τον Παιδο-Αιματολόγο-Ογκολόγο φαίνεται ότι είναι απαραίτητη τόσο στην έγκαιρη διάγνωση όσο και στην αντιμετώπιση και η αναγκαιότητα αυτή γίνεται ακόμη πιο ισχυρή από το γεγονός ότι σε σπάνιες περιπτώσεις η ηωσινοφιλία μπορεί να προκαλέσει σημαντικές βλάβες στους ιστούς και να θιγούν σημαντικά όργανα όπως ο εγκέφαλος, η καρδιά οι νεφροί και οι πνεύμονες.

Το ηωσινόφιλο, πολυμορφοπύρρηνο όπως και το ουδετερόφιλο, το μακροφάγο και το βασεόφιλο είναι οι τελικοί εκπρόσωποι της ωρίμανσης της κοκκιώδους σειράς. Κυκλοφορεί στο περιφερικό αίμα, αλλά βρίσκεται και στους ιστούς. Μορφολογικά έχει μέγεθος 12-17 μικρά, είναι λίγο μεγαλύτερο από το ουδετερόφιλο, έχει διλοβο πυρήνα και στο κυτταρόπλασμά του έχει χαρακτηριστικά μεγάλα κοκκία που περιέχουν ένζυμα, χημικούς διαβιβαστές όπως είναι η ισταμίνη και κυτταροτοξικές πρωτεΐνες που εκλύονται όταν ενεργοποιηθεί το ηωσινόφιλο (αποκοκκιοποίηση). Οι πρωτεΐνες αυτές είναι τοξικές για τα παράσιτα αλλά και για τους ιστούς. Ονομάστηκε ηωσινόφιλο από τον Paul Erlich το 1879, γιατί τα κοκκία του βάφονται ερυθρά με τη χρωστική ηωσίνη (εικόνα 1,2).

Τα ηωσινόφιλα αποτελούν το 5-7% των λευκών αιμοσφαιρίων, και παραμένουν στην κυκλοφορία,

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.
ΑΠΟΛΥΤΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΩΝ
ΣΤΟ ΑΙΜΑ

Φυσιολογικά :	<700/mm ³
Ηωσινοφιλία	
-Ήπια	700-1500/ mm ³
-Μέτρια	1500-5000/ mm ³
-Σοβαρή	> 5.000/mm ³

στο αίμα, περίπου 8-12 ώρες και στη συνέχεια μεταναστεύουν, στο θύμο, στους λεμφαδένες, στο σπλήνα, στους ιστούς που είναι εκτεθειμένοι στο εξωτερικό περιβάλλον όπως στις ωθήκες και στον τράχηλο της μήτρας, στο τραχειοβρογχικό δένδρο και στο κατώτερο πεπτικό. Σε φυσιολογικές συνθήκες ηωσινόφιλα, δεν ευρίσκονται στο δέρμα, στον πνεύμονα, στον οισοφάγο και σε άλλα όργανα. Έτσι, η ύπαρξη ηωσινοφίλων σε αυτά τα όργανα θεωρείται παθολογική και υποδηλώνει νόσο.

Παραγωγή, προσκόλληση και μετανάστευση ηωσινοφίλων

Τα ηωσινόφιλα παράγονται και ωριμάζουν στο μυελό των οστών. Η διαφοροποίηση τους στο μυελό των οστών εξαρτάται από τις κυτταροκίνες ιντερλευκίνη 3 (IL-3), ιντερλευκίνη 5 (IL-5) και από τον αυξητικό παράγοντα granulocytemacrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). Αυξημένη παραγωγή κυρίως της ιντερλευκίνης-5 μπορεί να οδηγήσει σε έντονη ηωσινοφιλία.

Τα ηωσινόφιλα εγχαλείπουν την κυκλοφορία όταν ενεργοποιούνται στην επιφάνειά τους μόρια προσκόλλησης, όπως η L-σελεκτίνη και η β1-ιντεγρίνη και συνδέονται με το αγγειακό ενδοθήλιο μέσω του ενδοκυττάριου παράγοντα προσκόλλησης-1 (intracellular adhesion molecule 1, ICAM-1) και του αγγειακού παράγοντα προσκόλλησης-1 (vascular adhesion molecule-1, VCAM-1). Μεταναστεύουν στους ιστούς ή στις θέσεις φλεγμονής ανταποκρινόμενα στις χημοκίνες CCL11 (eotaxin-1), CCL24 (eotaxin-2) και στα λευκοτριένια όπως τα λευκοτριένια B4 (LTB4) και MCP1/4.

Τα ηωσινόφιλα έχουν βασικό ρόλο στη διαδικασία της φλεγμονής, με κύρια βιολογική αποστολή τη φαγοκυττάρωση ανοσοσυμπλεγμάτων. Διάφορες ουσίες που μετέχουν στη φλεγμονώδη διεργασία παίζουν ρόλο χημειοτακτικού παράγοντα για τα

ηωσινόφιλα.

Σε φυσιολογικές συνθήκες τα ηωσινόφιλα όταν διέλθουν στους ιστούς, δεν επανακυκλοφορούν στο αίμα αλλά επιβιώνουν εκεί για 10-12 ημέρες και μετά καταστρέφονται μέσω αποπτωτικών μηχανισμών, αποκοκκιώνονται και εκφυλίζονται.

Στις θέσεις φλεγμονής τα ηωσινόφιλα ενεργοποιούνται από την παραγωγή κυττοκινών τύπου-2 που παράγονται από τα helperT-λεμφοκύτταρα (Th2). Επίσης σημαντική εκτός από τη διαφοροποίηση, αλλά και για την ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων φαίνεται ότι είναι και η IL-5.

Λειτουργία ηωσινοφίλων

Τα ηωσινόφιλα λειτουργούν α) ως φαγοκύτταρα, β) ως εκκριτικά κύτταρα αδειάζοντας το περιεχόμενο των κοκκίων τους και γ) ως ανοσορρυθμιστικά κύτταρα άλλοτε με ανοσοενισχυτική και άλλοτε με ανοσοκατασταλτική δράση. Συμμετέχουν στην ανοσολογική απάντηση του οργανισμού σε παραιοτικές λοιμώξεις και η ηωσινοφιλία που παρατηρείται οφείλεται κυρίως στην ιντερλευκίνη-5 που παράγεται από τα Th-2 λεμφοκύτταρα. Τα ηωσινόφιλα παρά το ότι έχουν την ικανότητα να φαγοκυτταρώνουν, καταστρέφουν τα παράσιτα όχι με τη φαγοκυττάρωση αλλά προσκολλώνται στην επιφάνειά τους και τα καταστρέφουν αδειάζοντας κυταροτοξικές πρωτεΐνες από τα κοκκία τους και με την παραγωγή ελεύθερων ριζών που οξειδώνουν την επιφάνεια των παρασίτων.

Τα ηωσινόφιλα έχουν επίσης σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των αλλεργικών παθήσεων. Παράγουν μεσολαβητές φλεγμονής που τους αποθηκεύουν στα κοκκία τους και τα οποία αδειάζουν όταν χρειασθεί προκαλώντας ιστική καταστροφή. Τα κοκκία επίσης περιέχουν την κύρια βασική πρωτεΐνη που αυξάνει την αντιδραστικότητα των λείων μυικών ινών προκαλώντας βροχόσπασμο. Επάγουν επίσης την αποκοκκιοποίηση των μαστοκυττάρων και των βασεόφιλων κυττάρων. Η ιστική καταστροφή που προκαλούν τα ηωσινόφιλα είναι το μείζον πρόβλημα στις πρωτοπαθείς αλλά και στις δευτεροπαθείς ηωσινοφιλίες.

Φυσιολογικές τιμές ηωσινοφίλων

Οι τιμές των ηωσινοφίλων στο αίμα παρουσιάζουν διακυμάνσεις και εξαρτώνται από την ηλικία, την ώρα της αιμοληψίας, την προηγηθείσα άσκηση. Τα ηωσινόφιλα κυμαίνονται αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα κορτιζόλης στο αίμα, με αποτέλεσμα να είναι μεγαλύτερη η τιμή των ηωσινοφίλων το

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.
ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΗ, ΜΗ-ΚΛΩΝΙΚΗ, ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΑ.

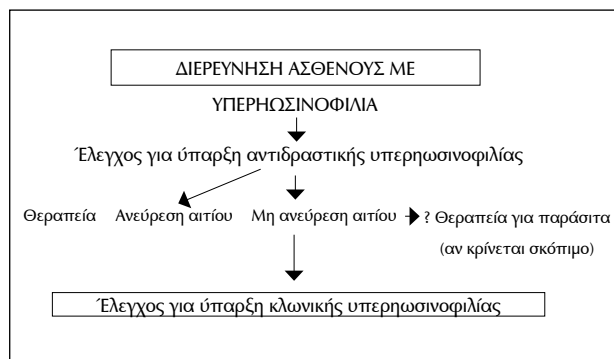
Λοιμώδεις, μη παρασιτικοί, παράγοντες Βακτήρια (πνευμονιόκοκκος, μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης) Ιοί (HIV, HTLV-II, ερπητοϊοί) Χλαμύδια της πνευμονίας (κυρίως σε παιδιά) Ρικέτσιες Μύκητες (κοκκιδιομύκωση, πνευμονική ασπεργίλλωση, κρυπτοκόκκος)	αγγειίτιδα (σύνδρομο Churg-Strauss) Αγγειίτιδες υπερευαισθησίας Οζώδης πολυαρτηρίτις Σύνδρομο Shulman Κοκκιωμάτωση Wegener Ρευματική αρθρίτις (βαριά μορφή) Σύνδρομο Sjögren	Σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας Σύνδρομο Wiskott-Aldrich Ανεπάρκεια IgA με ατοπία Σύνδρομο με υπερ-IgE-γαμμασφαιριναιμία και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις (σύνδρομο Job) Σύνδρομο Nezelof
Παρασιτώσεις Τροπική ηωσινοφιλία Σπλαχνική ηωσινοφιλία (visceral leishmaniasis) Λοιμώξεις από: Φιλάρια (Wuchereria bancrofti, Brugia malayi) Ancylostomoduodenale Toxocaracanis Ascariasis Trichinella spiralis Nippostrongylus brasiliensis Fasciola hepatica Schistosoma mansoni Echinococcus-υδατίδες κύστες Trichuris trichura Capillaria Gnathostoma Enterobius vermicularis Isospora belli Dientamoeba fragilis Toxoplasma: το μόνο πρωτόζωο-παράσιτο που προκαλεί ηωσινοφιλία	Αναπνευστικά νοσήματα Παροδική πνευμονική ηωσινοφιλία (σύνδρομο Loeffler) Παρατεταμένη πνευμονική ηωσινοφιλία (PIE σύνδρομο) Βρογχεκτασία Κυστική ίνωση Πνευμονίτις εξ υπερευαισθησίας	Νεοπλασματικά νοσήματα Καρκίνος μαστού Καρκίνος πνεύμονος Καρκίνος νεφρού Καρκίνος γεννητικών οργάνων Νέοπλασμα αγγείων Νόσος Hodgkin Μη-Hodgkin λεμφώματα Αγγειοανοσοβλαστική λεμφαδενοπάθεια Αγγειοβλαστική λεμφοειδής υπερπλασία (νόσος Kimura-Weil) Ιστικοκυττάρωση Langerhans
Νοσήματα του συνδετικού ιστού Αγγειίτιδες Αλλεργική κοκκιωμάτωση με	Αλλεργικά νοσήματα Άσθμα Αλλεργική ρινίτις Αλλεργική επιπεφυκίτις Ατοπική δερματίτις, ουρτικάρια Αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε φάρμακα (διάμεση νεφρίτιδα, χολοστατική ηπατίτιδα, απωλεπτική δερματίτις): ενοχοποιούνται κυρίως καρβαμαζεπίνη, IL-2, GM-CSF, μαπροτιλίνη και μινοκυκλίνη Δερματικά νοσήματα Ψωρίαση Ηωσινοφιλική κυτταρίτις (σύνδρομο Wells) Φλυκταινώδες πεμφιγοειδές Υποτροπιάζουσα κοκκιωμάτωση δερματίτις	Νοσήματα του γαστρεντερικού σωλήνα Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου Ηωσινοφιλική γαστρεντερίτις Σπάνιες αιτίες Χρόνια αιμοδιύλιση Νόσος μοσχεύματος εναντίον του ξενιστή Οξεία παγκρεατίτις Σύνδρομο ηωσινοφιλίας-μυαλγίας σχετιζόμενο με την τρυπτοφάνη Ηωσινοφιλία μετά ακτινοθεραπεία Νόσος Addison

βράδυ και χαμηλότερη το πρωί. Παράγοντες που μειώνουν τους αριθμούς των ηωσινοφίλων εκτός από τα κορτικοειδή είναι τα β-αδρενεργικά φάρμακα, το stress, καθώς και ιογενείς και μικροβιακές λοιμώξεις πιθανόν μέσω αυξημένης παραγωγής

κορτικοειδών.

Στους ιστούς, η συγκέντρωση των ηωσινοφίλων είναι περίπου 100-300 φορές μεγαλύτερη από ότι στο αίμα.

Ηωσινοφιλία στο αίμα μπορεί να μην συνδυάζε-



Σχήμα 1.

ται πάντοτε με ηωσινοφιλία στους ιστούς αλλά σπανιότερα μπορεί να συμβαίνει και το αντίστροφο, δηλαδή ηωσινοφιλία στους ιστούς να μην συνοδεύεται από ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα. Σε καταστάσεις αλλεργίας, παρασιτώσεις, αλλά και σε άλλες διαταραχές που περιγράφονται στον πίνακα 2, τα αυξημένα ηωσινόφιλα στο αίμα είναι αποτέλεσμα της διέγερσης της παραγωγής τους και του αυξημένου ρυθμού εξόδου τους από το μυελό στο αίμα.

Φυσιολογικά τα ηωσινόφιλα αποτελούν το 1-4% των λευκών αιμοσφαιρίων στο περιφερικό αίμα. Ο απόλυτος αριθμός των ηωσινοφίλων φυσιολογικά είναι περίπου 400/mm³. Εντούτοις σε υγιή παιδιά έχουν αναφερθεί τιμές έως 650/mm³.

Ως ηωσινοφιλία ορίζεται ο απόλυτος αριθμός των ηωσινοφίλων >700/mm³ και διακρίνεται σε ήπια ηωσινοφιλία όταν ο απόλυτος αριθμός των ηωσινοφίλων είναι 700-1500/mm³, μέτρια όταν ο απόλυτος αριθμός είναι 1500-5000/mm³ και σοβαρή όταν ο απόλυτος αριθμός ηωσινοφίλων είναι >5000/mm³ (πίνακας 1).

Τα νεογνά έχουν υψηλότερες τιμές ηωσινοφίλων στο αίμα. Στα τελειόμηνα νεογνά ο απόλυτος αριθμός των ηωσινοφίλων παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις κατά τις πρώτες ώρες της ζωής και αναφέρονται τιμές από 19 έως 850/mm³ με προοδευτική ομαλοποίηση σε φυσιολογικά πλαίσια τις πρώτες 5 ημέρες της ζωής.

Αίτια ηωσινοφιλίας

Η ηωσινοφιλία μπορεί να είναι πρωτοπαθής, είτε δευτεροπαθής.

Η πρωτοπαθής οφείλεται σε κλωνική διαταραχή και εκφράζεται ως ηωσινοφιλική λευχαιμία, μυελοϋπερπλαστικό σύνδρομο, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο με ηωσινοφιλία, ιδιοπαθή πο-

λυκυτταραιμία, ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση ή χρόνια μυελογενή λευχαιμία.

Η δευτεροπαθής ηωσινοφιλία είναι η συχνότερη. Οι κυριότερες κατηγορίες νοσημάτων που προκαλούν δευτεροπαθή ηωσινοφιλία είναι α) αλλεργία, β) παρασιτικές λοιμώξεις, γ) ανοσολογικές διαταραχές, δ) κακοήθη νοσήματα.

Νεογνά

Στα πρόωρα νεογνά τα αίτια της ηωσινοφιλίας δεν έχουν επαρκώς διερευνηθεί. Αναφέρονται ως αίτια η ταχεία ανάπτυξη των προώρων, η χρόνια πνευμονική νόσος (βρογχοπνευμονική δυσπλασία), η έκθεση σε αντιγόνα παρεντερικής διατροφής, η χορήγηση παραγώγων αίματος, λοιμώξεις μικροβιακές και μύκητες αλλά και η χορήγηση αντιβιοτικών.

Λοιμώξεις: Μικρόβια, μύκητες, και χλαμύδια έχουν συσχετισθεί με ηωσινοφιλία και αύξηση του αριθμού των ηωσινοφίλων στα πρόωρα και παρατηρείται συνήθως λίγες ημέρες μετά τη λοίμωξη. Στην πνευμονία από χλαμύδια μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και χωρίς την ύπαρξη πυρετού. Επίσης, ηωσινοφιλία έχει συσχετισθεί με τη νεκρωτική εντεροκολίτιδα τόσο των προώρων όσο και των τελειομήνων νεογνών. Ο μηχανισμός της αύξησης των ηωσινοφίλων στη λοίμωξη δεν είναι γνωστός και πιθανολογείται η αυξημένη παραγωγή κυττοκινών που δρα στο μυελό προάγοντας τη διαφοροποίηση των ηωσινοφίλων.

- **Η χορήγηση ερυθροποιητίνης** στα νεογνά έχει συσχετισθεί με ηωσινοφιλία. Πιθανολογείται ότι δομικές ομοιότητες στον υποδοχέα της ερυθροποιητίνης με τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης-5 προκαλεί την ηωσινοφιλία.

- **Κατάσταση θετικού ισοζυγίου:** στα πρόωρα νεογνά έχει συσχετισθεί η ηωσινοφιλία με τη φάση ταχείας ανάπτυξης των νεογνών.

- **Συγγενείς Καρδιοπάθειες:** αποφρακτικού τύπου καρδιοπάθειες όπως στένωση πνευμονικής, και στένωση αορτής μπορεί να συνδυάζονται με ηωσινοφιλία.

- **Χρόνια πνευμονική νόσος:** ηωσινοφιλία έχει συσχετισθεί με βρογχοπνευμονική δυσπλασία, ενώ σε υλικό ενδοτραχειακής αναρρόφησης έχει παρατηρηθεί αυξημένη ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη.

- **Δυσανεξία στο γάλα αγελάδας:** είναι σπάνιο στα νεογνά και συχνότερο στα μεγαλύτερα παιδιά, εντούτοις υπάρχουν μεμονωμένες

αναφορές.

- Έκθεση σε παρεντερική διατροφή: η ηωσινοφιλία αποδόθηκε στην αντίδραση των νεογνών στην έκθεσή τους στα αλλεργιογόνα της παρεντερικής διατροφής
- Η ωσινοφιλική γαστρεντερίτις: σπάνιο νόσημα στα νεογνά και χαρακτηρίζεται από ηωσινοφιλική διήθηση του γαστρεντερικού σωλήνα χωρίς αγγειίτιδα και ηωσινοφιλία στο αίμα. Μπορεί να εκδηλωθεί με συμπτώματα απόφραξης, δυσασπορόφησης, ασκίτη ή αιμορραγία πεπτικού ανάλογα με ποια στιβάδα έχει προσβληθεί. Αποδίδεται σε ανοσολογική-αλλεργική αντίδραση σε τροφές.

Διερεύνηση νεογνού με ηωσινοφιλία

Προτεινόμενη προσέγγιση νεογνών με ηωσινοφιλία είναι ο διαχωρισμός σε νεογνά που πάσχουν και μη. Σε νεογνά που πάσχουν ο έλεγχος στρέφεται προς την πλευρά της λοίμωξης και αυξάνει η πιθανότητα αν συνυπάρχουν ουδετεροπενία, θρομβοπενία, υπόταση ή αναπνευστική ανεπάρκεια. Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διαγνωστική κυρίως αν υπάρχουν συμπτώματα από το πεπτικό.

Σε περίπτωση ηωσινοφιλίας που το νεογνό είναι υγιές πρέπει να τίθεται σε παρακολούθηση για 48 ώρες και αν δεν εκδηλωθεί λοίμωξη, τότε ο έλεγχος στρέφεται σε άλλα αίτια.

Βρέφη και παιδιά

Στις αναπτυγμένες χώρες, τα συχνότερα αίτια ηωσινοφιλίας στα παιδιά είναι οι αλλεργίες ή τα ατοπικά νοσήματα ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες, τα συχνότερα αίτια είναι οι παρασιτικές λοιμώξεις (πίνακας 2).

- Παρασιτώσεις: οξύουροι, εχινόκοκκος, ασκαριδίωση, αμοιβάδες, φιλαρίαση, σκώληκες, *P. Carinii*, ψώρα, τοξοπλάσωση, λείσμανίαση.
- Άλλες λοιμώξεις: βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, νόσος εξ ονύχων γαλής, ιστοπλάσωση.
- Αλλεργικά/ατοπικά νοσήματα: άσθμα, έκζεμα, εποχική ρινίτιδα, αλλεργία στο γάλα της αγέλαδας, αγγειονευρωτικό οίδημα και ο πυρετός εκ χόρτου. Η ηωσινοφιλική οισοφαγίτις είναι νοσολογική οντότητα που αναγνωρίστηκε το 1990 και χαρακτηρίζεται από δυσφαγία. Παλαιότερα θεωρούταν ως αποτέλεσμα γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Παθολογοανατομικά όμως αποδείχθηκε ότι είναι χρόνια φλεγμονώδης οισοφαγική νόσος που οφείλεται σε τροφικά αλλεργιογόνα

και υφίεται με τη διατροφή και την αποφυγή του ανάλογου αλλεργιογόνου.

- Αλλεργία σε φάρμακα όπως η πενικιλίνη και οι σουλφοναμίδες, τα σκιαγραφικά υλικά. Οι φαρμακευτικές αντιδράσεις μπορεί να είναι ασυμπτωματικές ή να συνοδεύονται και από διάμεση νεφρίτιδα, ορονοσία, χολόσταση, αγγειίτιδα ή αγγειοανοσοβλαστική λεμφαδενοπάθεια.
- Δερματικές παθήσεις: ατοπική δερματίτιδα, πέμφιγα, ερπητοειδής δερματίτιδα.
- Ανοσολογικές καταστάσεις: δερματομυοσίτιδα, υπεργαμμασφαιριναιμία E, αγγειίτιδα από υπερευαισθησία, ανεπάρκεια IgA, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, φλεγμονώδης νόσος εντέρου, οζώδης πολυαρθρίτιδα, σκληροδερμία, κοκκιωματώδης νόσος Wegener, σύνδρομο Wiskott-Aldrich.
- Φάρμακα: Αντίδραση υπερευαισθησίας σε φάρμακα (αλλεργία) είναι συχνή αιτία ηωσινοφιλίας με μεγάλο εύρος κλινικών εκδηλώσεων από το ήπιο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα έως το αλλεργικό shock με υψηλό ποσοστό θνητότητας. Φάρμακα που προκαλούν ήπιες ή και σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις είναι: αμπικιλίνη, αρσενικό, χρυσός, ιώδιο, νιτροφουραντοίνη, παρααμινοσαλικυλικό οξύ, φαινοθειαζίνες, φαινοτοΐνη, σουλφοναμίδες, στρεπτομυκίνη, αλλοπουρινόλη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αντιεπιληπτικά.
- Σύνδρομο ηωσινοφιλίας-μυαλγίας. Το σύνδρομο ηωσινοφιλίας-μυαλγίας αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 1989 από το Center for Disease Control (CDC) σε άτομα που κατανάλωσαν τροφές που περιείχαν L-τροπτοφάνη στο Μεξικό. Σύντομα το σύνδρομο ηωσινοφιλίας-μυαλγίας πήρε επιδημική μορφή, αλλά αποδείχθηκε ότι σε όλες τις περιπτώσεις οφειλόταν σε τροπτοφάνη ή στα παράγωγά της. Στην Ισπανία επίσης παρατηρήθηκε σύνδρομο ηωσινοφιλίας-μυαλγίας από τοξικούς μεταβολίτες, προϊόν νοθείας του λαδιού. Η κλινική εικόνα του συνδρόμου ηωσινοφιλίας-μυαλγίας είναι έντονα μυϊκά άλγη, τενοντοαρθρίτις, οίδημα μυών, δερματικό εξάνθημα, ενώ μπορεί να έχει και θανατηφόρο κατάληξη
- Αιματολογικά νοσήματα: χρόνια μυελογενής λευχαιμία, χρόνια μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα, ηωσινοφιλική λευχαιμία, αναιμία Fanconi, κληρονομική ηωσινοφιλία, ηωσινοφιλία μετά από σπληνεκτομή, θρομβοπενία με απουσία κερκίδος (σύνδρομο TAR).
- Κακοήθειες: όγκοι εγκεφάλου, λεμφώματα Hodgkin και μη-Hodgkin, λευχαιμία, αδενοκαρκίνωμα, επιδερμοειδές καρκίνωμα, όγκοι ωοθήκης, και άλλα

νεοπλάσματα. Οι όγκοι από επιθηλιακά κύτταρα προκαλούν ηωσινοφιλία ιστών και περιφερικού αίματος και θεωρείται ότι οφείλεται σε αυξημένη παραγωγή από τον όγκο της IL-5 ή της IL-3. Σπάνια η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία μπορεί να συνδυάζεται με ηωσινοφιλία κυρίως όταν συνυπάρχει μετάθεση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 5 και 14. Η χρωμοσωμική αυτή μετάθεση οδηγεί σε διασταυρούμενη αλλαγή της θέσης του γόνου της IL-3 και του γόνου της βαρείας αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης, προκαλώντας με τον τρόπο αυτό αυξημένη παραγωγή της IL-3 οδηγώντας σε ηωσινοφιλία στο αίμα αλλά και στους ιστούς. Επίσης, σε άλλες κακοήθειες, η ηωσινοφιλία θεωρείται ότι οφείλεται σε υπερέκφραση του γόνου που κωδικοποιεί την ηωσινοφιλική αιμοποιητίνη.

Άλλα αίτια: περιτοναϊκή κάθαρση, συγγενείς καρδιοπάθειες, σύνδρομο Loeffler με απόχρεμψη πλούσια σε ηωσινόφιλα και παροδικά πνευμονικά διηθήματα.

- Ιδιοπαθής
- Κληρονομική-Οικογενής
- Ιδιοπαθές υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο: χαρακτηρίζεται από σταθερή και προοδευτική αύξηση των ηωσινοφίλων για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών. Η αύξηση των ηωσινοφίλων προκαλεί καταστροφή ιστών από τα απελευθερούμενα ένζυμα των κοκκίων των ηωσινοφίλων, διήθηση σπλάγχχνων όπως διόγκωση ήπατος και σπληνός, διήθηση καρδιακού μυός, κεντρικού νευρικού συστήματος, πνευμόνων, απώλεια βάρους και αναιμία.
- Οξεία ηωσινοφιλική λευχαιμία
- Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία με ηωσινοφιλία (M2)
- Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία με ηωσινοφιλία
- Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα με ηωσινοφιλία.

Κλινικές εκδηλώσεις της ιστικής καταστροφής στην υπερηωσινοφιλία

Πολλά όργανα μπορούν να υποστούν βλάβη από τη διήθηση των ηωσινοφίλων στις περιπτώσεις παρατεταμένης ηωσινοφιλίας είτε είναι πρωτοπαθής είτε δευτεροπαθής. Η ύπαρξη αυξημένων επιπέδων IgE στον ορό και πολυκλωνικής υπεργammασφαιριναιμίας σχετίζονται με την εμφάνιση ιστικών βλαβών σε ασθενείς με υπερηωσινοφιλία. Τα όργανα και συστήματα που προσβάλλονται

είναι κυρίως η καρδιά, οι πνεύμονες, το νευρικό και το γαστρεντερικό σύστημα.

Καρδιακή βλάβη λόγω τοπικής απελευθέρωσης MBP, ECP και υπεροξειδάσης από τα ηωσινόφιλα, αποτελεί βασική αιτία θανάτου, λόγω καρδιογενούς καταπληξίας ή διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας. Στην καρδιά η διήθηση από ηωσινόφιλα μπορεί επίσης να προκαλέσει συμπτωστική περικαρδίτιδα, ινώδη ενδοκαρδίτιδα, ενδομυοκαρδιακή ίνωση, ανεπάρκεια αορτικής ή τριγλώχινος βαλβίδας ή ανευρύσματα στεφανιαίων αγγείων. Η βιοψία του μυοκαρδίου αποδεικνύει την ηωσινοφιλική διήθηση σε περιπτώσεις ηωσινοφιλικής ενδοκαρδίτιδας.

Στο νευρικό σύστημα οι βλάβες που προκαλούνται από ηωσινοφιλική διήθηση περιλαμβάνουν πολλαπλή μονονευρίτιδα, περιφερική νευροπάθεια, παραπάρηση, υποτροπιάζουσα υποξεία εγκεφαλοπάθεια, επιληπτικές κρίσεις, εγκεφαλικά αποφρακτικά επεισόδια και ηωσινοφιλική μηνιγγίτιδα.

Πνευμονική διήθηση και ίνωση, πνευμονική εμβολή και διήθηση των πλευρών έχουν περιγραφεί στο υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο.

Γαστρεντερικές διαταραχές από ηωσινοφιλική διήθηση περιγράφονται συχνά σε ηωσινοφιλία. Παλαιότερα επικρατούσε ο όρος ηωσινοφιλική εντερίτις, αργότερα περιγράφηκε η ηωσινοφιλική οισοφαγίτις και στη συνέχεια συνενώθηκαν υπό την κοινή νοσολογική οντότητα «ηωσινοφιλική γαστρεντερίτις». Τα συμπτώματα μπορεί να είναι ασκίτης, διάρροιες, γαστρίτιδα, κολίτιδα, παγκρεατίτιδα, χολαγγειίτιδα, ηπατίτιδα και οισοφαγίτιδα.

Οι δερματικές βλάβες από διήθηση του δέρματος με ηωσινόφιλα, περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, ουρτικάρια, πολλαπλές ερυθηματώδεις πλάκες, οζώδεις βλάβες και υποτροπιάζοντα έλκη.

Διαφορική διαγνωστική - εργαστηριακός έλεγχος

Οι πρώτες διαγνωστικές σκέψεις επικεντρώνονται σε αλλεργικά νοσήματα αν πρόκειται για παιδιά αναπτυγμένων χωρών ή παρασιτώσεις αν πρόκειται για παιδιά αναπτυσσόμενων χωρών. Χαρακτηριστικό των παρασιτώσεων είναι η ήπια ή μέτρια ηωσινοφιλία, ενώ αντίθετα η αλλεργία στο γάλα της αγελάδας μπορεί να προκαλέσει μέτρια έως και σοβαρή ηωσινοφιλία και μάλιστα σε παιδιά που δεν έχουν πλέον αποκλειστική διατροφή το γάλα. Αυτό σημαίνει ότι αναπτύχθηκε αλλεργία στη νεογνική ή βρεφική ηλικία, η οποία

συντηρείται και αυξάνεται προοδευτικά ο αριθμός των ηωσινοφίλων με τα επανειλημμένα αντιγονικά ερεθίσματα. Δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις σοβαρής ηωσινοφιλίας από χρόνια αλλεργία στο γάλα της αγελάδας που έθεσαν διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα με την ηωσινοφιλική λευχαιμία ή τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία.

Στον εργαστηριακό έλεγχο της υπερηωσινοφιλίας, πρέπει να περιλαμβάνονται:

- Γενική αίματος για τον προσδιορισμό του ποσοστού αλλά και του απόλυτου αριθμού των ηωσινοφίλων.
- Βιοχημικός έλεγχος για τη διερεύνηση διήθησης και ιστικής καταστροφής των οργάνων (ήπαρ, νεφροί καρδιά).
- Εγκεφαλονωτιαίο υγρό για τον αποκλεισμό διήθησης του ΚΝΣ, ακόμη και στις παρασιτώσεις που μπορεί να προκαλέσουν προσβολή του ΚΝΣ, μηνιγγίτιδα από κοκκιδιομύκωση.
- Έκκριμα βρογχικό ή ρινικό για αναζήτηση ηωσινοφίλων στην αλλεργική ρινίτιδα ή στο αλλεργικό άσθμα.
- Προσδιορισμός IgE και αναζήτηση τροφικών αλλεργιογόνων.
- Εξέταση κοπράνων για αναζήτηση παρασίτων.
- Μυελόγραμμα ενδείκνυται μόνο αν αποκλεισθεί η δευτεροπαθής ηωσινοφιλία, για τη διερεύνηση ηωσινοφιλικής λευχαιμίας ή μυελοϋπερπλαστικού συνδρόμου.
- Κυτταρομετρία ροής για αναδιατάξεις του γόνου του υποδοχέα του T-λεμφοκυττάρου, σε περιπτώσεις πρωτοπαθούς ηωσινοφιλίας.
- Αναζήτηση με τεχνική φθορισμού με *insitu* υβριδισμό (FISH) ή με RT-PCR της σύντηξης γονιδίων (fusion genes).
- Προσδιορισμός της Ιντερλευκίνης-5 (IL-5).
- Απεικονιστικός έλεγχος θα γίνει στις παρασιτώσεις, στις περιπτώσεις δευτεροπαθούς ηωσινοφιλίας σε έδαφος κακοήθειας, και υπερηχογράφημα καρδιάς σε περίπτωση υπερηωσινοφιλικού συνδρόμου.

Αντιμετώπιση

Στις περιπτώσεις ηωσινοφιλίας από παράσιτα η αντιμετώπιση είναι αιτιολογική.

Στις περιπτώσεις ατοπίας ή τροφικής αλλεργίας, αποφυγή του γενεσιουργού αιτίου θα επιφέρει την αποκατάσταση της ηωσινοφιλίας.

Στην πρωτοπαθή ηωσινοφιλία αν δεν συνδυάζεται με προσβολή οργάνων, δεν απαιτείται θεραπεία. Κορτικοειδή θα χορηγηθούν α) δοκιμαστικά για να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στα

κορτικοειδή που είναι προγνωστικός παράγων έκβασης της πρωτοπαθούς ηωσινοφιλίας (steroid responsiveness) αλλά και για να είναι γνωστή η ανταπόκριση αν απαιτηθεί η θεραπευτική χορήγηση κορτικοειδών, β) θεραπευτικά σε περίπτωση ηωσινοφιλίας με προσβολή οργάνων (καρδιά, ήπαρ, νεφροί). Η χορήγηση κορτικοειδών είναι η θεραπεία επιλογής και αν δεν υπάρχει ανταπόκριση στα κορτικοειδή τότε χορηγείται Ιντερφερόνη-α (IFN-α), και θεωρείται η καλύτερη επιλογή επί αποτυχίας των στεροειδών. Η θεραπεία της υπερηωσινοφιλίας που οφείλεται σε κλωνική διαταραχή έχει ως στόχο τη μείωση του αριθμού των ηωσινοφίλων και τη βελτίωση των συμπτωμάτων που προκαλούνται από τη βλάβη των οργάνων που έχουν διηθηθεί από τα ηωσινόφιλα.

Ανθεκτικοί ασθενείς στα κορτικοειδή μπορεί να εμφανίσουν ανταπόκριση στην κυκλοσπορίνη και την κλαντριμπίνη. Τα τελευταία χρόνια στη θεραπεία του υπερηωσινοφιλικού συνδρόμου έχει χρησιμοποιηθεί και το ιματινιμπ (Gleevec) με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Στις περιπτώσεις ηωσινοφιλίας η συνεργασία πολλών υποειδικοτήτων, Λοιμωξιολόγων, Αιματολόγων-Ογκολόγων, Ανοσολόγων, κ.λπ είναι απαραίτητη για την πληρέστερη διερεύνηση και αντιμετώπιση της κατάστασης

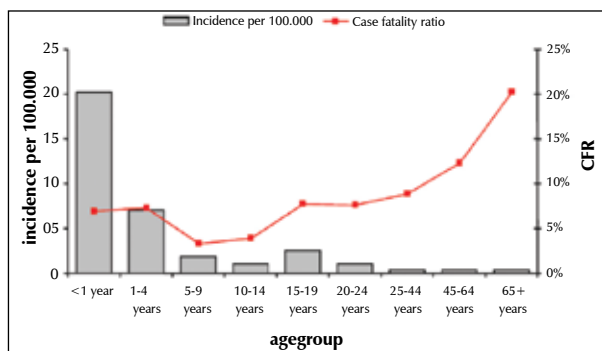
Πρόγνωση

Η πρόγνωση στη δευτεροπαθή ηωσινοφιλία εξαρτάται από την υποκείμενη νόσο. Η δευτεροπαθής ηωσινοφιλία που οφείλεται σε αλλεργικές καταστάσεις ή παρασιτώσεις έχει νοσηρότητα αλλά δεν έχει θνητότητα.

Η πρόγνωση της πρωτοπαθούς ηωσινοφιλίας εξαρτάται από το βαθμό ιστικής καταστροφής των οργάνων που έχουν διηθηθεί κατά τη διάγνωση, από τις υποκείμενες γενετικές διαταραχές, από την έγκαιρη έναρξη θεραπείας καθώς και από την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Συνοπτικά

Σκόπιμο είναι για την επιβεβαίωση της ηωσινοφιλίας να προσδιορίζεται ο απόλυτος αριθμός ηωσινοφίλων σε δύο τουλάχιστον μετρήσεις. Συνηθέστερα αίτια είναι αλλεργικές καταστάσεις ή παρασιτώσεις για τις οποίες συστήνεται ακόμη και εμπειρική θεραπεία αν δεν αποδειχθεί άλλο αίτιο ηωσινοφιλίας. Ηωσινοφιλία που επιμένει ή που δεν ανευρίσκεται σαφές αίτιο, σκόπιμο είναι



ΕΙΚΟΝΑ 1. Ηλικιακή επίπτωση και θνητότητα μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου. Φαίνεται ότι οι ηλικίες <5 ετών έχουν μεγαλύτερη επίπτωση αλλά μικρότερη θνητότητα σε σύγκριση με εφήβους και νεαρούς ενήλικες 15-25 ετών (από Harrison et al Vaccine 2009).



ΕΙΚΟΝΑ 2. Παγκόσμια κατανομή κύριων οροομάδων μηνιγγιτιδοκόκκου (από Harrison et al Vaccine 2009).

να παραπέμπεται σε Αιματολογική κλινική για περαιτέρω διερεύνηση (σχήμα 1).

ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Α.Γ. Μίχος: Η Ναϊσσερία της μηνιγγίτιδας (*Neisseria meningitidis*) ή μηνιγγιτιδόκοκκος (ΜΚ) είναι Gram αρνητικός διπλόκοκκος που έχει αποκλειστικό ξενιστή τον άνθρωπο. Αποτελεί το συχνότερο αίτιο μηνιγγίτιδας παγκοσμίως και είναι το μόνο βακτήριο που μπορεί να προκαλέσει επιδημική μηνιγγίτιδα. Ο μηνιγγιτιδόκοκκος αποικίζει το ρινοφάρυγγα και μεταδίδεται από άτομο σε άτομο με σταγονίδια. Το ποσοστό αποικισμού από ΜΚ σε ενήλικες είναι 10-35%, με τη μέγιστη συχνότητα να βρίσκεται σε νεαρούς ενήλικες και καπνιστές.

Τα παθογόνα στελέχη έχουν πολυσακχαριτική κάψα, που είναι κυρίως υπεύθυνη για την παθογενετική δράση του βακτηρίου. Τα στελέχη που δεν έχουν κάψα μπορεί να αποικίζουν το ρινοφάρυγγα, αλλά πολύ σπάνια προκαλούν διεισδυτική νόσο. Με κριτήριο αντιγονικές διαφορές στην κάψα διακρίνονται 13 διαφορετικές οροομάδες, αλλά οι κύρια παθογόνες είναι οι A,B,C,Y,W-135 και X.

Κλινικές εκδηλώσεις μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου (MN)

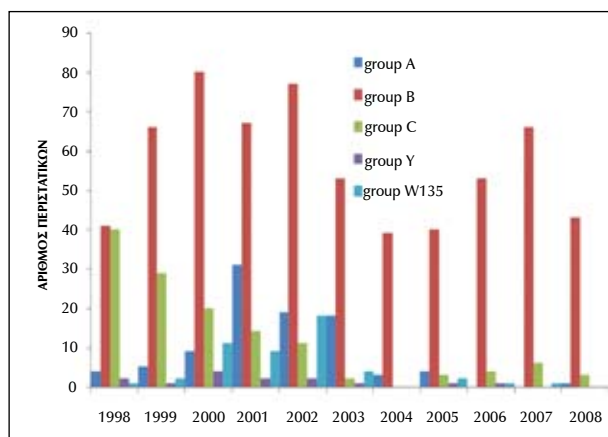
Ο χρόνος επώασης της MN είναι 1-10 μέρες, συνήθως <4 μέρες. Η μηνιγγίτιδα από ΜΚ και η μηνιγγιτιδοκοκκαιμία έχουν συνήθως ταχεία εξελί-

ξη με πυρετό, κακουχία, κεφαλαλγία, φωτοφοβία, εμέτους και εξάνθημα αιμορραγικό ή πετεχειώδες. Σε κεραυνοβόλες περιπτώσεις (σύνδρομο Waterhouse-Friderichsen) μπορεί να προκληθεί πολυσυστηματική νόσος με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, νέκρωση επινεφριδίων, καταπληξία, κώμα και θάνατο. Ακόμη και με έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση η θνητότητα είναι περίπου 10%, ενώ στους εφήβους μπορεί να φθάσει και το 25%. Από αυτούς που θα επιβιώσουν, περίπου 20% θα παρουσιάσουν επιπλοκές όπως απώλεια ακοής, νευρολογικά ελλείμματα, ψυχοκινητική καθυστέρηση ή ακρωτηριασμούς άκρων.

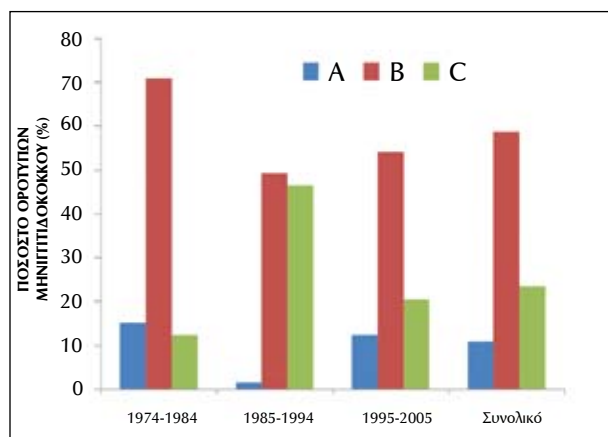
Λιγότερο συχνές κλινικές εκδηλώσεις του ΜΚ περιλαμβάνουν πνευμονία, εμπύρετη βακτηραιμία χωρίς εστία, επιπεφυκίτιδα, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να υπάρχει χρόνια ή υποτροπιάζουσα μηνιγγιτιδοκοκκαιμία. Η διεισδυτική μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος μπορεί να επιπλακεί με αρθρίτιδα, μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα ή ενδοφθαλμίτιδα.

Επιδημιολογία μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου

Η επίπτωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου (MN) είναι αυξημένη σε παιδιά <5ετών, κυρίως σε βρέφη <1 έτους, σε εφήβους, νεαρούς ενήλικες (12-20 ετών) και σε ενήλικες >65 ετών (εικόνα 1). Αυξημένη συχνότητα MN παρατηρείται και σε άτομα με ανατομική ή λειτουργική ασπληνία (συγγενείς αιμολυτικές αναιμίες, δρεπανοκυτταρική αναιμία, υπερσπληνισμός οποιασδήποτε αιτιολογίας), ανεπάρκειες των τελικών κλασμάτων του



ΕΙΚΟΝΑ 3. Κατανομή οροσμάδων μηνιγγιτιδοκόκκου στην Ελλάδα 1998-2008 (στοιχεία ΚΕΕΛΠΝΟ).



ΕΙΚΟΝΑ 4. Κατανομή οροσμάδων μηνιγγιτιδοκόκκου σε παιδιά που νοσηλεύτηκαν στην Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών (τμήμα ΜΑΚΚΑ) σε διάστημα 30 ετών (Theodoridou et al BMC ID 2007).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΠΟΛΥΣΑΚΧΑΡΙΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΣΥΖΕΥΓΜΕΝΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΚΟΚΚΟΥ

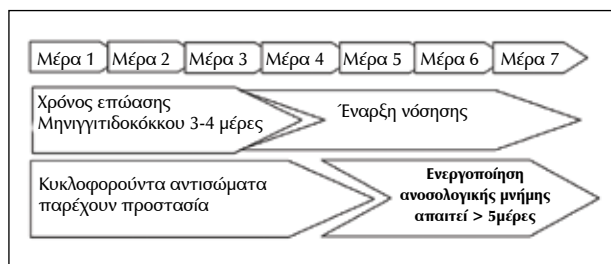
Χαρακτηριστικό	Πολυσάκχαριτικά	Συζευγμένα
Ανοσογόνο σε βρέφη	ΟΧΙ	ΝΑΙ
Ανοσολογική μνήμη	ΟΧΙ	ΝΑΙ
Μεγάλη διάρκεια προστασίας	ΟΧΙ	ΝΑΙ
Ενίσχυση αντισωματικής απάντησης σε επόμενη δόση (booster)	ΟΧΙ	ΝΑΙ
Μείωση φορέας	ΟΧΙ	ΝΑΙ
Δημιουργία ανοσίας αγέλης (herd immunity)	ΟΧΙ	ΝΑΙ
Υποαπαντητικότητα σε επόμενες δόσεις (hyporesponsiveness)	ΝΑΙ	ΟΧΙ

συμπληρώματος (C3-C9) ή της προπερδίνης.

Άτομα που βρίσκονται στο οικογενειακό περιβάλλον ή ήρθαν σε στενή επαφή (κοιμούνται στους ίδιους κοιτώνες, κάθονται στο ίδιο θρανίο ή ήρθαν σε επαφή με αναπνευστικές εκκρίσεις) με ασθενείς που παρουσίασαν μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα, παρουσιάζουν 400-800 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για εμφάνιση ΜΝ για αυτό και χρειάζεται να

λάβουν χημειοπροφύλαξη. Ασθενείς που νοσούν, θεωρείται ότι μπορούν να μεταδίδουν το βακτήριο έως 24 ώρες μετά την έναρξη της κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής.

Επιδημίες έχουν περιγραφεί σε κλειστές κοινότητες όπως παιδικούς σταθμούς, σχολεία, πανεπιστήμια, στρατιωτικές μονάδες καθώς και σε προσκυνητές που επισκέφθηκαν τη Μέκκα και επέστρεψαν στους



ΕΙΚΟΝΑ 5. Η μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος έχει ταχεία εξέλιξη και η ανοσολογική μνήμη δεν προλαβαίνει να παράγει προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων (Με τροποποίηση από Blanchard Rohner G, et al. J.Immunol. 2008).

τόπους προέλευσής τους. Πάντως οι περισσότερες περιπτώσεις ΜΝ είναι σποραδικές και μόνο περίπου 5% είναι επιδημικές.

Η αυξημένη επίπτωση της ΜΝ στην εφηβική και νεαρή ενήλικο ηλικία (12-18 ετών) πιστεύεται ότι οφείλεται στον τρόπο ζωής των εφήβων που περιλαμβάνει αυξημένο συγχρωτισμό με συνομηλίκους τους. Αυτό γίνεται λόγω της διαμονής τους σε κοιτώνες πανεπιστημίων, συμμετοχή σε αθλητικές ομάδες, έναρξης σεξουαλικής δραστηριότητας, τρόπου διασκέδασης σε κλειστούς χώρους, ταξίδια ή ένταξη στο στρατό. Η έναρξη καπνίσματος ενεργητικού ή παθητικού, αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου για αποικισμό και νόσηση.

Η επίπτωση ΜΝ στις περισσότερες χώρες του ανεπτυγμένου κόσμου και στην Ευρώπη είναι 0.5-1 περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού/έτος. Αντίθετα στην Αφρική και ειδικά στην υπο-Σαχάρια περιοχή που αναφέρεται ως «ζώνη της μηνιγγίτιδας» (meningitis belt), (περιλαμβάνει 13 χώρες όπως η Νιγηρία, το Σουδάν, η Σενεγάλη, η Αιθιοπία), η επίπτωση μπορεί να φθάσει σε περιόδους επιδημίας τις 1000 περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού/έτος.

Η επιδημιολογία των διαφορετικών οροομάδων μηνιγγιτιδοκόκκου παρουσιάζει διαφορές ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, με σημαντικές διακυμάνσεις σε διαφορετικές χρονικές περιόδους (εικόνα 2). Στην Ευρώπη οι οροομάδες με τη μεγαλύτερη επίπτωση είναι η Β και η C και σε μικρότερη συχνότητα η Α. Στην Αμερική συχνότερες είναι οι οροομάδες Β, C, Y και W-135 ενώ στην Αφρική η Α και λιγότερο οι C, W-135, X και Y. Η έναρξη εμβολιασμού με το συζευγμένο εμβόλιο μηνιγγιτιδοκόκκου οροομάδας C οδήγησε σε σημαντική

μείωση της συγκεκριμένης οροομάδας στις χώρες που εφαρμόστηκε.

Στη χώρα μας την τελευταία δεκαετία οι συχνότερες οροομάδες στο σύνολο του πληθυσμού ήταν η Β και η C και σε μικρότερη συχνότητα οι Α, W-135 και Y (εικόνα 3). Η καταγραφή της επιδημιολογίας της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου στα παιδιά που νοσηλεύθηκαν στην Α' Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών (τμήμα Μακκά) για περίοδο 30 χρόνων δείχνει σταθερά αυξημένη συχνότητα της οροομάδας Β, με μικρότερες συχνότητες της C και Α (εικόνα 4).

Εμβόλια έναντι μηνιγγιτιδοκόκκου

I. Πολυσακχαριτικά εμβόλια

Τα πρώτα εμβόλια έναντι ΜΚ που κυκλοφόρησαν από το 1981 στις ΗΠΑ περιείχαν πολυσακχαρίτες μηνιγγιτιδοκόκκου των οροομάδων Α, C ή Α, C, W-135, Y. Τα πολυσακχαριτικά εμβόλια παρότι είναι φθηνά και η παραγωγή τους σχετικά εύκολη, παρουσιάζουν σημαντικά μειονεκτήματα στη χρήση τους, ειδικά στην παιδική ηλικία (πίνακας 1). Επειδή η ανοσολογική αντίδραση που επάγουν δεν διεγείρει τα Τ-λεμφοκύτταρα δεν παράγουν ανοσολογική μνήμη, δεν είναι ανοσογόνα σε βρέφη, δεν μειώνουν τη φορεία και δεν δημιουργούν συλλογική ανοσία. Επιπλέον, η δράση τους διαρκεί περιορισμένο χρόνο και σε επανεμβολιασμό σε αντίθεση με τα συζευγμένα εμβόλια που επάγουν ενισχυμένη ανοσολογική απάντηση (booster), παρατηρείται το φαινόμενο της ανοσολογικής υποαντιδραστικότητας (hyporesponsiveness).

Το 4δύναμο πολυσακχαριτικό εμβόλιο (Α,C,Y,W135) που κυκλοφορεί (Menomune™ - Sanofi Pasteur) είναι διαθέσιμο στην Ελλάδα μόνο στο στρατό για περιπτώσεις επιδημίας, ενώ στις ΗΠΑ χρησιμοποιούνταν σε περιπτώσεις που δεν ήταν διαθέσιμο συζευγμένο εμβόλιο. Επιπλέον, είναι διαθέσιμο στις ελληνικές υγειονομικές υπηρεσίες 2δύναμο πολυσακχαριτικό εμβόλιο (Α,C) για προσκυνητές που πρόκειται να επισκεφθούν τη Μέκκα (Imovax™ - Sanofi Pasteur).

II. Συζευγμένα εμβόλια έναντι ΜΚ οροομάδας C

Το πρώτο συζευγμένο εμβόλιο έναντι ΜΚ οροομάδας C κυκλοφόρησε στη Μεγάλη Βρετανία το 1999 και μετά από ένα έτος παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των περιστατικών ΜΝ, όχι μόνο στην ομάδα που εμβολιάστηκε, αλλά και στον υπόλοιπο πληθυσμό λόγω της συλλογικής

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.**ΕΜΒΟΛΙΑ ΕΝΑΝΤΙ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ**

Μηνιγγιτιδοκόκκου οροομάδας C			
Εμπορική ονομασία	Σύσταση	Δοσολογικό σχήμα	Χορήγηση
Meningitec (Wyeth)	Ολιγοσακχαρίτης Μηνιγγιτιδοκόκκου, οροομάδας C (στέλεχος C11) 10 µg, συζευγμένος με πρωτεΐνη του <i>C. diphtheriae</i> CRM-197 (περίπου 15 µg) προσροφημένος σε υδροξείδιο του αργιλίου (0,125 mg Al+3) Έκδοχα: χλωριούχο νάτριο, ενέσιμο ύδωρ	2-11 μηνών: 3 δόσεις ως εξής: 2 δόσεις ανά 6-8 εβδομάδες, 1 αναμνηστική ≥ 12 μηνών ≥ 12 μηνών: 1 δόση	Ενδομυϊκά
Menjugate (Alapis-Novartis vaccines)	Ολιγοσακχαρίτης Μηνιγγιτιδοκόκκου οροομάδας C (στέλεχος C11) 10 µg συζευγμένο με πρωτεΐνη του <i>C. diphtheriae</i> CRM-197 12,5 έως 25,0 µg προσροφημένο σε υδροξείδιο του αργιλίου (0,3 έως 0,4 mg Al3+) Έκδοχα: Mannitol, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate heptahydrate, sodium chloride, ενέσιμο ύδωρ	2-11 μηνών: 3 δόσεις ως εξής: 2 δόσεις ανά 6-8 εβδομάδες, 1 αναμνηστική ≥ 12 μηνών ≥ 12 μηνών: 1 δόση	Ενδομυϊκά
NeisVac-C (Baxter)	Πολυσακχαρίτης (de-0-acetylated) Μηνιγγιτιδοκόκκου, οροομάδας C (στέλεχος C11) 10 µg, συζευγμένος με Tetanus toxoid (10-20 µg), προσροφημένος σε υδροξείδιο του αργιλίου (0,5 mg Al+3) Έκδοχα: χλωριούχο νάτριο, ενέσιμο ύδωρ.	2-11 μηνών: 3 δόσεις ως εξής: 2 δόσεις ανά 6-8 εβδομάδες, 1 αναμνηστική ≥ 12 μηνών ≥ 12 μηνών: 1 δόση	Ενδομυϊκά
Μηνιγγιτιδοκόκκου οροομάδων A, C, Y, W135			
Menveo (Alapis-Novartis vaccines)	Ολιγοσακχαρίτες Μηνιγγιτιδοκόκκου οροομάδας A 10 µg, οροομάδας C 5 µg, οροομάδας W135 5 µg, οροομάδας Y 5 µg Συζευγμένοι ξεχωριστά ο καθένας με πρωτεΐνη του <i>C. diphtheriae</i> CRM-197 Έκδοχα: Μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, φωσφορικό δινάτριο άλας διϋδρικό, χλωριούχο νάτριο, ενέσιμο ύδωρ	1 εφάπαξ δόση σε εφήβους >11 ετών και ενήλικες με αυξημένο κίνδυνο νόσησης ή έκθεσης σε μηνιγγιτιδόκοκκο	Ενδομυϊκά στο δελτοειδή

ανοσίας. Η επιτυχία αυτού του μαζικού προγράμματος εμβολιασμού οδήγησε και τις υπόλοιπες Ευρωπαϊκές χώρες να εντάξουν στο πρόγραμμα εμβολιασμού το εμβόλιο για την οροομάδα C. Σε καμία από τις χώρες που εφαρμόστηκε εμβολιασμός για την οροομάδα C δεν εμφανίστηκε

φαινόμενο αντικατάστασης (replacement), με αύξηση της συχνότητας άλλων οροομάδων.

Τα συζευγμένα εμβόλια έναντι MK οροομάδας C που κυκλοφορούν στην Ελλάδα φαίνονται στον πίνακα 2. Σύμφωνα με εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού συνιστάται να γίνονται 2 δόσεις στο

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.**ΟΜΑΔΕΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΜΕ ΕΝΔΕΙΞΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΟΥ 4ΔΥΝΑΜΟΥ (Α, C, W135, Y) ΣΥΖΕΥΓΜΕΝΟΥ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΚΟΚΚΙΚΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ**

- Έφηβοι >11 ετών και νεαροί ενήλικες
- Άτομα 11-55 ετών με:
 - Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες (σε αντισώματα, συμπλήρωμα)
 - Δευτεροπαθείς ανοσοανεπάρκειες (λόγω φαρμακευτικής θεραπείας ή υποκείμενου νοσήματος)
 - Λειτουργική ή ανατομική ασπληνία
 - Που θα πάνε στρατό
 - Που θα διαμείνουν σε φοιτητικές εστίες εντός και εκτός Ελλάδας
 - Που θα ταξιδέψουν σε περιοχές με αυξημένη επίπτωση μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου

1ο χρόνο ζωής και 1 αναμνηστική στο 2ο χρόνο ζωής. Ο συστηματικός εμβολιασμός των παιδιών μετά το 2001 με το συζευγμένο εμβόλιο έναντι του μηνιγγιτιδοκοκκού ομάδας C, οδήγησε σε σημαντική μείωση της συγκεκριμένης οροομάδας στον Ελληνικό πληθυσμό (εικόνα 4).

Τα τελευταία χρόνια μελέτες κυρίως από τη Μεγάλη Βρετανία επισημαίνουν ότι λόγω της πτώσης των αντισωμάτων έναντι της οροομάδας C, στα παιδιά που εμβολιάστηκαν στη βρεφική ηλικία, αναμένεται να αυξηθεί ο επίνοςος πληθυσμός των εφήβων. Η ανοσολογική μνήμη που έχει δημιουργηθεί από το βρεφικό εμβολιασμό μπορεί να παράγει προστατευτικό επίπεδο αντισωμάτων σε χρόνο μεγαλύτερο των 5 ημερών μετά από έκθεση σε MK (εικόνα 5). Επειδή η MN έχει ταχεία ή κεραυνοβόλο εξέλιξη (χρόνος επώασης συνήθως <4 μέρες), σε περίπτωση που εμβολιασμένο άτομο προσβληθεί από MN μπορεί να εκδηλώσει νόσο, εάν δεν έχει ικανό επίπεδο προστατευτικών αντισωμάτων. Για αυτό το λόγο προτείνεται από αρκετούς ερευνητές επανεμβολιασμός για MK στην εφηβική ηλικία.

III. Συζευγμένα 4δύναμα εμβόλια έναντι οροομάδων A, C, W135, Y

Το πρώτο συζευγμένο 4δύναμο εμβόλιο έναντι MK που κυκλοφόρησε στις ΗΠΑ το 2005 ήταν το Menactra™ (Sanofi Pasteur) που περιείχε πολυσακχαρίτες από τις 4 οροομάδες (A, C, W135, Y) συζευγμένους με τοξοειδές της διφθερίτιδας. Στις ΗΠΑ λόγω της διαφορετικής επιδημιολογίας των οροομάδων MK, δεν εφαρμόζεται εμβολιασμός στη βρεφική ηλικία για την οροομάδα C. Η Αμερικανική επιτροπή εμβολιασμών συνιστά εμβολιασμό με το 4δύναμο συζευγμένο εμβόλιο στις ηλικίες 11-

18 ετών και σε άτομα 2-55 ετών που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου για νόσηση ή έκθεση σε μηνιγγιτιδοκοκκό.

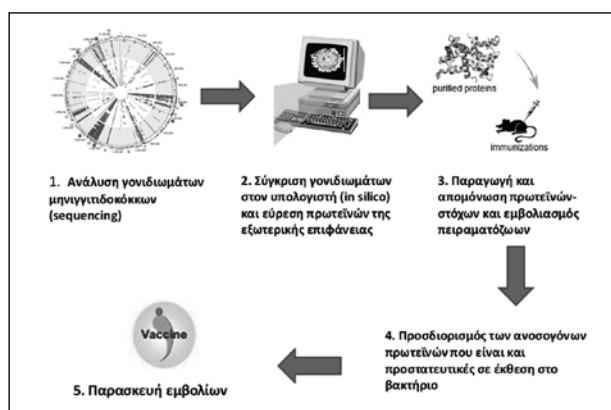
Πρόσφατα κυκλοφόρησε σε ΗΠΑ και Ευρώπη ένα νέο συζευγμένο 4δύναμο εμβόλιο έναντι MK με την εμπορική ονομασία Menveo™ (Novartis vaccines), που διατίθεται και στη χώρα μας. Η πρωτεΐνη σύζευξης που χρησιμοποιείται σε αυτό το εμβόλιο είναι η τροποποιημένη διφθεριτική τοξίνη CRM197. Η πρωτεΐνη CRM197 έχει χρησιμοποιηθεί ως πρωτεΐνη σύζευξης σε πολλά εμβόλια που ήδη κυκλοφορούν (Meningitec™, Menjugate™, Prevenar™) και υπάρχει εμπειρία για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητά της από πολλά εκατομμύρια δόσεις. Στη σύσταση του Menveo™ δεν περιέχονται άλατα αλουμινίου, ανοσοενισχυτικά ή θειομερσάλη (πίνακας 2).

Το Menveo™ συγκρίθηκε στις κλινικές μελέτες με το πολυσακχαριτικό και το 4δύναμο συζευγμένο εμβόλιο που ήδη κυκλοφορούσαν στις ΗΠΑ και δείχθηκε πιο ανοσογόνο τόσο σε ποσοστά ορομετατροπής, όσο και στο ποσοστό παραγωγής βακτηριοκτόνων αντισωμάτων. Τα δεδομένα ασφαλείας και ανεπιθύμητων ενεργειών του, ήταν παρόμοια με τα εμβόλια που ήδη κυκλοφορούν.

Το Menveo™ έχει λάβει άδεια στην Ευρώπη από τον Ευρωπαϊκό οργανισμό φαρμάκων (EMA) για χορήγηση σε άτομα >11 ετών, ενώ στις ΗΠΑ από τον Αμερικανικό οργανισμό φαρμάκων (FDA) για εφήβους >11ετών, ενήλικες και άτομα 2-55 ετών που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Σε περίπτωση που κάποιος έχει λάβει το 4δύναμο μηνιγγιτιδοκοκκικό πολυσακχαριτικό εμβόλιο και ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου, συνιστάται επανεμβολιασμός του μετά από 3 έτη, προκειμένου να αποφευχθεί το φαινόμενο της υποαπαντητικότητας

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.**ΛΟΓΟΙ ΠΟΥ ΣΥΝΗΓΟΡΟΥΝ ΓΙΑ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΕΦΗΒΩΝ ΜΕ 4ΔΥΝΑΜΟ ΣΥΖΕΥΓΜΕΝΟ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΚΟΚΚΙΚΟ ΕΜΒΟΛΙΟ**

- Η αυξημένη συχνότητα μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου στην εφηβική και νεαρή ενήλικο ηλικία
- Το χαμηλό επίπεδο προστατευτικών αντισωμάτων για μηνιγγιτιδόκοκκο ακόμη και σε εφήβους που εμβολιάστηκαν στη βρεφική ηλικία
- Η μεγάλη εισροή μεταναστών και μετακινήσεις πληθυσμών στην Ελλάδα και την Ευρώπη από χώρες που ενδημούν οι ορότυποι του εμβολίου
- Η μεταβαλλόμενη και απρόβλεπτη επιδημιολογία των οροομάδων μηνιγγιτιδοκόκκου
- Οι νεαροί ενήλικες ταξιδεύουν συχνά για σπουδές, αναψυχή ή εργασία στο εξωτερικό
- Οι έφηβοι αποτελούν ομάδα που δεν προσεγγίζεται εύκολα για εμβολιασμό. Σε κάθε δυνατή ευκαιρία πρέπει να προσφέρεται η καλύτερη δυνατή εμβολιαστική κάλυψη



ΕΙΚΟΝΑ 6. Παραγωγή εμβολίων μηνιγγιτιδοκόκκου με χρήση τεχνικής ανάστροφης αναζήτησης αντιγόνων εμβολίων (reverse vaccinology). Η διαδικασία είναι πολύ πιο αποτελεσματική και σύντομη καθώς η αρχική επιλογή αντιγόνων γίνεται στον υπολογιστή και όχι στο εργαστήριο.

και να διασφαλισθεί μακρός χρόνος προστασίας. Μπορεί να χορηγηθεί σε ανοσοκατεσταλμένους, αλλά πιθανόν η αντισωματική απάντηση να υπολείπεται (πίνακας 3).

Το Menveo™ μπορεί να συγχρηγηθεί με όλα τα εμβόλια που γίνονται στην εφηβική ηλικία (Tdap, HPV), καθώς υπάρχουν κλινικές μελέτες που δείχνουν ότι δεν επηρεάζεται η αντισωματική απάντηση σε κανένα από τα εμβόλια που χορηγούνται συγχρόνως.

Αξίζει να αναφερθεί ότι υπάρχουν κλινικές μελέτες που δείχνουν πολύ καλά αποτελέσματα

ανοσογονικότητας και ασφάλειας και σε βρέφη <1 έτους και παιδιά και αναμένεται τα επόμενα χρόνια να λάβει και άδεια για μικρότερες ηλικίες.

Λόγοι εμβολιασμού ή επανεμβολιασμού με εμβόλιο μηνιγγιτιδοκόκκου στην εφηβική ηλικία

Το 4δύναμο (A,C, W135,Y) συζευγμένο εμβόλιο Menveo™ προορίζεται για τον εμβολιασμό εφήβων και ειδικών ομάδων πληθυσμού (πίνακας 3). Λόγοι που υποστηρίζουν τον εμβολιασμό των εφήβων είναι οι εξής (πίνακας 4):

- Η αυξημένη συχνότητα της MN στην εφηβική και νεαρή ενήλικο ηλικία. Ακόμη και τα παιδιά που εμβολιάστηκαν στη βρεφική ηλικία για οροομάδα C δεν φαίνεται να έχουν προστατευτικό επίπεδο αντισωμάτων.
- Η μεγάλη εισροή μεταναστών στην Ελλάδα και την Ευρώπη από χώρες που ενδημούν οι ορότυποι που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο και ειδικότερα από χώρες της Αφρικής και της Ασίας. Λόγω της μετακίνησης πληθυσμών από χώρες με αυξημένη επίπτωση MN, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα επιδημιών στο άμεσο μέλλον. Υπάρχει εμπειρία από άλλες Ευρωπαϊκές χώρες, που επιστροφή προσκυνητών από τη Μέκκα προκάλεσε επιδημίες και θανάτους.
- Η μεταβαλλόμενη και απρόβλεπτη επιδημιολογία των οροομάδων MK. Έχει παρατηρηθεί σε πολλές χώρες, ορότυποι που είχαν χαμηλή επίπτωση για αρκετά χρόνια, απότομα να αυξάνουν. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να εξηγηθεί γενετικά, λόγω του φαινομένου

της δυνατότητας μεταβολής κάψας (capsular switching) που υπάρχει στους μηνιγγοδοκόκκους. Έτσι, εάν βρεθούν στο ρινοφάρυγγα δύο στελέχη διαφορετικών οροομάδων, μπορεί να μεταφερθούν γονίδια που αφορούν την κάψα, διατηρώντας ανέπαφο το υπόλοιπο γενετικό τους υλικό. Με τον τρόπο αυτό ξεφεύγουν από τα ειδικά αντισώματα που παράγει ο οργανισμός για ορισμένες οροομάδες.

- δ) Ο τρόπος ζωής των σύγχρονων εφήβων που περιλαμβάνει περισσότερα ταξίδια για σπουδές, αναψυχή ή εργασία στο εξωτερικό.
- ε) Οι έφηβοι αποτελούν ομάδα που δεν προσεγγίζεται εύκολα για εμβολιασμό. Σε κάθε δυνατή ευκαιρία πρέπει να προσφέρεται η καλύτερη δυνατή κάλυψη με τα διαθέσιμα εμβόλια.

Με βάση τα παραπάνω η Εθνική επιτροπή εμβολιασμών συμπεριέλαβε πρόσφατα (Μάρτιος 2011) το 4δύναμο συζευγμένο εμβόλιο Menveo™ στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών για τους εφήβους.

Εμβόλια έναντι οροομάδας B

Ο ΜΚ οροομάδας B προκαλεί το υψηλότερο ποσοστό ΜΝ στις περισσότερες περιοχές του πλανήτη. Για αυτό το λόγο και αποτελούσε προτεραιότητα η παρασκευή εμβολίου για αυτή την οροομάδα. Υπάρχουν όμως σημαντικές ιδιαιτερότητες για την οροομάδα B που καθιστούν δύσκολη την παρασκευή εμβολίου:

- α) Ο πολυσακχαρίτης που περιβάλλει το βακτήριο παρουσιάζει δομικές ομοιότητες με δομές που υπάρχουν στον ανθρώπινο εμβρυϊκό εγκέφαλο (neural cell adhesion molecule, PSA-NCAM), ενώ παρόμοιες δομές υπάρχουν και σε ιστούς ενηλίκων αλλά σε μικρότερο βαθμό. Έτσι η χρήση του πολυσακχαρίτη αυτού θα μπορούσε να προκαλέσει αυτοάνοσες αντιδράσεις ή εμβρυϊκές βλάβες. Επιπλέον ο πολυσακχαρίτης της ομάδας B είναι ελάχιστα ανοσογόνος.
- β) Αρκετές πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για παρασκευή εμβολίου παρουσιάζουν γενετική ετερογένεια ανάλογα με την περιοχή του πλανήτη που προέρχονται τα στελέχη. Έχουν παρασκευασθεί εμβόλια από καψίδιο της εξωτερικής μεμβράνης του ΜΝ οροομάδας B που περιέχει πρωτεΐνες χωρίς πολυσακχαρίτες (Outer Membrane Vesicle- OMV). Τα εμβόλια αυτά αντιμετώπισαν με επιτυχία τοπικές επιδημίες στη Νέα Ζηλανδία και την Κούβα,

αλλά τα στελέχη που χρησιμοποιήθηκαν διαφέρουν σημαντικά από άλλων περιοχών και δεν μπορεί να έχουν γενική εφαρμογή.

Λόγω των παραπάνω περιορισμών απαιτούνταν καινοτόμες τεχνικές παρασκευής εμβολίων για να είναι εφικτή η παρασκευή εμβολίου για την οροομάδα B. Η εφαρμογή τεχνικών της ανάστροφης αναζήτησης υποψήφιων αντιγόνων εμβολίων (reverse vaccinology), έδωσε ώθηση στη δημιουργία νέων εμβολίων (εικόνα 6). Σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο αντί να ξεκινήσει η προσπάθεια στο εργαστήριο για να βρεθούν κατάλληλα αντιγόνα, ακολουθείται η αντίστροφη πορεία (reverse) και αρχικά γίνεται μελέτη πολλών γονιδιωμάτων σε υπολογιστές (in silico) και βρίσκονται πιθανοί στόχοι-πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης του μηνιγγοδοκόκκου που υπάρχουν στα περισσότερα στελέχη οροομάδας B. Στη συνέχεια, οι συγκεκριμένες πρωτεΐνες ελέγχονται σε πειραματόζωα για την ικανότητά τους να επάγουν προστατευτική αντισωματική απάντηση.

Με τη χρήση αυτής της μεθόδου έχει παρασκευασθεί ένα εμβόλιο για την οροομάδα B που πέρασε με επιτυχία κλινικές μελέτες φάσης III σε βρέφη και παιδιά. Το εμβόλιο έχει το εμπορικό όνομα Bexsero™ (Novartis vaccines) και αναμένεται να λάβει άδεια κυκλοφορίας περίπου σε 2 χρόνια. Το εμβόλιο αυτό είναι πρωτεϊνικό και χρησιμοποιεί μίγμα 4 πρωτεϊνών: NadA (Neisserial adhesin A), fHbp (factor H binding protein), NHBA (Neisserial heparin-binding antigen) και PorA (Porin A). Οι πρωτεΐνες αυτές είναι σχετικά σταθερές σε στελέχη ΜΚ οροομάδας B από διαφορετικές περιοχές του πλανήτη.

Η μηνιγγοδοκοκκική νόσος εξακολουθεί ακόμη και σήμερα να προκαλεί υψηλή θνητότητα και επιπλοκές και να αποτελεί πρόκληση για τους γιατρούς και τη δημόσια υγεία. Έχουν γίνει όμως σημαντικά βήματα για την παρασκευή εμβολίων που θα παρέχουν αποτελεσματική προστασία και θα καλύπτουν περισσότερες οροομάδες. Η ένταξη αυτών των εμβολίων στα προγράμματα εμβολιασμού, αλλά και η επέκταση της χρήσης τους στη βρεφική ηλικία, αναμένεται να μειώσουν σημαντικά την επίπτωση της μηνιγγοδοκοκκικής νόσου και να δώσουν ελπίδες για την εξάλειψη της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

A. ΚΑΔΙΤΗΣ

Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics

- 2006; 118:1774-93.
- National Heart Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2007. Bethesda, MD; 2007.
- Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu U, et al. Prospective multicenter study of the viral etiology of bronchiolitis in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2008; 15:111-8.
- Zhang L, Peebles ME, Boucher RC, Collins PL, Pickles RJ. Respiratory syncytial virus infection of human airway epithelial cells is polarized, specific to ciliated cells, and without obvious cytopathology. *J Virol* 2002; 76:5654-66.
- Johnson TR, Varga SM, Braciale TJ, Graham BS. Vbeta14(+) T cells mediate the vaccine-enhanced disease induced by immunization with respiratory syncytial virus (RSV) G glycoprotein but not with formalin-inactivated RSV. *J Virol* 2004; 78:8753-60.
- Calogero C, Sly PD. Acute viral bronchiolitis: to treat or not to treat-that is the question. *J Pediatr* 2007; 151:235-7.
- Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113:701-7.
- Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:293-8.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: Global Strategy For Asthma Management and Prevention; 2006.
- British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma: British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2005.
- Behrman and Kliegman. Nelson Essentials of Pediatrics. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002.
- Μ. ΜΟΣΧΟΒΗ**
- Shahein AR, Gonzalez S, Carcao M, Abdelhaleem M, Hellmann J, McNamara PJ. A case of severe eosinophilia in a preterm infant. *Pediatrics* 2011 Mar; 127(3):e767-71. Epub 2011 Feb 28.
- Gordon PV, Clark R. In response to the case report of allergic enterocolitis in a preterm neonate: how prevalent is systemic eosinophilia with NEC? *J Perinatol* 2011 Apr; 31(4):297-8.
- Wolfe JL, Aceves SS. Gastrointestinal manifestations of food allergies. *Pediatr Clin North Am* 2011 Apr; 58(2):389-405.
- Schoepfer AM, Simon D, Straumann A. Eosinophiloesophagitis: latest intelligence. *Clin Exp Allergy* 2011 Mar 24. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03739.x (Epub ahead of print).
- Ireland-Jenkin K, Wu X, Heine RG, Cameron DJ, Catto-Smith AG, Chow CW. Oesophagitis in children: reflux or allergy? *Pathology* 2008 Feb; 40(2):188-95.
- Rossi G, Tironi A, Dore R, Nannini N, Mengoli MC, Bertolani M, Richeldi L. Pulmonary eosinophilic infiltrates. *Pathologica* 2010 Dec; 102(6):537-46.
- Pereira de Silva N, Piquioni P, Kochen S, Saidon P. Risk factors associated with DRESS syndrome produced by aromatic and non-aromatic antiepileptic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2011 Feb 26 (Epub ahead of print).
- Tera M, Honda T, Yamamoto S, Yoshida M, Tsuchiya N, Moriyama Y, Matsui T, Tokutake S, Suzuki E, Shirato Y, Muto A, Hayashi K, Hamada H. Early induction of interleukin-5 and peripheral eosinophilia in acute pneumonia in Japanese children infected by pandemic 2009 influenza A (A/H1N1pdm) in Tokyo area. *Microbiol Immunol*. 2011 Feb 16. doi: 10.1111/j.1348-0421.2011.00320.x (Epub ahead of print).
- Bain BJ. Review: eosinophils and eosinophilic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010 Dec; 8(12):901-3.
- Α. Γ. ΜΙΧΟΣ**
- Auckland C, Gray S, Borrow R, et al. Clinical and immunologic risk factors for meningococcal C conjugate vaccine failure in the United Kingdom. *J Infect Dis* 2006; 194:1745-52.
- Campbell H, Andrews N, Borrow R, Trotter C, Miller E. Updated postlicensure surveillance of the meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlates of protection, and modeling predictions of the duration of herd immunity. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17:840-7.
- Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease-population biology and evolution. *Vaccine* 2009; 27 Suppl 2:B64-70.
- Cooper B, DeTora L, Stoddard J. Menveo(R): a novel quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135 and Y. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10:21-33.
- de Filippis I. Quest for a broad-range vaccine against *Neisseria meningitidis* serogroup B: implications of genetic variations of the surface-exposed proteins. *J Med Microbiol* 2009; 58:1127-32.
- Deeks ED. Meningococcal quadrivalent (serogroups A,

- C, w135, and y) conjugate vaccine (Menveo): in adolescents and adults. *BioDrugs* 2010; 24:287-97.
- Granoff DM.* Review of meningococcal group B vaccines. *Clin Infect Dis* 2010; 50 Suppl 2:S54-65.
- Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME.* Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009; 27 Suppl 2:B51-63.
- Pelton SI.* Conjugate meningococcal vaccines: lifesaving or inefficient use or both-no easy answer. *Clin Infect Dis* 2010; 50:192-3.
- Poland GA.* Prevention of meningococcal disease: current use of polysaccharide and conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2010;50 Suppl 2:S45-53.
- Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC.* Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol* 2009; 9:213-20.
- Theodoridou MN, Vasilopoulou VA, Atsali EE, et al.* Meningitis registry of hospitalized cases in children: epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32-year period. *BMC Infect Dis* 2007; 7:101.